



Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Organizzazione della gestione del controllo della TAO

Modulo 1

Indice degli Argomenti

Lez. 1.1	Introduzione e illustrazione del progetto formativo.
Lez. 1.2	Requisiti tecnologici richiesti per la partecipazione al corso
Lez. 1.3	Modalità operative pratiche per esecuzione FAD
Lez. 1.4	Le linee di indirizzo conferenza Stato Regioni e Prov. Autonome
Lez. 1.5	L'impiego dei programmi informatizzati nella gestione delle terapie antitrombotiche con gli AntiVitamina K –(AVK) o i Nuovi Antitrombotici Orali-(NAO)
Lez. 1.6	Modelli organizzativi di gestione della TAO
Lez. 1.7	La gestione integrata dei trattamenti antitrombotoici
Test finale	Test di verifica finale

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005





Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Organizzazione della gestione del controllo della TAO

Introduzione e illustrazione del progetto formativo

Scopo delle terapie anticoagulanti orali è quello di, riducendo il grado di coagulazione, prevenire o curare le manifestazioni trombemboliche senza esporre il paziente ad un rischio emorragico troppo elevato

OBIETTIVO GENERALE DEL CORSO

Mettere in grado il Medico di Medicina Generale di gestire autonomamente e nel modo più efficace possibile la sorveglianza delle terapie anticoagulanti orali nei propri pazienti

Introduzione e illustrazione del progetto formativo

OBIETTIVI FORMATIVI

- Conoscere il meccanismo d'azione dei farmaci anticoagulanti
- Conoscere indicazioni e controindicazioni all'uso dei farmaci anticoagulanti
- Conoscere il significato dei test utilizzati per la determinazione del livello di decoagulazione raggiunto dal paziente
- Saper elaborare la prescrizione terapeutica in base ai valori ottenuti dai test di laboratorio considerando l' obiettività clinica del paziente e le terapie associate
- Saper educare il paziente che pratica la TAO
- Saper organizzare il percorso diagnostico terapeutico del paziente in TAO

Introduzione e illustrazione del progetto formativo

PROGRAMMA DELLE LEZIONI

- **1^ Modulo**: Organizzazione della gestione del controllo della TAO
- **2^ Modulo**: Fisiopatologia della coagulazione.
  1. I farmaci antitrombotici : Le eparine, gli AntiVitamina K (AVK), Nuovi Antitrombotici Orali (NAO).
  2. Il laboratorio di coagulazione e la sorveglianza delle terapie antitrombotiche
- **3^ Modulo**: Indicazioni ai trattamenti antitrombotici
- **4^ Modulo**: La gestione della TAO nello studio del MMG
- **5^ Modulo**: Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)
- **6^ Modulo**: L'impiego delle Eparine nella pratica clinica

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico Nuove opportunità gestionali

PREMESSA

- La terapia anticoagulante Orale continua a svilupparsi (mediamente +10% anno) con una incidenza che non vede interruzioni.
- La sorveglianza dei trattamenti antitrombotici, richiede conoscenze ed esperienze specifiche non presenti a tutti i livelli degli operatori sanitarie e che al momento sono sviluppate nei Centri Trombosi (CT).

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico Nuove opportunità gestionali

PREMESSA

- In Italia, i C T, che nella pratica clinica si fanno carico attualmente del monitoraggio dei trattamenti antitrombotici, hanno formato una Federazione (FCSA) che si occupa degli aspetti organizzativi, scientifici e della formazione continua dei Centri e del personale in essi operante.
- Esistono nel paese risorse umane con professionalità tali che, con conoscenze specifiche aggiuntive, possono farsi carico del monitoraggio della TAO. Fra questi i Medici di Medicina Generale (MMG) sono quelli più vicini al paziente ed hanno una presenza sul territorio talmente diffusa che potrebbero essere, addirittura, una soluzione ottimale.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico
Nuove opportunità gestionali

La conferenza permanente per i rapporti fra lo Stato, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano ha emanato nell'Aprile del 2010 Linee di indirizzo per il miglioramento della qualità di vita dei pazienti in trattamento antitrombotico.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico Nuove opportunità gestionali

In tali linee di indirizzo viene sancito che le Regioni e le Provincie Autonome si impegnano a:

- Promozione percorsi assistenziali per pazienti con patologie croniche in trattamento con terapia anticoagulante.
- Costituzione o consolidamento, di reti diagnostico-terapeutiche regionali e/o interregionali che permettano l'integrazione fra Centri antitrombosi, strutture ospedaliere, Medici di Medicina Generale (MMG), gli specialisti di settore (cardiologi, angiologi, ematologi e altri)
- Garantire la formazione continua, di tutte le figure professionali coinvolte nella gestione dei pazienti in terapia anticoagulante, compresi i MMG, i medici ospedalieri e gli specialisti di settore, attraverso i Centri Trombosi facenti capo alla Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA);

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico
Nuove opportunità gestionali

Sono appena stati approvati alcuni, e sono in corso di approvazione altri, nuovi farmaci antitrombotici (NAO) che pur presentandosi come farmaci da usare a dosi fisse richiederanno in questa prima fase uno studio di sorveglianza/vigilanza per verificare/certificare che risultati degli studi di fase III che ne hanno dimostrato sicurezza ed efficacia non inferiori ai dicumarolici (Coumadin e Sintrom) siano confermati anche nella pratica clinica comune di routine e individuare quei parametri, che successivamente nel loro uso quotidiano saranno da tenere sotto controllo per garantire la sicurezza dei pazienti in terapia.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico
Nuove opportunità gestionali

Un ruolo centrale avranno anche in questo caso i MMG per garantire quella vigilanza necessaria, almeno nelle prime fasi di utilizzo, per segnalare eventi avversi sia emorragici che di altra natura clinica che eventualmente occorressero nei pazienti da loro seguiti. Esistono nel paese risorse umane con professionalità tali che, con conoscenze specifiche aggiuntive, possono farsi carico del monitoraggio della TAO. Fra questi i Medici di Medicina Generale (MMG) sono quelli più vicini al paziente ed hanno una presenza sul territorio talmente diffusa che potrebbero essere, addirittura, una soluzione ottimale.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico
Nuove opportunità gestionali

L'opportunità che deriva da queste premesse è quella di arricchire le conoscenze dei Medici di Medicina Generale di quelle conoscenze specifiche aggiuntive necessarie a supportarli con le esperienze maturate nei Centri Trombosi (CT) nella gestione dei casi più problematici e nella gestione delle situazioni inusuali decentrando il monitoraggio della TAO mantenendo comunque gli standard qualitativi del monitoraggio a livelli accettabili.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico
Nuove opportunità gestionali

L'idea è già stata attuata a livello sperimentale in situazioni isolate e ha dimostrato che con una opportuna organizzazione la soluzione decentrata può offrire una soluzione che eguaglia la qualità mantenuta nel Centro Trombosi, ed avvicinando la gestione della terapia al paziente e rinforzando ed ottimizzando il rapporto medico paziente.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico
Nuove opportunità gestionali

Recentemente studi hanno dimostrato che i MMG messi nelle stesse condizioni operative degli specialisti dei Centri Trombosi e formati specificamente sono in grado di erogare un trattamento anticoagulante orale ai loro pazienti qualitativamente simile (per sicurezza ed efficacia) a quello dei Centri Trombosi

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico
Nuove opportunità gestionali

Per ottenere questo, in modo diffuso su tutto l'ambito nazionale, viene proposto di adottare il sistema della formazione a distanza, già con successo sperimentato nella realtà della provincia di Parma, dove grazie a questa metodologia hanno intrapreso la sorveglianza della TAO in modo professionale e dimostrabile, grazie anche alla condivisione della base dati con i Centri Trombosi di riferimento.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico Nuove opportunità gestionali

- Contestualmente alla formazione specifica, al termine del percorso formativo potrebbe essere individuata la possibilità di istituzionalizzare, tramite la collaborazione fra MMG e CT di riferimento e SSN, una modalità di gestione integrata sul territorio delle terapie antitrombotiche
- E poter istituire un albo di MMG "accreditati" alla gestione dei trattamenti antitrombotici per i loro pazienti, in collegamento INTREGRATO con i CT del territorio.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico Nuove opportunità gestionali

- Il progetto vede come attori principali la FIMMG, METIS e FCSA per la realizzazione delle parti operative:
- La distribuzione sul territorio dei MMG i loro diversi orari di operatività in ambulatorio e sul territorio, le diverse disponibilità di tempo da dedicare all'apprendimento ed altri aspetti logistici ed organizzativi rende pressoché indispensabile l'uso di un modello che per la sua stessa natura sia raggiungibile e fruibile nei tempi e modi che ognuno degli MMG interessati riterrà per se più opportuni.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico Nuove opportunità gestionali

- Al termine del progetto formativo si prevede di poter organizzare incontri vis-a-vis (a livello di Aziende USL o Provinciale o Regionale)
- A questo incontro parteciperanno - il responsabile del Centro Trombosi dell'area -il rappresentante di area della FIMMG (METIS) come pure un rappresentante istituzionale del SSN, (da definire se l'iniziativa potrà avere carattere provinciale, interprovinciale o regionale).
- Potrebbe essere coinvolto a questo proposito il responsabile del rischio clinico provinciale o regionale per avere un contributo oltre che scientifico anche istituzionale.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico
Nuove opportunità gestionali

F.C.S.A.

- Curerà la composizione iniziale e il successivo aggiornamento del materiale didattico individuerà le forme di erogazione audiovisive ritenute più idonee a garantire il successo dell'apprendimento, manterrà i rapporti col provider dei servizi informatici e relativa piattaforma di infrastruttura per la componente scientifica;
- stabilirà in accordo con FIMMG i criteri e gli standard da considerare accettabili per considerare di successo la partecipazione al corso e quindi individuare i MMG accreditati ad effettuare il monitoraggio della TAO in collaborazione con Centro Trombosi;

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico
Nuove opportunità gestionali

FIMMG/METIS

- Realizzerà la preparazione del materiale didattico nelle modalità più opportune per renderlo fruibile in modo ottimale dagli utilizzatori;
- garantirà l'aggiornamento tempestivo dei materiali on line, in linea con quanto fornito sia da FCSA che eventualmente da FIMMG;
- registrerà i partecipanti e li fornirà delle credenziali per l'accesso;
- preparerà i report riassuntivi con i dati relativi alla frequenza e ai risultati finali nelle modalità da concordare.

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico Nuove opportunità gestionali

La piattaforma formativa e-learning

- La piattaforma **Web Learning** sarà il programma che permetterà di gestire in rete l'erogazione del corso di formazione in modalità e-learning. Sarà collocata su un server che renderà fruibile il corso da qualsiasi postazione internet.
- Sia la piattaforma che la modalità didattica e-learning sono state ampliamente verificate nella loro efficacia da precedenti corsi on-line.che hanno coinvolto numerosi Medici di Medicina Generale dell'Emilia Romagna.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005





Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Organizzazione della gestione del controllo della TAO

Requisiti tecnologici richiesti per la partecipazione al corso

I requisiti tecnologici necessari per fruire del programma di fad prevedono:

- l'uso di pc, notebook, netbook, tablet;
- l'uso dei più comuni sistemi operativi (Windows XP, Windows Vista, Windows 7, Windows 8, Mac OS, Mac OSX, etc.);
- l'uso di un qualunque browser per la navigazione internet; si consigliano Mozilla Firefox oppure Google Chrome, ma è ammesso l'utilizzo anche degli altri browser.

Requisiti tecnologici richiesti per la partecipazione al corso

È attivo un servizio di helpdesk disponibile al seguente indirizzo email: **fad.fimmgmetis@gmail.com**

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005





Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Organizzazione della gestione del controllo della TAO

Modalità operative pratiche per esecuzione FAD

- Per iscriversi al corso ed ottenere i **crediti ECM** è sufficiente accedere alla pagina web

  http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=285&eve=56

  dove verrà messa a disposizione la documentazione necessaria all'apprendimento, le info per l'accesso ai questionari di apprendimento e di gradimento.
- I crediti verranno inviati dopo la chiusura del corso.

Modalità operative pratiche per esecuzione FAD

- Il **test** è strutturato in tre fasi:
  1. questionario di apprendimento
  2. questionario di gradimento
  3. generazione attestato
- Per ottenere i crediti è necessario rispondere correttamente ad almeno **57 domande** (soglia minima) su 75 del questionario di apprendimento e compilare il questionario di gradimento.
- Una volta ultimato il questionario di apprendimento:
  1. in caso di **non superamento**, puoi compilare nuovamente il questionario
  2. in caso di **superamento**, accederai al questionario di gradimento

Modalità operative pratiche per esecuzione FAD

- Al termine del questionario di gradimento potrai generare il tuo attestato, inserendo i dati richiesti. **L'attestato (valido salvo buon fine)** coi crediti assegnati **per l'anno in cui la FAD viene superata**, sarà generato automaticamente dal sistema in base ai dati da te inseriti ed inviato all'indirizzo di posta elettronica indicato in fase di compilazione.
- Si ricorda che i **TUTTI I DATI** richiesti in fase di compilazione sono **OBBLIGATORI** e necessari per l'acquisizione dei crediti. Qualora si registrassero compilazioni con dati errati o palesemente mendaci, le stesse **saranno invalidate**.

Modalità operative pratiche per esecuzione FAD

- Il test, una volta iniziato, deve essere portato a termine (non è possibile sospendere la compilazione e riprenderla in un secondo momento) - le compilazioni iniziate e non terminate vengono registrate dal sistema come "non superate" e **non rappresentano l'iscrizione al corso**.
- Dopo aver consultato il **materiale didattico**, per accedere ai test cliccare sul pulsante "**Clicca qui per iniziare la tua fad**".

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Organizzazione della gestione del controllo della TAO

Lezione 4

Le linee di indirizzo conferenza Stato Regioni e Prov.Autonome in tema di gestione trattamenti antitrombotici

Numero stimato e prevalenza pazienti in trattamento con anticoagulanti orali antivitamina k (anno 2010)



- ✓Italia, anno 2010
- ✓Nr. Pazienti 911.269
- ✓Prevalenza 1,58

Numero stimato e prevalenza pazienti in trattamento con anticoagulanti orali antivitamina k (anno 2010)

ABRUZZO	17269	1,29
BASILICATA	7619	1,29
CALABRIA	21508	1,07
CAMPANIA	59846	1,03
EMILIA ROMAGN	82557	1,90
FRIULI	28925	2,35
LAZIO	71209	1,27
LIGURIA	29788	1,84
LOMBARDIA	142660	1,46
MARCHE	24739	1,58
MOLISE	4230	1,32
PIEMONTE	77144	1,74
PUGLIA	53954	1,32
SARDEGNA	24872	1,49
SICILIA	40070	0,80
TOSCANA	62380	1,68
TOTPROV.AUT.	17061	1,67
UMBRIA	14935	1,67
VALLE D'AOSTA	2618	2,06
VENETO	94171	1,93
ITALIA	911269	1,58

Numero stimato e prevalenza pazienti in trattamento con anticoagulanti orali antivitamina k (*previsione 2011*)



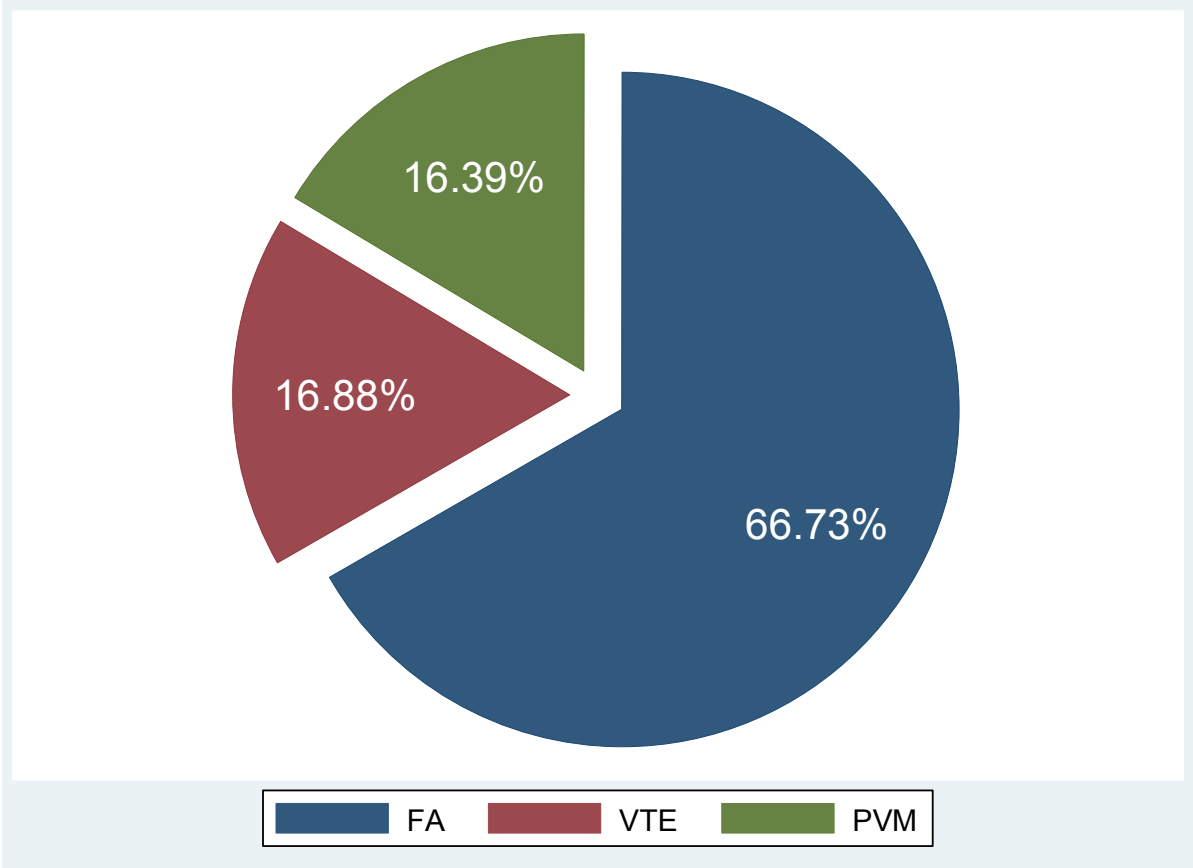
- ✓Italia, anno 2010
- ✓Nr. Pazienti 911.269
- ✓Prevalenza 1,58

PREVISIONE

- ✓Italia, anno 2011
- ✓Nr. Pazienti 1.050.000
- ✓Prevalenza 1,70

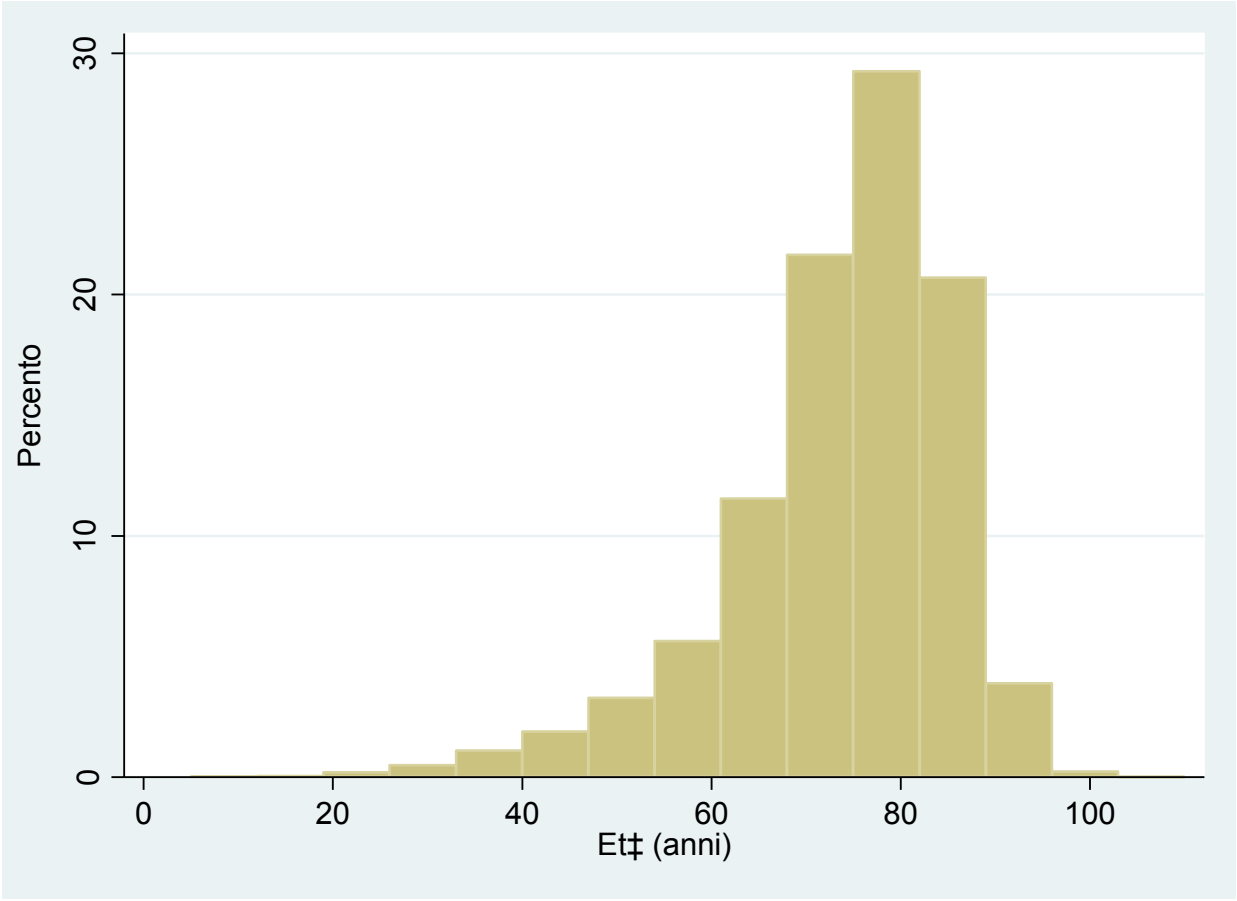
Per quali patologie sono in trattamento

DATI PROVENIENTI DA CONTROLLO QUALITÀ TERAPEUTICA FCSA 2010



Distribuzione per età

DATI PROVENIENTI DA CONTROLLO QUALITÀ TERAPEUTICA FCSA 2010



Distribuzione della sorveglianza TAO in Italia

Si può stimare, in base ai dati del controllo della qualità terapeutica, che i Centri Trombosi aderenti a FCSA seguano circa 1/3 dei pazienti (300000).

Di questi si ha un riscontro per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

- **e gli altri??**

non è noto ed impossibile poterlo, attualmente, rilevare quale è la reale efficacia e la sicurezza del trattamento in questi pazienti…

…non hanno forse, questi, gli stessi diritti di veder garantito il loro diritto ad un trattamento sicuro ed efficace, verificato dagli opportuni indicatori ?

Conclusioni…

Il calcolo del numero pazienti in TAO dimostra l'importanza fenomeno sanitario età elevata, con implicazioni socio assistenziali rilevanti, con i dati raccolti da FCSA finalmente se ne ha una idea realistica il calcolo della prevalenza dei pazienti in TAO evidenzia che alcune aree/regioni non sono allineate alla media nazionale questo dovrebbe suscitare la necessità di intraprendere interventi per :

1) **verifica motivi delle differenze sull'impiego di questi farmaci**
2) **adeguamento organizzativo per garantire parità di diritto alla salute su tutto il territorio nazionale.**

Esiste un numero elevato di pazienti, in cui non è noto se vengono garantite le adeguate misure di corretta sorveglianza del trattamento.

Commissione per l'elaborazione di un documento di indirizzo per le Regioni

Ministero della Salute

governo clinico sicurezza dei pazienti

Roma, 29 giugno 2007

Visto il decreto legislativo 502/92 .....

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 .....

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 23 maggio 2003 .....

Considerata la peculiarità della situazione sanitaria i cui versano i pazienti sottoposti a terapia anticoagulante, la prevalenza della patologia e la variabilità assistenziale;

Ritenuto di dover provvedere all'istituzione di una commissione che proponga un documento di indirizzo per le Regioni sulle modalità di assistenza per i pazienti in terapia anticoagulante per migliorane la qualità dell'assistenza sanitaria;

DECRETA

Articolo 1

E' istituita presso la Direzione Generale della Programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema del Ministero della salute la Commissione per l'elaborazione di un documento di indirizzo per le Regioni sulle appropriate modalità di assistenza per i pazienti in terapia anticoagulante.

Commissione per l'elaborazione di un documento di indirizzo per le Regioni

Ministero della Salute

governo clinico sicurezza dei pazienti

Roma, 29 giugno 2007

INVIATO ALLA COMMISSIONE SALUTE DELLA CONFERENZA STATO-REGIONI

Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali
DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ
DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA
UFFICIO III

Commissione per l'elaborazione di un documento di indirizzo per le Regioni e P.A. per la gestione dei pazienti in terapia antitrombotica

Documento di indirizzo per le Regioni e P.A. per il miglioramento della qualità e la sicurezza dei pazienti in terapia antitrombotica

Commissione per l'elaborazione di un documento di indirizzo per le Regioni

Ministero della Salute

governo clinico sicurezza dei pazienti

Roma, 29 giugno 2007

DOCUMENTO TECNICO

BOZZA ACCORDO STATO-REGIONI

Accordo Stato-Regioni

Ministero della Salute

governo clinico sicurezza dei pazienti

Roma, 29 giugno 2007

Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome sul documento elaborato dal Ministero del lavoro recante indicazioni per la gestione dei pazienti in terapia antitrombotica. (SALUTE)
Accordo ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281

SANCISCE ACCORDO
tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano

Regioni e Province autonome si impegnano a :

Accordo Stato-Regioni

Commissione per l'elaborazione di un documento di indirizzo per le Regioni e P.A. per la gestione dei pazienti in terapia antitrombotica
Pres. Dott. A.Ghirardini- Ass. Dott.ssa A:Defeo

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente "Linee di indirizzo per il miglioramento della qualità e la sicurezza dei pazienti in terapia antitrombotica".

Rep. Atti n. 58 /CSR del 29 aprile 2010

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 29 aprile 2010:

Accordo Stato-Regioni

- il decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006 Approvazione del Piano Sanitario Nazionale 2006-2008, individua gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute e degli altri diritti sociali e civili in ambito sanitario, ed in particolare il punto 4.4, si prefigge la promozione del Governo clinico quale strumento per il miglioramento della qualità delle cure per i pazienti e per lo sviluppo delle capacità complessive e dei capitali del SSN, allo scopo di mantenere standard elevati e migliorare le performance professionali del personale, favorendo lo sviluppo dell'eccellenza clinica;

- presso la Direzione Generale della Programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema del Ministero della salute è stata istituita in data 29 giugno 2007 una apposita Commissione che ha elaborato un documento di indirizzo al fine di migliorare la qualità e la sicurezza dei pazienti sottoposti a terapia antitrombotica", ciò in considerazione della peculiarità della situazione sanitaria in cui versano i pazienti sottoposti a tale terapia, alla prevalenza della patologia e alla variabilità assistenziale;

SI CONVIENE

Considerato che:

- Il trattamento anticoagulante costituisce un trattamento di grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche e delle patologie vascolari, che la diagnosi strumentale e di laboratorio degli eventi clinici associati alla patologia trombotica, unitamente alla sorveglianza clinica e di laboratorio della terapia antitrombotica, risultano di fondamentale importanza per la gestione di tali pazienti e che la somministrazione di farmaci anticoagulanti potrebbe comportare il rischio di eventi avversi correlati ad una inadeguata gestione della terapia;

Accordo Stato-Regioni

altri) e strutture di assistenza territoriale e domiciliare, laddove presenti. La costituzione o il consolidamento delle reti dovrà avvenire sulla base di una programmazione delle relative attività, che definisca la distribuzione ottimale, le caratteristiche delle strutture accreditate ed il loro assetto organizzativo.

c) adottare, laddove non previsto dalle normative regionali in materia, procedure di accreditamento delle strutture che erogano terapie anticoagulanti, che prevedano specifici criteri, tra cui la partecipazione a controlli esterni di qualità e certificazione;

d) implementare sistemi di monitoraggio delle attività, capaci di definire le ricadute cliniche e assistenziali delle attività stesse attraverso l'individuazione di idonei indicatori;

e) garantire la formazione continua, in accordo con quanto previsto dal programma nazionale per la formazione degli operatori in sanità, di tutte le figure professionali coinvolte nella gestione dei pazienti in terapia anticoagulante, compresi i MMG, i medici ospedalieri e gli specialisti di settore, nonché il personale delle strutture di assistenza territoriale e domiciliare, attraverso l'organizzazione di corsi di formazione e training pratici con il diretto coinvolgimento dei Centri di sorveglianza della terapia anticoagulante facenti capo alla Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA);

f) prevedere, nel caso di trattamento con farmaci antagonisti della Vitamina K, in presenza di particolari condizioni o necessità cliniche del paziente o di situazioni logisticamente disagiate di questo, l'utilizzo di coagulometri portatili con modalità di gestione del tipo "self test". La gestione dei coagulometri portatili dovrebbe essere garantita dai CAT per ciò che concerne la scelta dei criteri di individuazione dei pazienti idonei ad utilizzarli a domicilio, la distribuzione ed il controllo degli apparecchi, con il coinvolgimento dei laboratori accreditati;

g) attribuire ai Centri antitrombosi sia le funzioni di sorveglianza epidemiologica che di riferimento per i pazienti maggiormente critici, o pazienti inviati dal medico di medicina generale o da specialisti del territorio;

h) sulla base di criteri di efficacia e di efficienza individuati dall'AIFA, i centri antitrombosi partecipano al monitoraggio della fase di introduzione di nuovi farmaci anticoagulanti per l'uso clinico cronico ed alla relativa farmacovigilanza attraverso studi di fase IV (studi *post-marketing*).

Accordo Stato-Regioni

Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

Il Ministero, le Regioni e le Province autonome, con il supporto della FCSA e dell'Associazione italiana dei pazienti anticoagulati (AIPA) nonché di altre associazioni ed enti, si impegnano a garantire che:

a. i pazienti vengano correttamente informati sull'utilizzo e sull'efficacia della terapia anticoagulante dai professionisti che gestiscono la terapia, nonché sui percorsi assistenziali e sui comportamenti da tenere per prevenire eventi avversi;
b. vengano individuati siti web istituzionali validati anche a livello internazionale che aiutino nella divulgazione di una corretta informazione sull'argomento e favoriscano l'accesso a strutture accreditate e/o certificate;
c. i pazienti abbiano la possibilità di valutare la qualità e la sicurezza dei percorsi assistenziali e di segnalare eventuali eventi avversi correlati all'utilizzo della terapia antitrombotica al medico curante ed all'Azienda Sanitaria di riferimento.

Il presente accordo non innova in alcun modo i Livelli essenziali di assistenza di cui al DPCM 29 novembre 2001 e s.m.e.i.. Dall'attuazione del presente accordo non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica e le attività previste devono essere realizzate con le risorse umane, strumentali e finanziarie previste dalla normativa vigente.

IL SEGRETARIO
Cons. Ermenegilda Siniscalchi

IL PRESIDENTE
On. Dott. Raffaele Fitto

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Organizzazione della gestione del controllo della TAO

Lezione 5

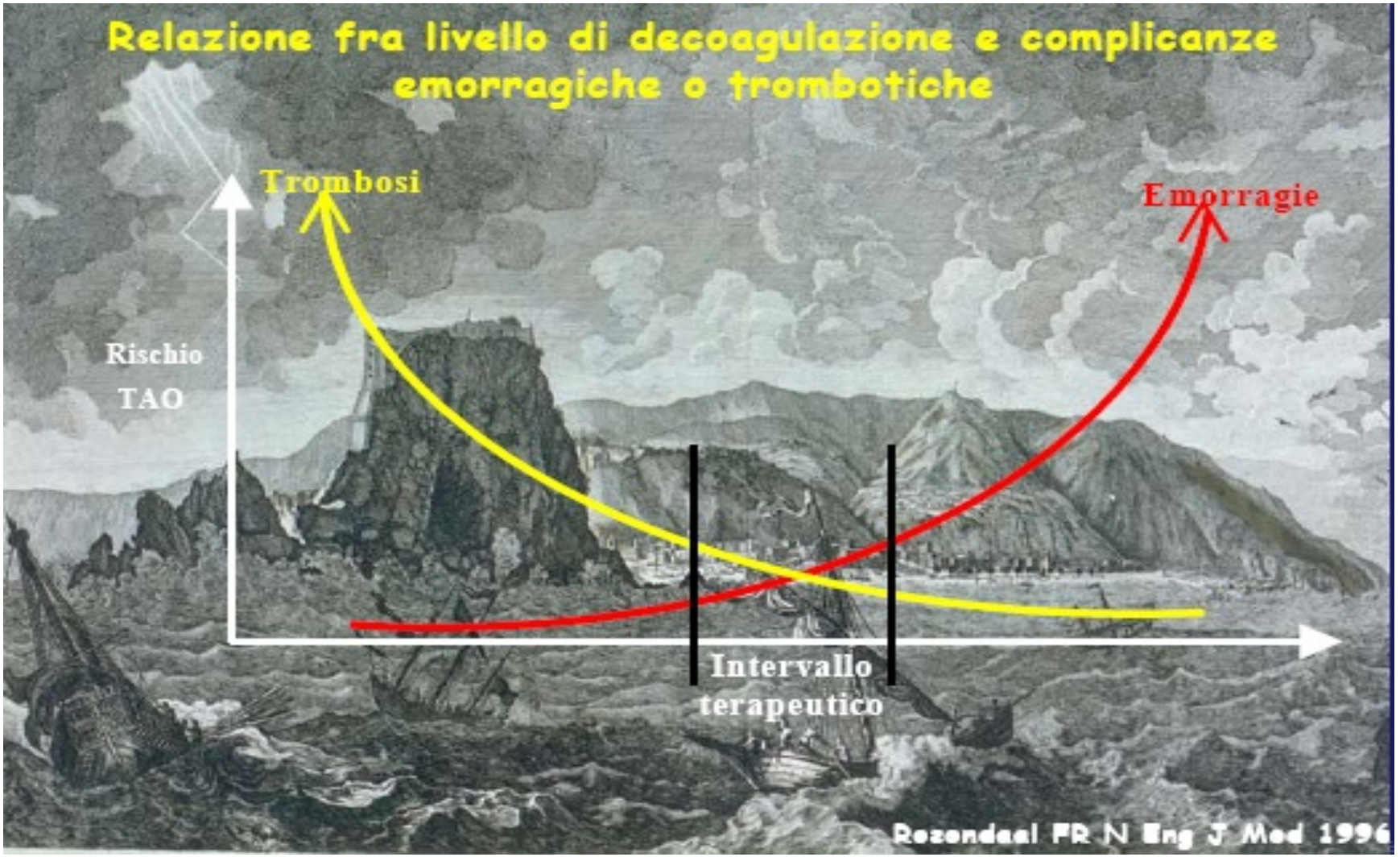
L'impiego di programmi informatizzati nella gestione terapie antitrombotiche con AVK o NAO

Terapia Anticoagulante Orale

Molto efficace, ma:

- Rischio emorragico (costo eventi)
- Alta variabilità dell'effetto
- Necessari numerosi controlli
- Costi e difficoltà del monitoraggio

Relazione fra livello di decoagulazione e complicanze emorragiche o trombotiche



Fattori decisivi per l'efficacia e la sicurezza della TAO

- Giusta indicazione a TAO, range, durata
- Informazione/Educazione specifica dei pazienti
- Qualità del controllo periodico
- Qualità dell'INR
- Adeguata prescrizione della dose giornaliera
- Guida nelle diverse condizioni cliniche (chirurgia, manovre invasive)
- Terapia se emorragie
- Valutazione dei risultati del trattamento.

Fondamenti Sorveglianza TAO

Maintaining patients within the therapeutic range (or "window") can be complicated by numerous factors, which alone or in combination are a source of variability. For the sake of organization, these factors may be placed into three general categories.

The patient and his/her disease state(s), the process of care that accompanies a given therapy such as education and monitoring, and the narrow therapeutic nature of the drug product itself.



Miglioramenti della gestione della Terapia Anticoagulante Orale (TAO)

- In questi ultimi decenni grandi miglioramenti si sono avuti nella gestione della TAO, rendendo tale trattamento piu sicuro ed efficace.
- L'introduzione del sistema ISI/INR normalizzanbdo le diverse sensibilità dei reagenti ha permesso l'impiego di una scala comune di espressione dei risultati. Come conseguenza si sono potuti applicare e validare livelli terapeutici diversificati per patologia ed inoltre si sono potute definire con certezza le indicazioni piu' appropriate all'impiego della TAO.

Miglioramenti della gestione della Terapia Anticoagulante Orale (TAO)

- L'introduzione dell'informatica inoltre ha consentito un miglioramento dell'organizzazione gestionale dei Centri ma anche ha portato ad un miglioramento della qualità del trattamento, nel senso del mantenimento del livello terapeutico per un tempo maggiore rispetto al metodo tradizionale. Questi risultati sono stati ben dimostrati in due studi recenti randomizzati e multicentrici

Poller L., 1999; Manotti C., 2001.

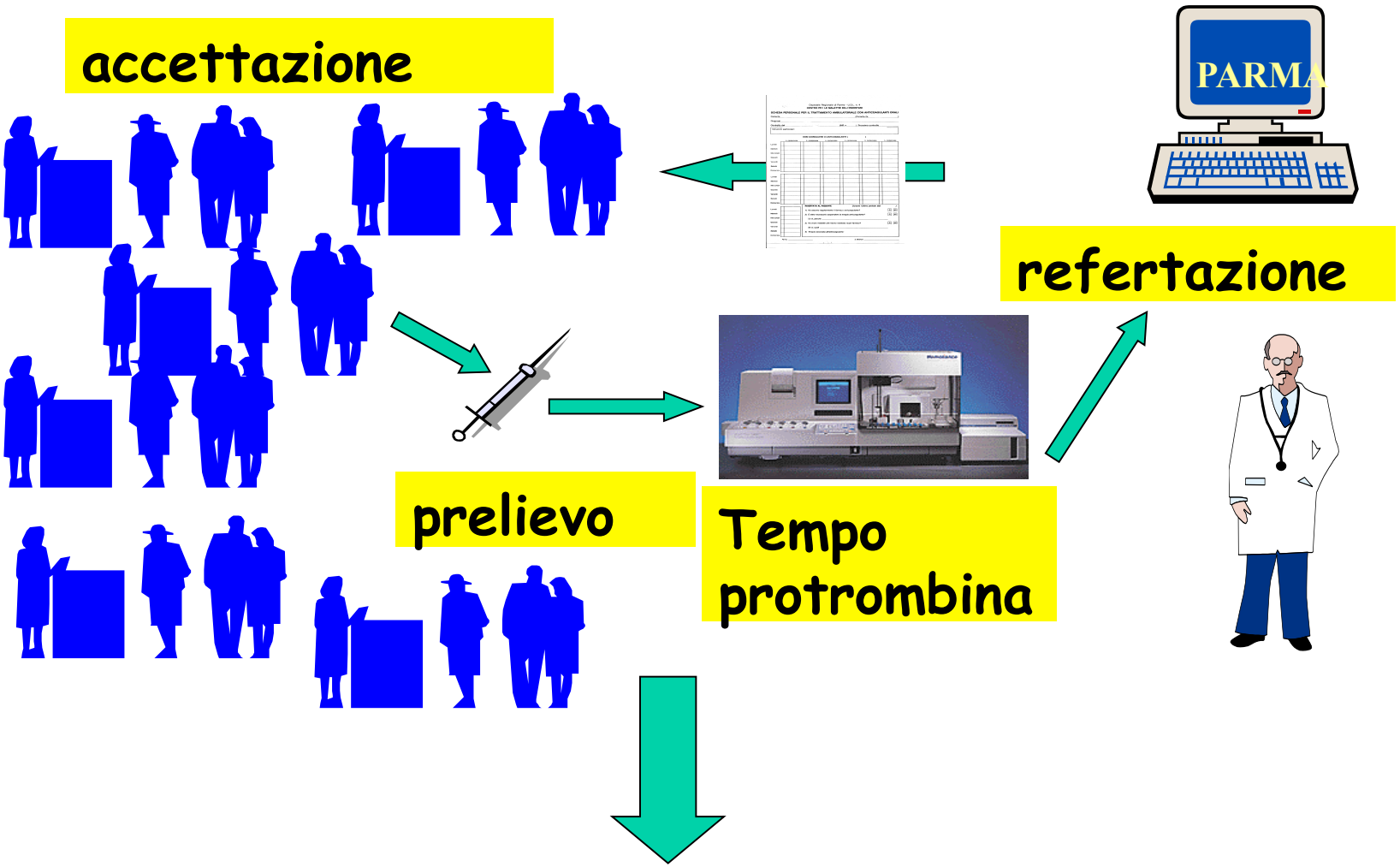
Miglioramenti della gestione della Terapia Anticoagulante Orale (TAO)

- Sistema ISI/INR
- Definizione intervalli terapeutici ottimali
- Appropriatezza indicazioni
- Gestione informatizzata prescrizione

Criticità attuali

- Alto numero di anticoagulati (in crescita)
- Particolare crescita di anziani trattati
- Alto numero di allettati
- Disagi per i pazienti (spostamenti, attese)
- Particolare difficoltà in zone periferiche
- Scarso coinvolgimento dei MMG
- Intasamento dei Centri

Centro Sorveglianza TAO



MODELLI ALTERNATIVI per SORVEGLIANZA TAO

Decentramento della Sorveglianza TAO
LE MODALITA': Integrazione in rete dei servizi

- CENTRO di Riferimento
- Sedi Decentrate
- Assistenza domiciliare
- Medici di Medicina Generale (MMG)
  - Singoli
  - Medicine di Gruppo
- Pazienti-Autodeterminazione INR
- Pazienti-Ricezione referto

Contributo del software nella gestione della TAO

- In questi ultimi decenni grandi miglioramenti si sono avuti nella gestione della TAO, rendendo tale trattamento piu sicuro ed efficace.
- L'introduzione del sistema ISI/INR normalizzanbdo le diverse sensibilità dei reagenti ha permesso l'impiego di una scala comune di espressione dei risultati. Come conseguenza si sono potuti applicare e validare livelli terapeutici diversificati per patologia ed inoltre si sono potute definire con certezza le indicazioni piu' appropriate all'impiego della TAO.

Contributo del software nella gestione della TAO

- L'introduzione dell'informatica inoltre ha consentito un miglioramento dell'organizzazione gestionale dei Centri ma anche ha portato ad un miglioramento della qualità del trattamento, nel senso del mantenimento del livello terapeutico per un tempo maggiore rispetto al metodo tradizionale. Questi risultati sono stati ben dimostrati in due studi recenti randomizzati e multicentrici

  Poller L., 1999; Manotti C., 2001

Contributo del software nella gestione della TAO

- Gestione organizzativa (collegamento cat-lab, rete territoriale, trasmissione referti)
- Prescrizione terapeutica (algoritmi dedicati e validati)
- Controllo qualita' terapia
- Gestione "nuovi farmaci"

Obiettivi da raggiungere per una corretta sorveglianza decentrata della TAO

- Mantenere la qualità della determinazione dell'INR
- Uniformare la qualità della prescrizione in tutte le sedi centrali e periferiche (computer, training degli operatori, controlli di qualità)
- Non aumentare i costi per il SSN
- Mantenere una banca dati comune rispettando la riservatezza dei dati (privacy)
- Essere adatta alla maggioranza dei pazienti, riducendone i disagi (attese, trasferimenti)
- Migliorare il rapporto medico-paziente
- Decongestionare i C.S.A (Riferimento 2^Livello)
- **Ridurre carichi di lavoro C.S.A (REALE DECENTRAMENTO)**

Decentramento della Sorveglianza TAO
LE BASI

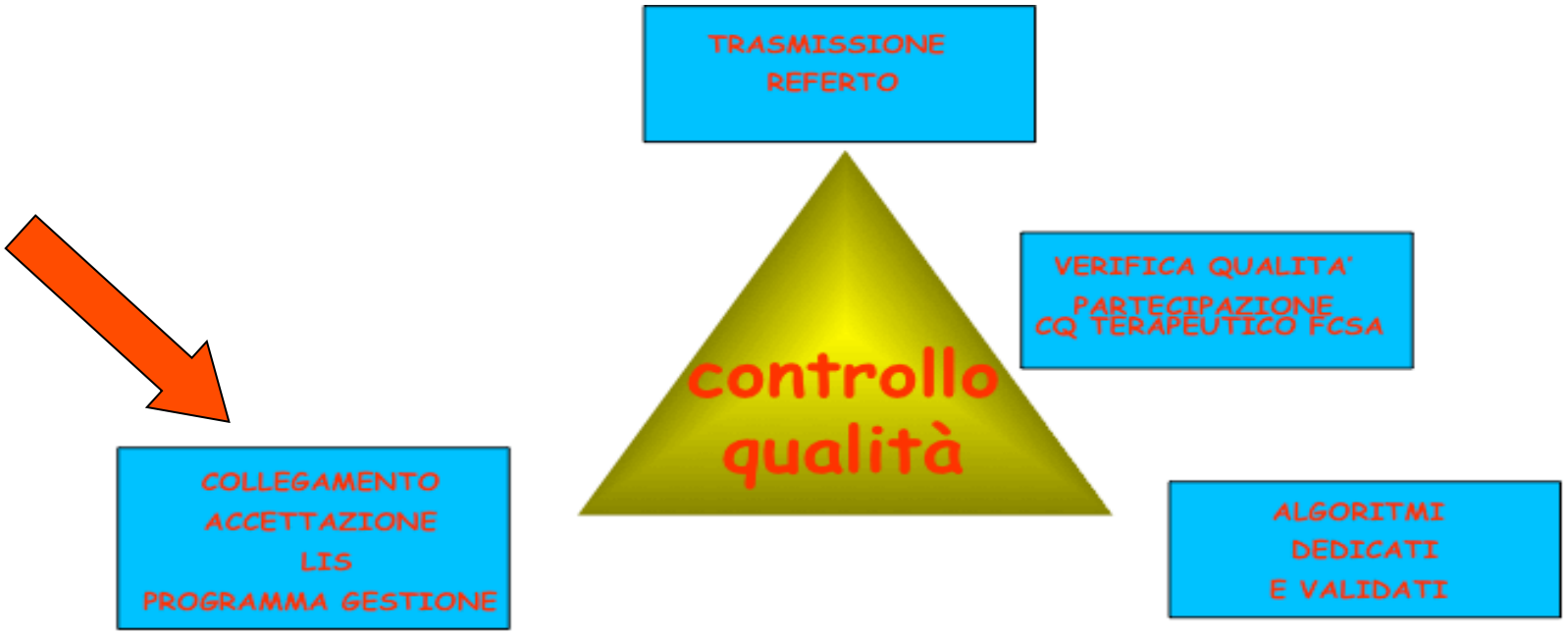
- Costruzione di un unico Data Base
- Collegamento in rete dei servizi esistenti (condivisione archivi)
- Integrazione ed omogeneizzazione modalità organizzative e gestionali
- Aggiornamento operatori coinvolti
- Verifica indicatori di processo (qualità del trattamento, gestione risorse, gradimento operatori, qualità di vita pazienti)

Decentramento della Sorveglianza TAO
I VANTAGGI

- Garantire a tutti i pazienti del territorio uniforme efficacia e sicurezza del trattamento
- Miglioramento qualità di vita dei pazienti e loro familiari
- Omogeneizzazione comportamenti organizzativi e gestionali (amministrativi e clinici)
- Contenimento spese di gestione TAO
- Coinvolgimento attivo dei MMG
- Decongestionare i CENTRI (riferimento di 2^ livello per i MMG)

Fondamenti della Sorveglianza TAO

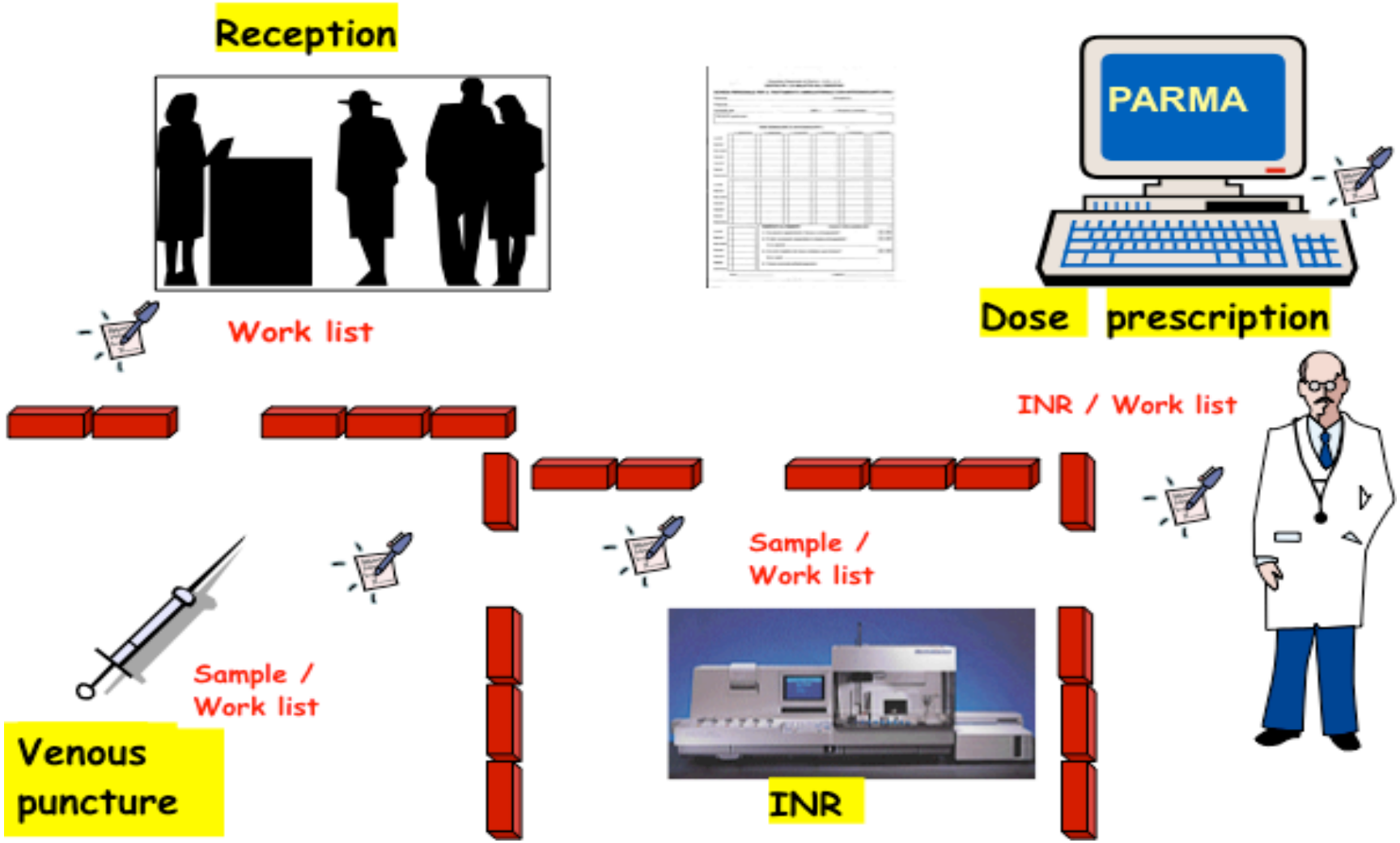
CONTRIBUTO INFORMATICA



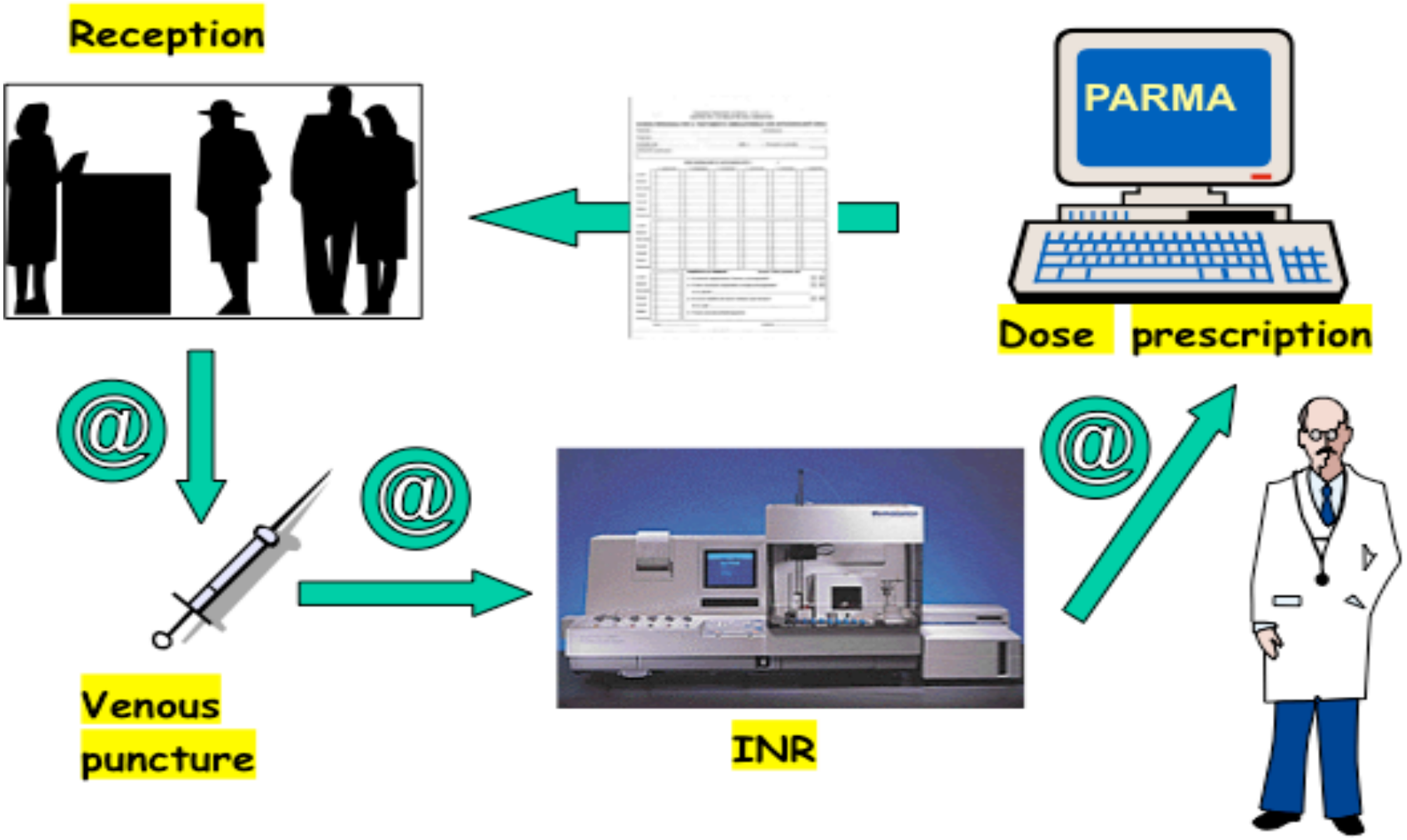
Maintaining patients within the therapeutic range (or "window") can be complicated by numerous factors, which alone or in combination are a source of variability. For the sake of organization, these factors may be placed into three general categories.

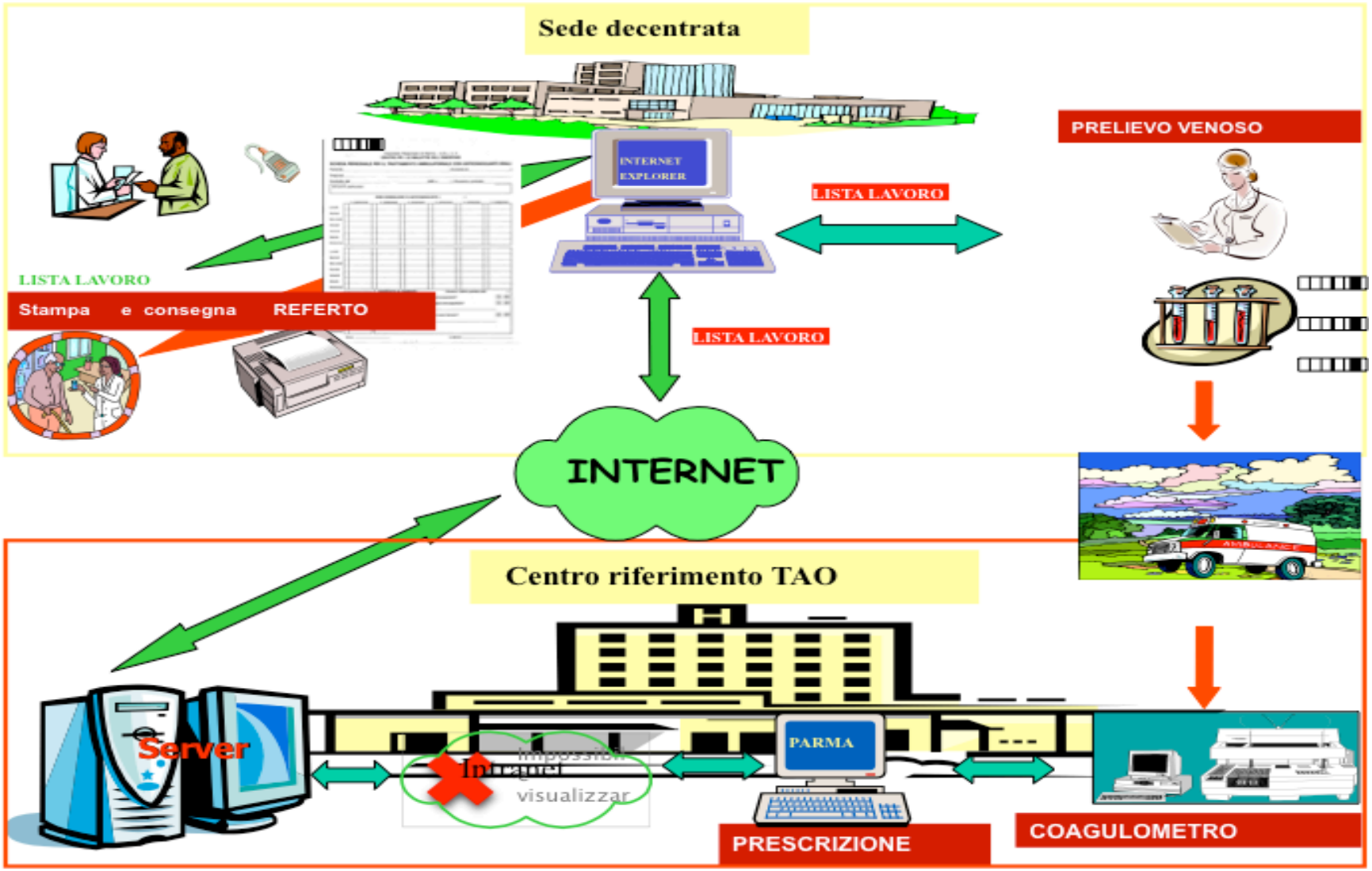
The patient and his/her disease state(s), the process of care that accompanies a given therapy such as education and monitoring, and the narrow therapeutic nature of the drug product itself.

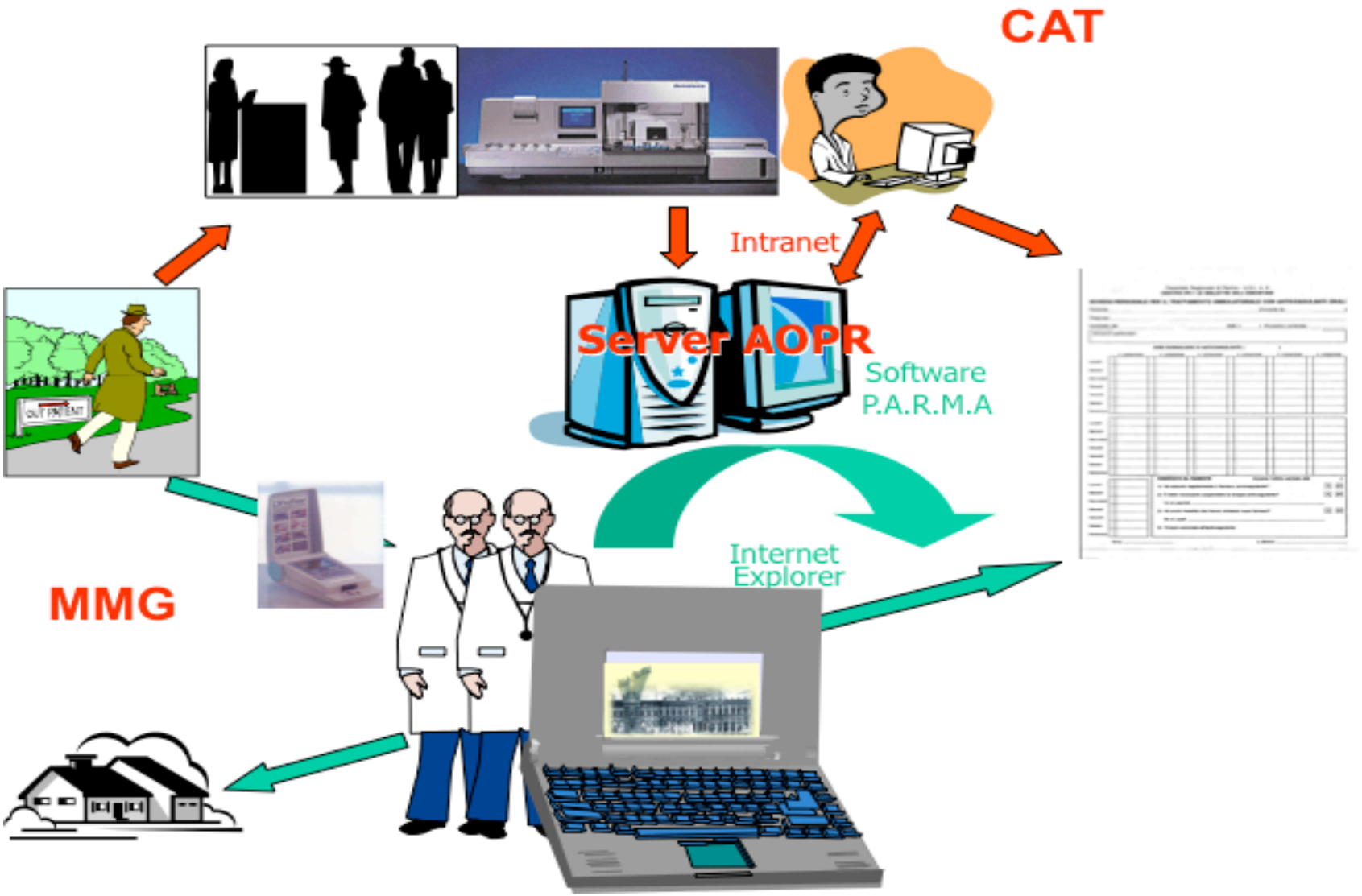
P.A.R.M.A. application history



P.A.R.M.A. application history



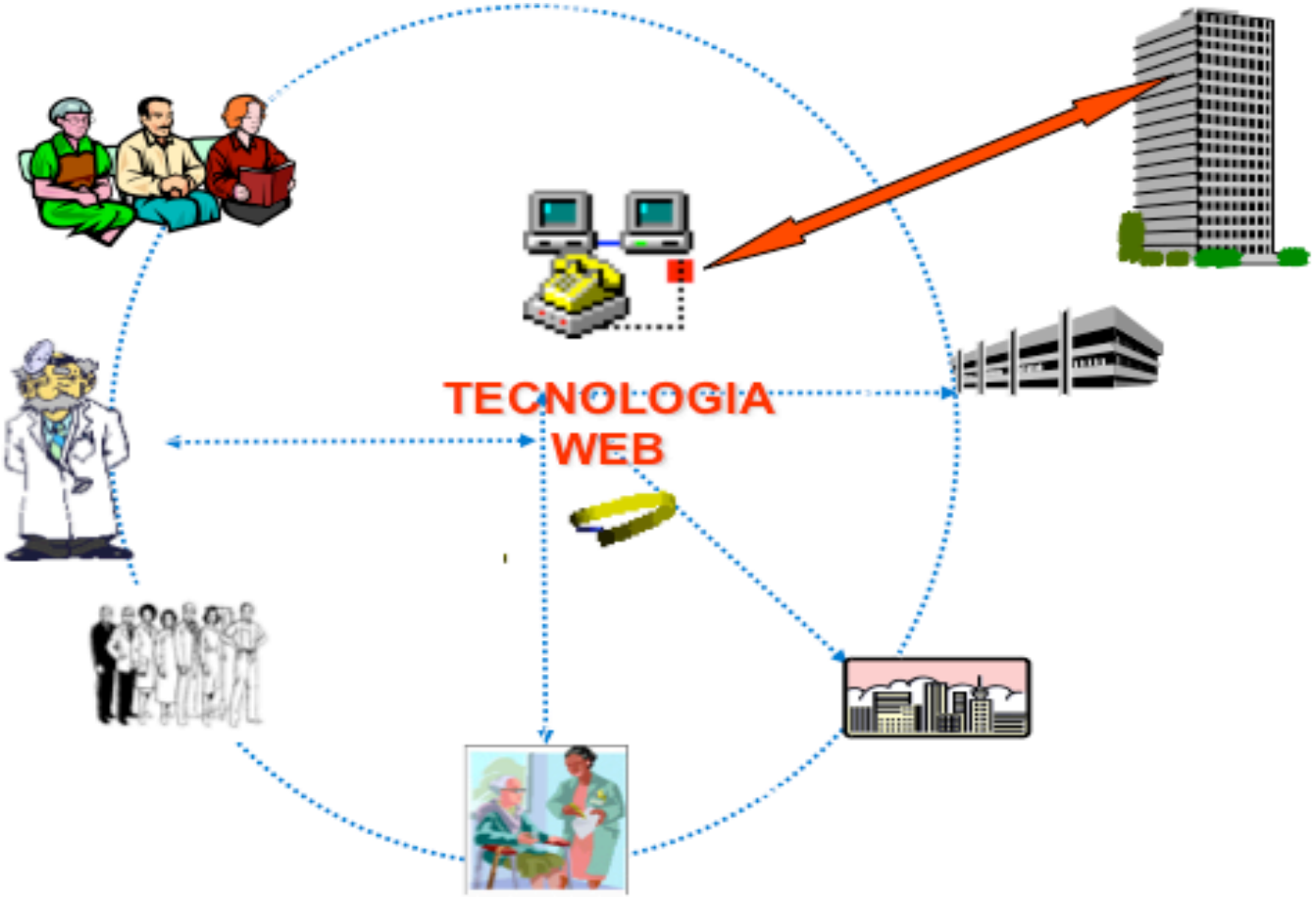

Sede decentrata
INTERNET EXPLORER
LISTA LAVORO
LISTA LAVORO
Stampa e consegna REFERTO
LISTA LAVORO
PRELIEVO VENOSO
INTERNET
Centro riferimento TAO
Server
Intranet
PARMA
PRESCRIZIONE
COAGULOMETRO


CAT
Intranet
Server AOPR
Software
P.A.R.M.A
Internet
Explorer
MMG

Prospettiva attuale: la Rete dei servizi TAO

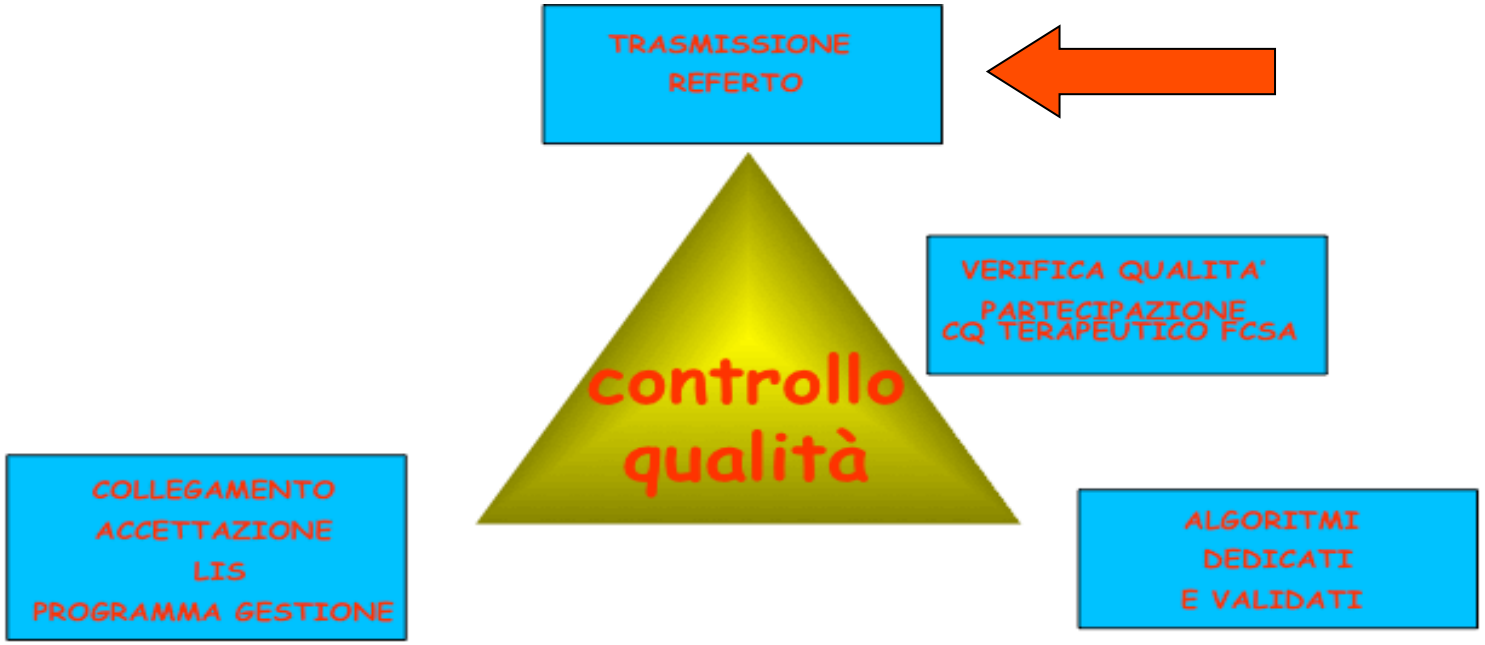
- Collegare tra loro i servizi sanitari già esistenti e potenzialmente impiegabili nel monitoraggio TAO
- Inseriti in un disegno "unitario" del monitoraggio
- Perseguire l'adeguato funzionamento e la qualità globale della rete

L'integrazione dei Processi



Fondamenti della Sorveglianza TAO

CONTRIBUTO INFORMATICA

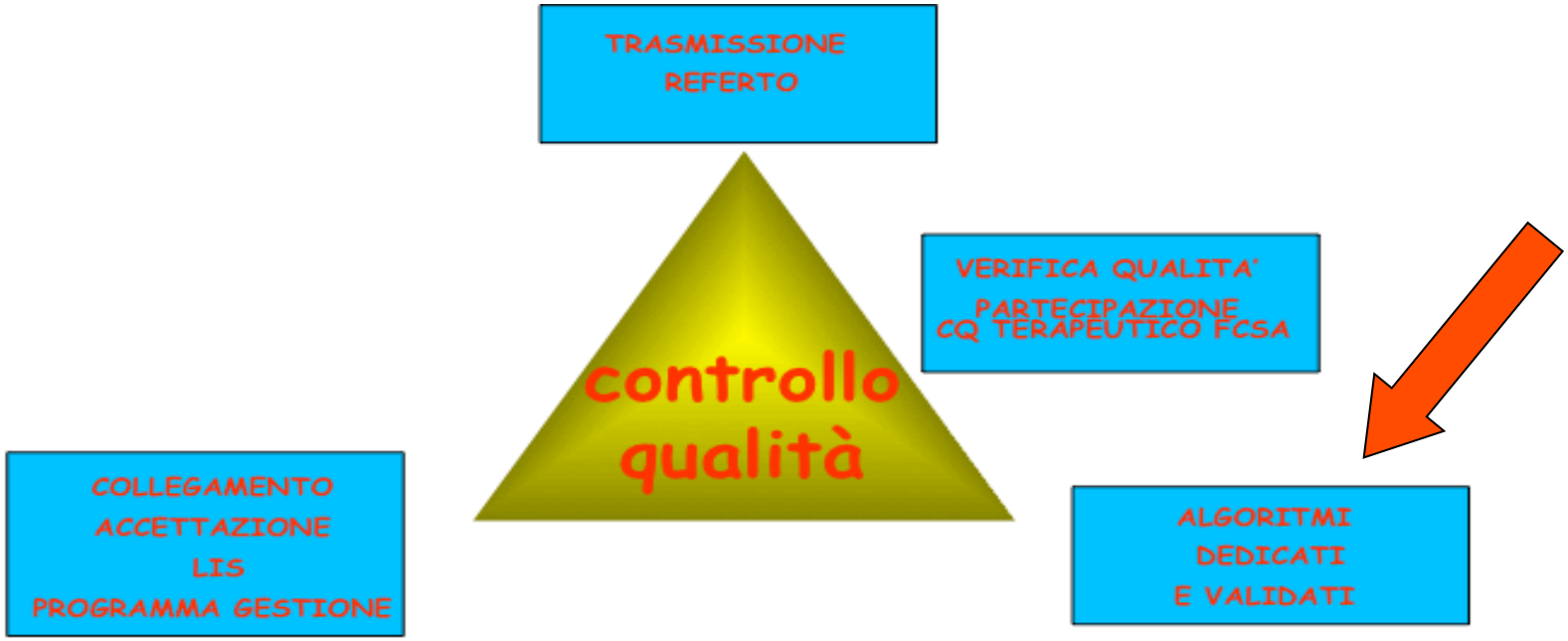


Maintaining patients within the therapeutic range (or "window") can be complicated by numerous factors, which alone or in combination are a source of variability. For the sake of organization, these factors may be placed into three general categories.

The patient and his/her disease state(s), the process of care that accompanies a given therapy such as education and monitoring, and the narrow therapeutic nature of the drug product itself.

Fondamenti della Sorveglianza TAO

CONTRIBUTO INFORMATICA

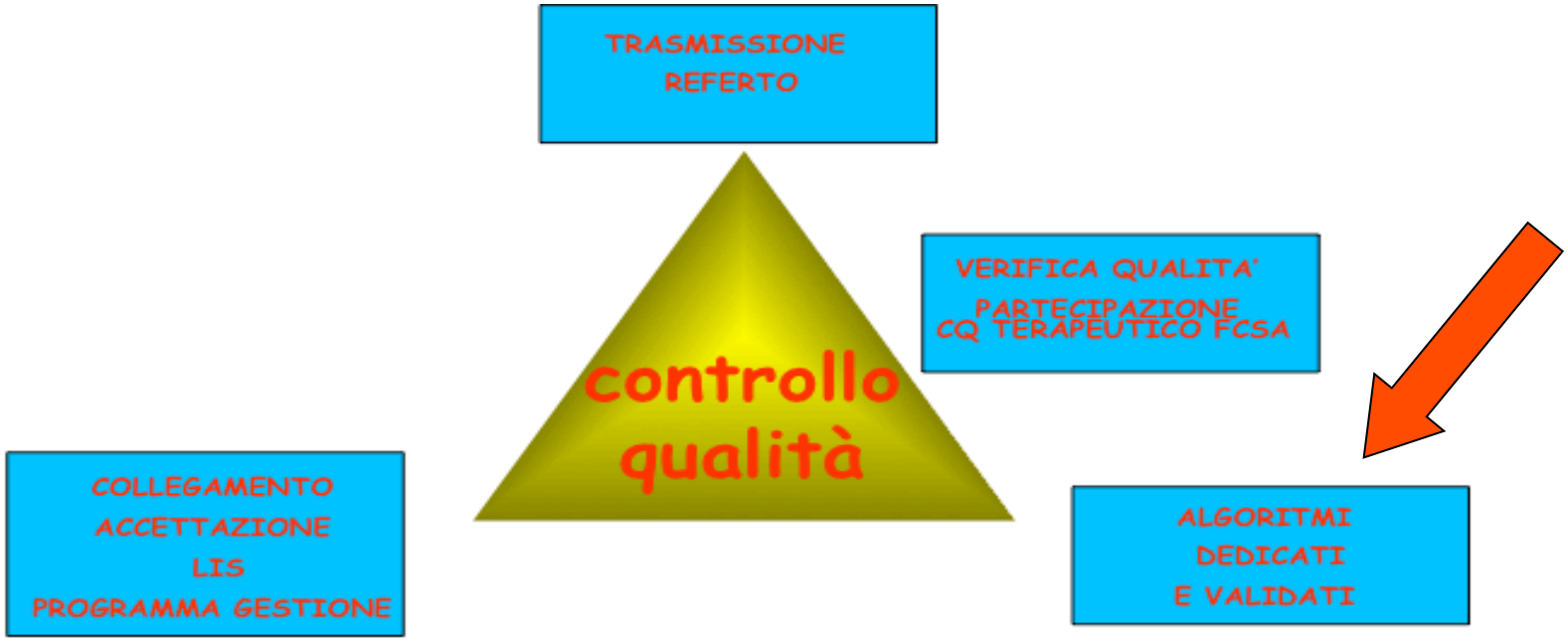


Maintaining patients within the therapeutic range (or "window") can be complicated by numerous factors, which alone or in combination are a source of variability. For the sake of organization, these factors may be placed into three general categories.

The patient and his/her disease state(s), the process of care that accompanies a given therapy such as education and monitoring, and the narrow therapeutic nature of the drug product itself.

Fondamenti della Sorveglianza TAO

CONTRIBUTO INFORMATICA



Maintaining patients within the therapeutic range (or "window") can be complicated by numerous factors, which alone or in combination are a source of variability. For the sake of organization, these factors may be placed into three general categories.

The patient and his/her disease state(s), the process of care that accompanies a given therapy such as education and monitoring, and the narrow therapeutic nature of the drug product itself.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Organizzazione della gestione del controllo della TAO

Lezione 6

Modelli organizzativi di gestione della TAO

Terapia Anticoagulante Orale

Per ogni trattamento farmacologico, ed in particolare per la terapia anticoagulante orale si devono considerare 3 elementi:

1. l'efficacia della terapia, ovvero le corrette indicazioni cliniche
2. la sicurezza del trattamento che, nel caso della terapia anticoagulante con AVK, si traduce nel controllo dell'intensità dell'anticoagulazione, mentre per i NOA nell'aderenza al trattamento e nel controllo della funzione renale
3. il tipo di gestione dei pazienti, ovvero qual è il modello organizzativo più adeguato.

Terapia Anticoagulante Orale

I farmaci anticoagulanti orali attualmente disponibili comprendono i ben conosciuti farmaci AVK (in Italia Coumadin o Sintrom) che agiscono in via indiretta inibendo la carbossilazione della vitamina K a livello epatico con conseguente inibizione della sintesi dei Fattori Vitamina K dipendenti, e le nuove molecole recentemente immesse sul mercato, dopo il superamento della fase 3 degli studi clinici (Dabigatran, Rivaroxaban e Apixaban), o ancora in corso di sperimentazione (come l'Edoxaban di cui sono in corso studi di fase 2) che sono anticoagulanti orali diretti (ovvero hanno come target un singolo fattore della coagulazione, il Fattore II o il Fattore X).

Terapia Anticoagulante Orale

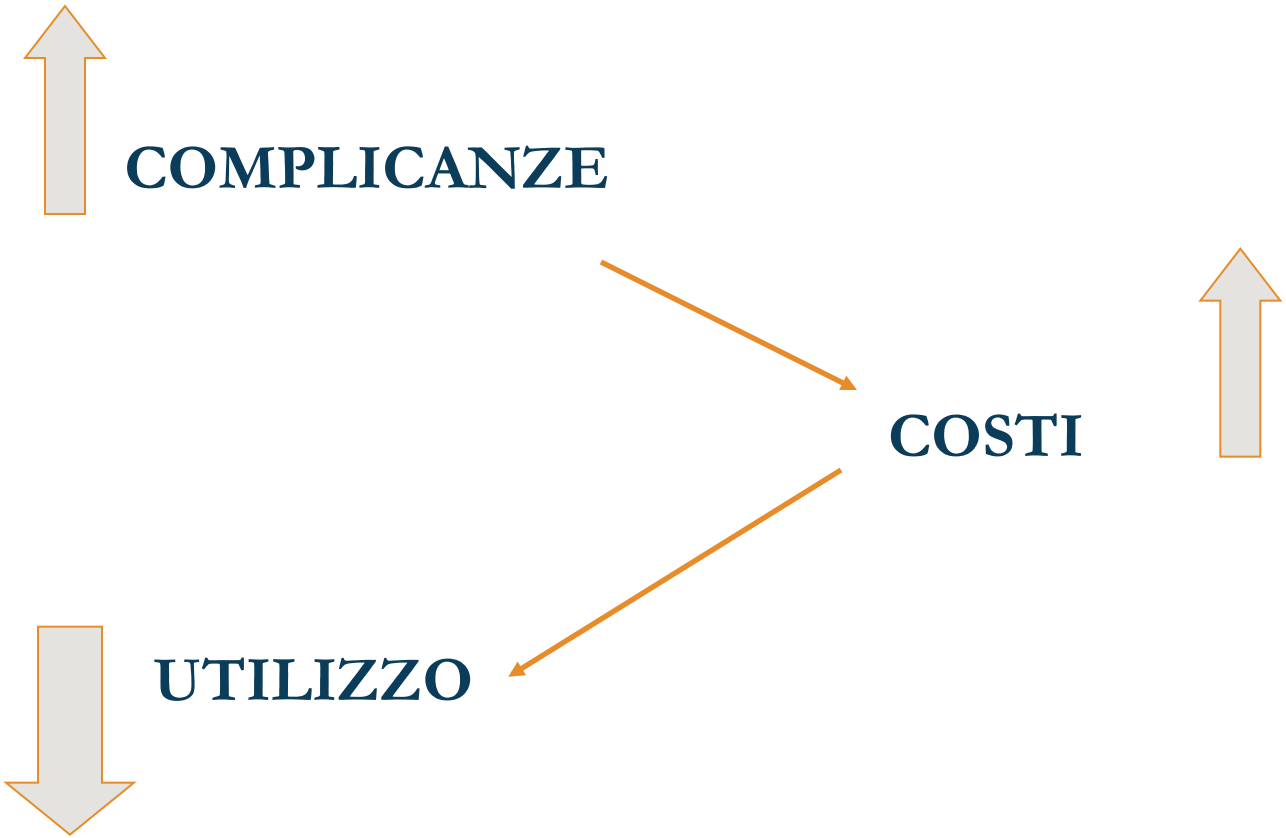
AVK	NOA
(warfarin, acenocumarolo…)	**(dabig, rivar, apix…)**
1. Efficacia: indicazioni cliniche	1. Efficacia: indicazioni cliniche
2. Sicurezza: controllo dell'intensita' di anticoagulazione	2. Sicurezza: aderenza al trattamento; controllo della funzione renale; altro?

3. MODELLO GESTIONALE

Non corretta gestione della TAO

- La non corretta gestione della terapia anticoagulante provoca un aumento delle complicanze legate al trattamento con conseguente aumento dei costi sanitari, sociali e personali.
- Questo inevitabilmente si traduce in un sottoutilizzo del trattamento anche nelle condizioni cliniche in cui sarebbe invece strettamente indicato.

Non corretta gestione della TAO



LE COMPLICANZE: Emorragia e Trombosi

- La principale complicanza della terapia anticoagulante è l'emorragia. I fattori che possono influenzare il sanguinamento sono elencati nella diapositiva: 3 di questi potenziali fattori di rischio, ovvero l'intensità dell'anticoagulazione, i farmaci concomitanti e la qualità del management sono controllabili.
- Il livello di anticoagulazione è un fattore di rischio estremente importante per gli eventi avversi in quanto il Coumadin ha una finestra terapeutica molto ristretta e quindi il dosaggio deve essere attentamente controllato.
- Per tale motivo la qualità del management riveste un ruolo molto importante.

LE COMPLICANZE: Emorragia e Trombosi

Fattori che possono influenzare il rischio di complicanze:

- Livello di anticoagulazione
- Patologie concomitanti
- Farmaci concomitanti
- Qualita' del "management"
- Eta'>70aa

Palareti G et al, 1996,1997

TAO: quale approccio?

- E' auspicabile un approccio ragionato che consideri, per quanto riguarda anche i nuovi farmaci, gli studi disponibili in letteratura sulle indicazioni e controindicazioni, efficacia e la sicurezza delle terapie e sull'eventuale diversità tra le molecole, respigendo la "banalizzazione" ed eccessiva semplificazione del trattamento, escludendo "a priori" la necessità di una gestione/ sorveglianza di tali pazienti.
- Per tali motivi è fondamentale promuovere una cultura specifica sulla trombosi ed il suo trattamento ed adottare adeguate misure assistenziali al fine di assicurare a tutti i pazienti trattamenti efficaci e sicuri.

TAO: quale approccio?

- Valutare gli studi con NOA (sicurezza, efficacia, indicaz/ controind, eventuali differenze tra le diverse molecole)
- Favorire la crescita di una cultura specifica sulla trombosi e le terapie anticoagulanti
- Respingere un approccio basato su una "banalizzazione" del trattamento
- Non confondere "semplificazione" (es NO monitoraggio di laboratorio) con inutilita' di una gestione/sorveglianza del paziente
- GARANTIRE AI PAZIENTI LA SICUREZZA ED EFFICACIA DEL TRATTAMENTO ATTRAVERSO OPPORTUNE MISURE ASSISTENZIALI

Le necessità sanitarie del paziente in terapia con AVK o NAO

La tabella seguente riporta le attività sanitarie che devono essere previste per i pazienti in trattamento anticoagulante orale, sia con i vecchi che con i nuovi farmaci, al fine di garantire un'adeguata assistenza ai pazienti ed un trattamento efficace e sicuro.

AVK	IL PAZIENTE	NAO
Si	Visita di prescrizione (anamnesi e condizioni cliniche)	Si
Si	Giusta indicazione e dose (o range terapeutico di INR)	Si
Si	Informazione/Educazione completa	Si
Si	Routinari prelievi ematici per controlli di lab.	No
Si	Aggiustamenti "esperti" delle dosi	No
No	Controllo compliance/aderenza	Si
Si	Guida per condizioni a rischio/complic.	Si
No (routine)	Controlli clinici periodici	Si

Le necessità sanitarie del paziente in terapia con AVK o NAO

AVK		NAO
Si	Preparazione interventi chirurgici/manovre invasive (tempi di sospensione e/o eventuale bridging therapy)	Si
Si	Gestione delle complicanze maggiori	Si
Si	Gestione delle complicanze minori	Si
Si	Rivalutazione clinico/terapeutica in caso di cambiamenti dello stato di salute	Si

ISCOAT

Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy

I dati dello studio ISCOAT, il più ampio studio prospettico, multicentrico, condotto in 34 centri di sorveglianza, mostrano come il numero delle complicanze emorragiche maggiori e di quelle tromboemboliche sia inferiore rispetto a quello riportato in letteratura dai vari studi osservazionali e sperimentali

Reference	Haemorrage (percent p- y)	Thrombosis (percent p- y)
ISCOAT	1.35	3.5
Observational Study	5.7	2.3-9.5
Experimental Study	2.8	-

Palareti et al 1996, 1997

Wich drug cause preventable admissions to hospital? A systematic review…

Table 2
Drug groups most commonly associated with preventable drug-related admissions relating to adverse drug reactions and overtreatment, undertreatment and problems with patient adherence

Drug group	All preventable drug-related admissions, no. (%) (n = 1406)	Adverse drug reactions and overtreatment no. (%) (n = 1263)	Patient adherence problems no. (%) (n = 98)	Undertreatment no. (%) (n = 45)
Antiplatelets (including aspirin when used as an antiplatelet	225 (16.0))	219 (17.3)	2 (2.0)	4 (8.9)
Diuretics	223 (15.9)	202 (16.0)	20 (20.4)	3 (2.2)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	155 (11.0)	151 (12.0)	4 (4.1)	0
Anticoagulants	117 (8.3)	113 (8.9)	4 (4.1)	0
Opioid analgesics	69 (4.9)	68 (5.4)	1 (1.0)	0
β-Blockers	65 (4.6)	56 (4.4)	4 (4.1)	5 (11.1)
Drugs affecting the renin–angiotensin system (e.g. angiotensin converting enzyme inhibitors)	62 (4.4)	58 (4.6)	4 (4.1)	0
Drugs used in diabetes	49 (3.5)	40 (3.2)	9 (9.2)	0
Positive inotropes	45 (3.2)	41 (3.2)	3 (3.1)	1 (2.2)
Corticosteroids	44 (3.1)	41 (3.2)	2 (2.0)	1 (2.2)
Antidepressant	42 (3.0)	41 (3.2)	1 (1.0)	0
Calcium channel blockers	39 (2.8)	34 (2.7)	1 (1.0)	4 (8.9)
Antiepileptics	32 (2.3)	11 (0.9)	8 (8.2)	13 (28.9)
Nitrates	24 (1.7)	15 (1.2)	5 (5.1)	4 (8.9)
Inhaled corticosteroids	8 (0.6)	0	7 (7.1)	1 (2.2)
Potassium channel activators	7 (0.5)	1 (0.1)	2 (2.1)	4 (8.9)
Anti-asthmatics*	5 (0.4)	0	5 (5.1)	0
Total	1211 (86.1)	1091 (86.4)	82 (83.7)	40 (88.9)

Howard RL et al. Brit J Clin Pharmacol 2006

GESTIONE DEL PAZIENTE: cosa significa?

- La gestione del paziente deve rappresentare una presa in carico che inizia con la prima visita, dove vengono valutate le indicazioni alla terapia, vengono stabiliti il range terapeutico (per i farmaci AVK) e la durata ottimale del trattamento e vengono definiti i successivi controlli clinici e di laboratorio.
- Il controllo di laboratorio deve prevedere non solo la determinazione dei test coagulativi (PT/INR in caso di terapia con AVK e sono in corso di definizione i test che potranno essere richiesti per i nuovi farmaci), ma anche la valutazione dell'emocromo (per il controllo dei livelli di emoglobina e piastrine), la funzionalità renale (creatinina) ed eventualmente anche la funzionalità epatica (soprattutto in caso di nota o sospetta epatopatia).

GESTIONE DEL PAZIENTE: cosa significa?

- La gestione del paziente comprende inoltre la preparazione specifica in caso di interventi chirurgici o manovre invasive e la gestione delle urgenze/emergenze oltrechè l'attuazione di corsi educazionali per i pazienti ed il personale sanitario, l'attività di consulenza intra-ospedaliera e la stesura e condivisione di linee guida

GESTIONE DEL PAZIENTE: cosa significa?

- 1° visita e successivi controlli clinici e di laboratorio : Indicazioni , Definizione del range terapeutico, Durata ottimale del trattamento
- Prelievo di sangue
- Determinazione test coagulativi, emocromo, creatinina
- Gestione Emergenze/Urgenze
- Preparazione del paziente ad intervento chirurgico o altra manovra invasiva
- Corsi di istruzione per pazienti e personale sanitario
- Consulenze e stesura di linee guida per la propria Azienda Ospedaliera

Come definire la Qualità del Trattamento?

- Gli indicatori che possono essere determinati per valutare la qualità del trattamento sono quelli elencati: di maggior rilevanza clinica sono il tempo in range terapeutico (attualmente validato solo per la terapia con AVK) e soprattutto l'incidenza delle complicanze emorragiche e tromboemboliche.
- Il sistema di accreditamento diviene quindi indispensabile per garantire la qualità del trattamento, attraverso la definizione e la puntuale registrazione di tutte le attività espletate dal Centro.

Come definire la Qualità del Trattamento?

- Aderenza alla terapia
- Frequenza dei controlli
- Numero di aggiustamenti posologici
- Tempo in range terapeutico (TTR)
- INCIDENZA DI COMPLICANZE EMORRAGICHE E TROMBOEMBOLICHE

SISTEMA DI ACCREDITAMENTO

Modelli gestionali

- Centri di Sorveglianza Anticoagulati (CSA/AC)
- Medici di Medicina Generale o altri specialisti (MMG/RMC)
- Pazienti in Self-Testing (PST)
- Pazienti in Self-Management (PSM)
- **Integrazione in rete Centri specialistici-MMG**

Modelli gestionali

I modelli di gestione dei pazienti in TAO comprendono:

- La gestione specialistica da parte dei centri di sorveglianza
- Gestione non specialistica da parte dei medici di Medicina Generale o altri specialisti
- Pazienti in Self- Testing, ovvero pazienti che utilizzano i coagulometri portatili per la determinazione dell'INR e che poi si affidano al Centro per la prescrizione terapeutica
- Pazienti in Self-Management che utilizzano i coagulometri portatili per l'autodeterminazione dell'INR e si autodeterminano la terapia, dopo specifici corsi di formazione
- Infine la gestione integrata tra Centri Specialistici e Sedi Periferiche, come ad es. gruppi di medici di medicina generale, case di riposo attraverso un sistema di telemedicina

Risk of major bleeding and thrombotic complication in RMC versus AC

- Sebbene siano disponibili numerosi lavori sulle complicanze emorragiche e trombotiche dei pazienti in TAO, pochi studi hanno centrato l'attenzione sulla valutazione delle differenze dei due diversi modelli di gestione (RMC/AC). La maggiore parte delle informazioni disponibili sono ottenute da studi condotti su popolazioni controllate gestite nei Centri di Sorveglianza, rendendo pertanto difficile stabilire la reale incidenza di complicanze in altri modelli di gestione

Risk of major bleeding and thrombotic complication in RMC versus AC

- Per cercare di capire la situazione dei pazienti in TAO gestiti al di fuori dei Centri di Sorveglianza è stata condotta un'analisi della letteratura per valutare l'incidenza degli eventi tromboembolici ed emorragici ed i costi di queste complicanze nei due modelli di gestione: il sistema specialistico e quello non specialistico, (Assistenza di Medicina Generale, includente tutte le figure mediche che gestiscono pazienti in terapia anticoagulante orale)

Risk of major bleeding and thrombotic complication in RMC versus AC

Relativamente alle complicanze, i pazienti seguiti in RMC sono risultati avere un rischio di eventi emorragici e tromboembolici rispettivamente di 2 volte (2,50 % anni-paziente vs 1,25 % anni-paziente) e 3 volte superiore (10,5 % anni-paziente vs 3,5% anni-paziente) rispetto ai pazienti seguiti nei CSA9.

Complication	RMC percent p-y	AC percent p-y	OR (CI= 95%)
Major bleeding	2.5	1.25	0.49 (0.310.76)
Thrombosis	10.5	3.5	0.22 (0.130.37)

S. Testa, 2002

Gestione Specialistica Clinica

- La superiorità del modello di gestione specialistica dipende da vari motivi, tra i quali i più significativi sembrano essere la gestione specialistica clinica, l'accurato controllo di laboratorio del PT-INR, una rete strutturata per la gestione delle emergenze e delle complicanze sia maggiori che minori ed in generale un sistema in grado di assicurare l'educazione, comunicazione e follow-up dei pazienti in maniera continuativa
- Per tutte queste ragioni i centri specialistici (CSA) rappresentano, allo stato attuale, lo standard di riferimento per la gestione della TAO, con il quale si devono confrontare alternativi sistemi di controllo, come l'auto-monitoraggio (self test) e l'auto-prescrizione (self-management), che si sono potuti realizzare grazie all'introduzione in commercio dei coagulometri portatili

Gestione Specialistica Clinica

- Una recente review della Cochrane del 2010 ha invece confrontato i sistemi PSM/PST verso una gestione non specialistica. Sono stati analizzati 18 trials randomizzati per un totale di 4723 pazienti.
- Per il self-managment, ma non per il self-testing è emersa una riduzione significativa delle complicanze trombotiche (RR 0.47, 95% CI 0.31 to 0.70) e per tutte le cause di mortalità (RR 0.55, 95% CI 0.36 to 0.84); al contrario per il self-testing, ma non per il self-managment si è dimostrata una riduzione significativa delle emorragie maggiori (RR 0.56, 95% CI 0.35 to 0.91).
- È stato riportato anche un aumento significativo del tempo in range terapeutico dei valori di INR (TTR) per entrambi i sistemi di gestione rispetto alla gestione standard.

Gestione Specialistica Clinica

Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation (Review)

Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ

THE COCHRANE COLLABORATION®

- ✓ **18 randomized trials (4723 pts) comparing PSM/PST vs standard care**
- ✓ **Trombosis RR = 0.47 (CI=0.31-07.0)**
- ✓ **Bleeding RR = 0.56 (CI=0.35-0.91)**

Gestione Specialistica Clinica

Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation (Review)

Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ

THE COCHRANE COLLABORATION®

- ✓ **Compared to standard monitoring, patients who self-monitor or self-manage can improve the quality of their oral anticoagulation therapy**
- ✓ **The number of thromboembolic events and deaths were decreased without increases in harms**
- ✓ **However self-monitoring or self-management were not feasible for up to half of the patients**

Gestione Specialistica Clinica

- Confrontati con lo standard care i pazienti in self-testing e self-management possono migliorare la qualità della loro terapia anticoagulante orale con una riduzione del numero degli eventi tromboembolici e della mortalità senza un aumento degli effetti avversi.
- Bisogna comunque sottolineare che questi sistemi non sono accessibili a più della metà dei pazienti (per rifiuto dei pazienti, dei medici o per incapacità di completare i corsi di formazione).

www.cochranejournalclub.com

AVK: RMC, AC, PSM e PST

	RMC	AC	PSM	PST
Clinical Quality	+ ⇓ ++++ ⇔	++++	+++	++++
TTR	+	+++	+++	++++
Accessibility	++++	++	+	++
Cost	+	++	+++	++++

AVK: RMC, AC, PSM e PST

- Confrontando tra loro i vari sistemi gestionali emerge che il PST rappresenta il modello migliore per quanto riguarda l'aumento del TTR (anche se ciò non comporta, come dimostrato in letteratura, alcuna differenza nelle complicanze maggiori rispetto ai centri specialistici), idoneo per non più del 25-50% dei pazienti, ma più costoso. Rappresenta sicuramente un'opportunità per aumentare la frequenza del monitoraggio e può essere integrato nell'attività dei Centri attraverso la costruzione di reti di telemedicina.
- PSM risulta sicuro ed efficace per una minoranza di pazienti in TAO (circa il 20%).

PSM e PST

- L'efficacia dei sistemi PSM e PST dipende dalla selezione e formazione dei pazienti che devono essere adeguatamente istruiti. Comunque i dati presenti in letteratura evidenziano che meno pazienti dell'atteso desiderano passare ad una gestione autonoma.
- I Centri Trombosi devono comunque mantenere un ruolo centrale per la selezione dei pazienti e l'eventuale indicazione a questi sistemi di gestione, per l'addestramento del paziente e del personale sanitario e la gestione dei dati clinici. Si rende quindi necessario pensare a nuovi modelli organizzativi al fine di integrare l'attività dei centri trombosi con le altre realtà sanitarie presenti sul territorio.

PSM e PST

- Efficacia dipendente da selezione e formazione
- I pazienti devono essere adeguatamente istruiti
- Meno pazienti dell'atteso desiderano passare ad una gestione autonoma
- Ruolo centrale dei CENTRI TROMBOSI per:

1. Selezione della popolazione
2. Addestramento del paziente e del personale sanitario
3. Indicazione a PST-PSM
4. Gestione dei dati clinici

Necessario pensare a modelli organizzativi che integrino l'attività dei CT con le altre realtà sanitarie

NOA: RMC, AC, ecc.

- Le strategie gestionali per quanto riguarda i nuovi farmaci anticoagulanti sono ancora da definire.
- Ciò potrà avvenire dopo aver acquisito un'approfondita conoscenza delle nuove molecole anticoagulanti disponibili, possibile solo grazie agli studi di farmacovigilanza applicati nella pratica clinica, in modo da individuare i sistemi gestionali che potranno consentire il massimo dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi trattamenti.
- L'obiettivo è quello di individualizzare il trattamento al fine di garantire ad ogni paziente la terapia antitrombotica più efficace e sicura ed assicurargli il miglior modello gestionale.

NOA: RMC, AC, ecc.

	RMC	AC	…	…
Clinical Quality				
Adherence				
Accessibility				
Cost				

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Organizzazione della gestione del controllo della TAO

Lezione 7

Gestione integrata dei trattamenti antitrombotici

Introduzione

- Gli Anticoagulanti Orali (Coumadin e Sintrom) sono utilizzati nella profilassi e nella terapia delle principali affezioni cardiovascolari (FA, TVP-EP, PV cardiache, Ictus, IMA)
- In molti casi il trattamento è a lungo termine
- Il numero di pazienti è in costante aumento (attualmente circa 1.000.000)
- Elevata variabilità intra- e inter-individuale
  - Monitoraggio clinico e di laboratorio
  - Specifiche competenze per la gestione delle urgenze/emergenze

  ⇒Centri di Sorveglianza (CSA) ⇒ Centri Trombosi FCSA

Introduzione

- La terapia anticoagulante orale (TAO) rappresenta un trattamento "salvavita", indispensabile in numerose condizioni cliniche e, nella maggior parte dei casi, di lunga durata.
- Il numero dei pazienti che necessita di una terapia anticoagulante orale è in costante aumento, tanto che, da stime non ufficiali, si calcola che attualmente in Italia i pazienti in TAO siano circa 1.00.000, con un aumento rilevante in particolar modo tra le persone anziane, tanto che la gestione efficace di questo trattamento è divenuta oramai un problema sanitario di primaria importanza economica e sociale.

Introduzione

- Le indicazioni alla TAO sono numerose e comprendono, oltre alla FA, le protesi e le malattie valvolari cardiache, l'ictus cerebrale cardioembolico e il tromboembolismo venoso.
- Il principale problema legato all'uso di questa terapia è l'elevata variabilità inter ed intra-individuale della risposta biologica agli anticoagulanti orali in funzione di condizioni genetiche, assorbimento del farmaco, interferenze farmacologiche e fattori dietetici. Per queste ragioni si sono sviluppati in Italia i Centri di Sorveglianza.

Ruolo Centro Trombosi

- Diagnosi: criteri e scelte metodologiche (strumentale e di laboratorio)
- Indicazione/Controindicazione al trattamento anticoagulante
- Scelta del farmaco
- Definizione della durata del trattamento
- Controllo clinico (e di laboratorio) periodico con aggiornamento della cartella clinica
- Gestione complicanze ed urgenze/emergenze
- Educazione/Informazione dei pazienti
- Formazione e aggiornamento medico intra/extraospedaliero
- Valutazione della qualità dei trattamenti antitrombotici e dei modelli gestionali

Ruolo Centro Trombosi

- Il ruolo del Centri Trombosi, anche in vista della imminente uscita sul mercato dei nuovi farmaci anticoagulanti, non deve limitarsi al solo monitoraggio della terapia anticoagulante, ma deve riguardare numerosi aspetti che vanno dalla diagnosi delle malattie tromboemboliche alle indicazioni/controindicazioni al trattamento anticoagulante ed alla sua durata, alla scelta del farmaco più idoneo, alla pianificazione dei controlli clinici e di laboratorio periodici ed alla gestione delle complicanze ed urgenze/emergenze.
- Non meno importanti sono gli aspetti di educazione e formazione dei pazienti e degli operatori sanitari e la valutazione della qualità dei trattamenti antitrombotici e dei modelli gastionali.

Importanza di un Centro Trombosi

Recenti dati della letteratura hanno dimostrato che, rispetto a forme di assistenza non specialistica (AMG), nei CSA c'è una minore rischio di complicanze emorragiche (OR=0.49) e trombotiche (0.22) e, conseguentemente, una riduzione dei costi sanitari, sociali e personali.

Importanza di un Centro Trombosi

- I dati della letteratura hanno dimostrato che la gestione specialistica è vantaggiosa in termini di costo/efficacia riducendo il rischio di complicanze e conseguentemente dei costi sanitari, sociali e personali. Ciò assume ancora maggior rilevanza al giorno d'oggi, in considerazione dell'attuale razionalizzazione delle risorse e riduzione dei costi anche in ambito sanitario.
- La superiorità di tale modello di gestione è da ricercare in diverse ragioni, quali l'accurato controllo di laboratorio del PT-INR, una rete strutturata per la gestione delle emergenze e delle complicanze sia maggiori che minori ed in generale un sistema in grado di assicurare l'educazione, comunicazione e follow-up dei pazienti in maniera continuativa. Per tutte queste ragioni i CSA rappresentano allo stato attuale lo standard di riferimento per la gestione della TAO, con il quale si devono confrontare nuovi possibili sistemi di controllo.

Accreditamento professionale dei centri trombosi FCSA

- È in corso a livello nazionale l'accreditamento professionale dei Centri Trombosi FCSA
- L'accreditamento ha l'obiettivo di rendere i Centri più qualificati al fine di aumentare l'efficacia delle terapie antitrombotiche e ridurre al minimo le complicanze emorragiche. I centri accreditati qualificati possono acquisire una sempre maggior rilevanza anche sul piano istituzionale e divenire punti di riferimento per il SSN per l'applicazione delle linee di indirizzo.

Ruolo futuro dei Centri Trombosi accreditati

CENTRI PER IL "MONITORAGGIO" DELLA TERAPIA CON AVK

(centri specializzati nell'adeguamento posologico)

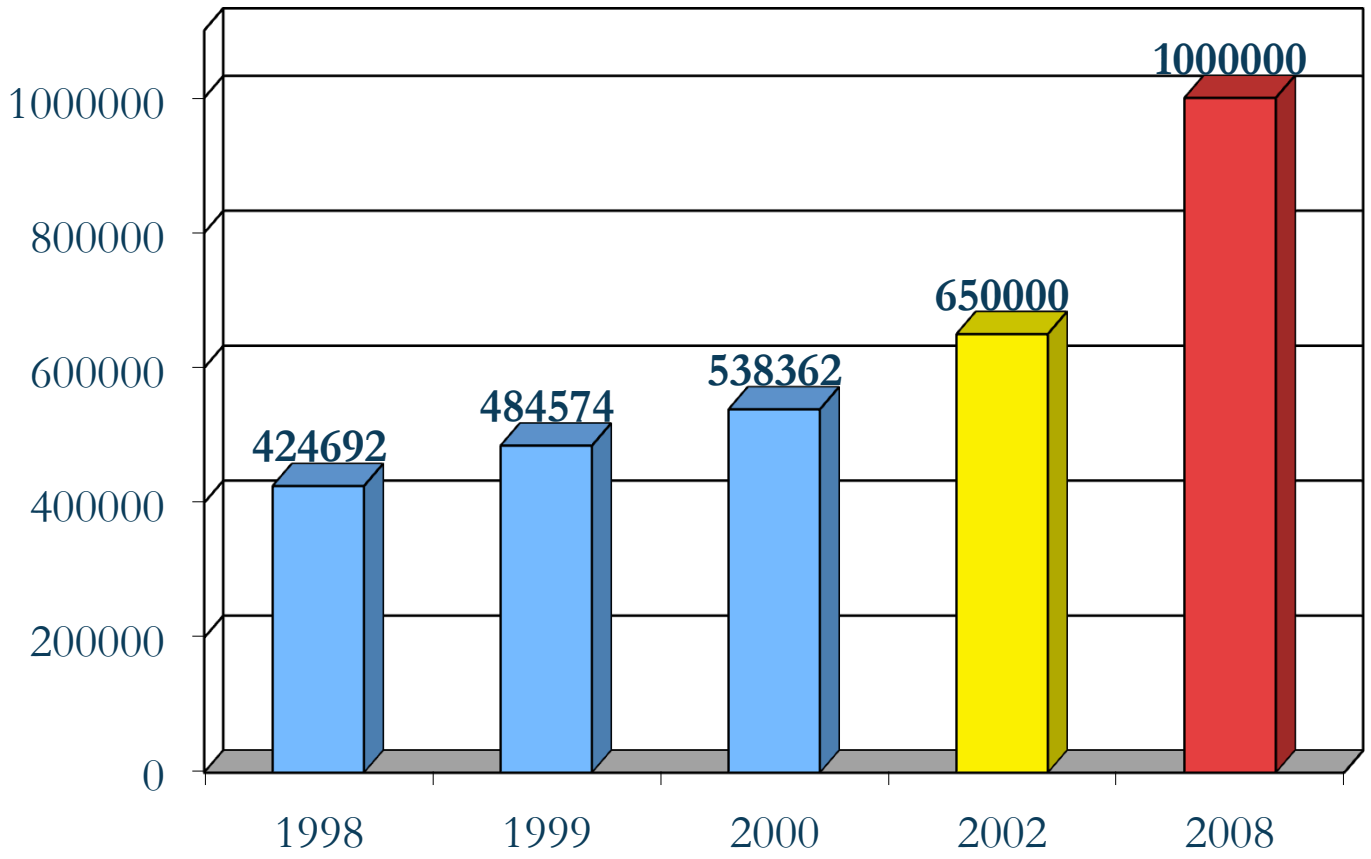


CENTRI PER LA DIAGNOSI/TERAPIA DELLA TROMBOSI E GESTIONE DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOGULANTE

Ruolo futuro dei Centri Trombosi accreditati

- Il percorso di accreditamento dei centri, attraverso la certificazione di tutte le attività espletate (clinico/ laboratoristica, organizzativa e gestionale) favorisce l'avanzamento dei Centri, da strutture specializzate nel solo monitoraggio della terapia (adeguamento posologico) a Centri Specializzati nella diagnosi e terapia delle malattie tromboemboliche e nella gestione dei pazienti in trattamento anticoagulante, in modo che diventino punti cardine per i modelli di gestione integrata intra/extra ospedaliera.
- La certificazione è anche una misura necessaria per ottenere il riconoscimento delle attività dei centri a livello istituzionale.

Pazienti in Trattamento con Anticoagulanti Orali in Italia



Pazienti in Trattamento con Anticoagulanti Orali in Italia

- La TAO è divenuta attualmente uno dei trattamenti più diffusi, soprattutto dopo la dimostrazione in numerosi studi di prevenzione primaria e secondaria, sui pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, della significativa riduzione del rischio cardioembolico con un contenuto rischio emorragico.
- Le indicazioni alla TAO sono numerose (FA, le protesi e le malattie valvolari cardiache, l'ictus cerebrale cardioembolico e il tromboembolismo venoso). Poiché il rischio di trombosi aumenta con l'età, il progressivo invecchiamento della popolazione determina il costante aumento dei pazienti che necessitano di tale terapia.

PREVALENZA

In Italia la prevalenza dei pazienti in TAO si attesta a circa 1.6% della popolazione generale. Nelle realtà in cui operano Centri Trombosi specialistici (ad es. Cremona) si osserva una prevalenza più elevata che si avvicina al 2% circa della popolazione generale e se si considerano i pazienti più anziani (>75 anni) può arrivare anche al 6%.

- In Italia: 1,6% popolazione generale
- Cremona provincia: 1,9% popolazione generale
- Cremona Provincia >75aa: circa 6%

Reti di Telemedicina attive in Italia

- In Italia sono state avviate da alcuni anni numerose esperienze di gestione e controllo della TAO sul territorio, decentrando l'attività di sorveglianza dei pazienti in terapia anticoagulante attraverso l'utilizzo di reti di telemedicina e sistemi **point of care**, che consentono un collegamento bi-direzionale tra sedi periferiche e Centro di riferimento.

Cremona	Lecco	Merano	Parma	Perugia

Scopi della Rete

- Lo scopo della creazione di questa rete è quello di decentralizzare l'attività di sorveglianza dei pazienti coinvolgendo direttamente i Medici di Medicina Generale ed altre strutture sanitarie che operano sul territorio in modo da favorire la comunicazione e rendere più fruibile il servizio per il cittadino e migliorare la sua qualità di vita.
- Obiettivi primari sono anche il mantenimento della stessa qualità delle cure e la raccolta completa dei dati clinici dei pazienti in TAO, aspetto fondamentale per consentire adeguata gestione del paziente anche in situazioni di urgenza/emergenza e , secondariamente, permettere analisi di farmacovigilanza e di farmacoeconomia.

Scopi della Rete

- Decentralizzare l'attività in sedi periferiche (MMG, case di riposo..), utilizzando un sistema di telemedicina e coagulometri portatili (collegamento bi-direzionale)
- Favorire la comunicazione ed il coinvolgimento nella gestione dei pazienti dei MMG e di altre strutture sanitarie sul territorio
- Migliorare la qualità di vita dei pazienti rendendo più fruibili i servizi per i cittadini
- Mantenere la stessa qualità delle cure
- Consentire una raccolta completa dei dati clinici dei pazienti in TAO

La Rete telematica

- Il sistema informatico bi-direzionale consente di disporre di una cartella clinica computerizzata del paziente anticoagulato, costantemente aggiornata, già strutturata per essere trasferita ed utilizzabile mediante tessera sanitaria magnetica (SIS).
- Possono essere previsti due livelli a seconda che la gestione e la prescrizione terapeutica rimangano comunque centralizzate o che avvengano nelle sedi periferiche; in quest'ultimo caso il Centro di riferimento interverrebbe come Centro di 2° livello in caso di complicanze, sovra-sottodosaggi, preparazione per interventi chirurgici e "bridging therapy".
- In tal modo si pongono le basi per la creazione di un sistema che consentirà non solo la sorveglianza dei pazienti in terapia anticoagulante dicumarolica (warfarin, acenocumarolo: AVK), terapia eparinica (eparine a basso peso molecolare, pentasaccaride), ma anche di quelli in trattamento con i nuovi farmaci anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban etc).

La Rete telematica

- Connessione bi-direzionale tra il Centro e le sedi periferiche
- **LIVELLO 1**: Prescrizione terapeutica e gestione del paziente centralizzata
- **LIVELLO 2**: Prescrizione terapeutica e gestione del paziente nelle sedi periferiche. Gestione del paziente presso il Centro in caso di complicanze, sovra/ sottodosaggi, chirurgia, bridging.
- Il Centro ha anche funzioni organizzative e di controllo epidemiologico e di farmacovigilanza

Il Sistema di Controllo del Progetto

- E' fondamentale prevedere l'applicazione di un sistema di controllo del progetto che preveda sia il controllo della qualità analitica degli strumenti in uso (coagulometri portatili) che il controllo della qualità clinica, attraverso la valutazione del Tempo in Range Terapeutico (TTR) e la registrazione delle complicanze (emorragiche e tromboemboliche).
- Altri due indicatori molto importanti sono il grado di soddisfazione dei pazienti (che può essere valutato attraverso questionari mirati e attraverso la partecipazione attiva dei pazienti alle attività educazionali organizzate da centro) e la valutazione del tempo di attesa.

Il Sistema di Controllo del Progetto

- Controllo di Qualità strumentale
- Tempo in range terapeutico
- Complicanze emorragiche e tromboemboliche
- Tempo di attesa
- Grado si soddisfazione del paziente

Training

L'attività educazionale e di formazione deve prevedere corsi mirati per il personale medico, infermieristico e per i pazienti stessi che considerino molteplici aspetti: dalla conoscenza dei farmaci anticoagulanti e gestione dei pazienti all'utilizzo dei coagulometri e dei sistemi informatici attraverso corsi terorico-pratici.

Training

Corsi per medici, infermieri e pazienti

- Farmaci anticoagulanti e gestione del paziente anticoagulato
- Uso dei coagulometri portatili
- Uso dei software

Bernardo A 1996, Sawicki PT 1999 , FCSA Haematologica 2003

Non solo pazienti in AVK nella rete: come sta cambiando la popolazione?

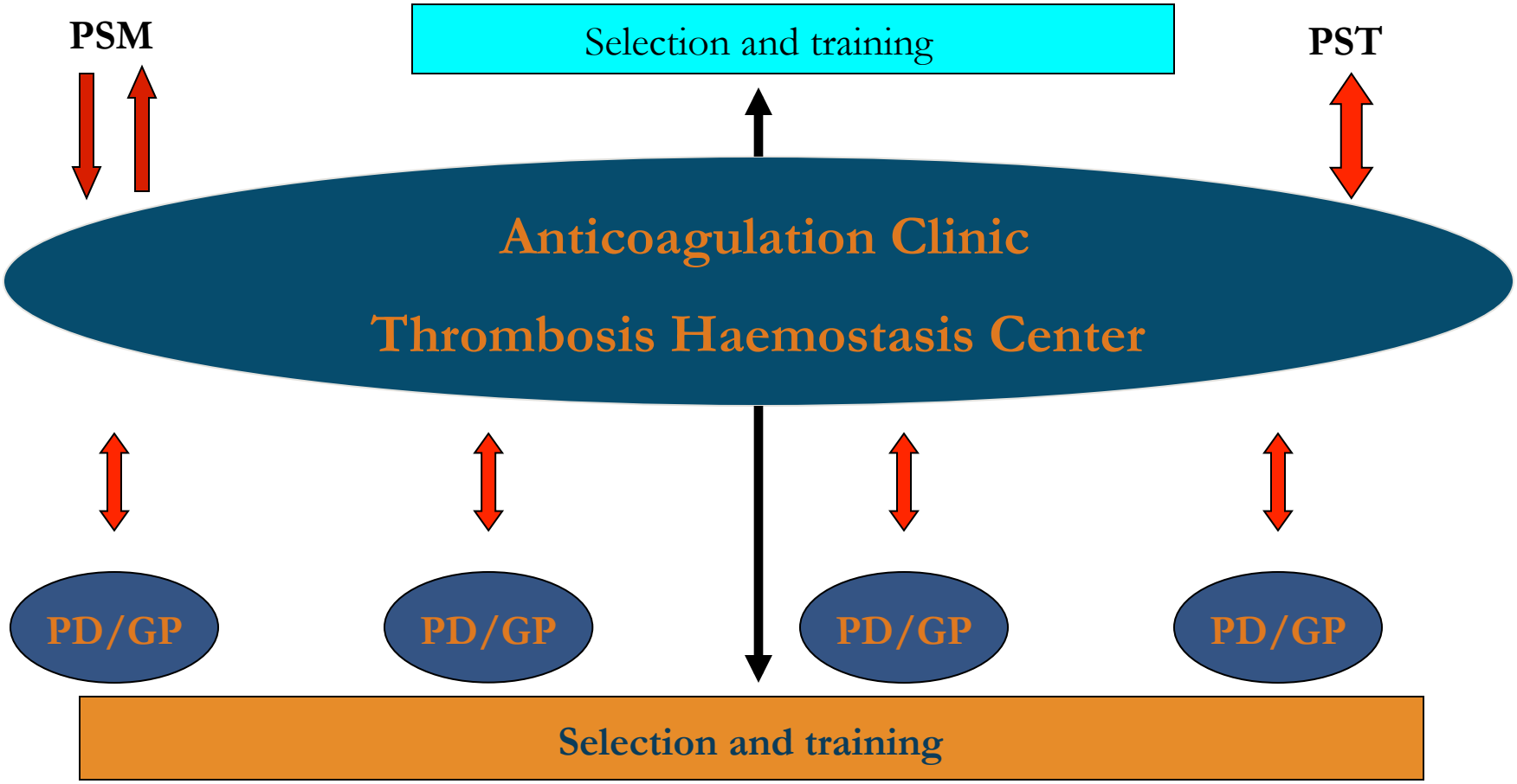
- Negli ultimi anni si è registrato un cambiamento della popolazione dei pazienti anticoagulati che diverrà ancor più evidente con l'ingresso sul mercato delle nuove molecole anticoagulanti.
- La tabella riporta le differenze registrate nella popolazione dei pazienti seguita dal Centro di Cremona: si evidenzia come, a fronte di un aumento globale dei pazienti in terapia con AVK, rispetto agli anni precedenti, siano aumentati i pazienti trattati con terapie epariniche (che trovano indicazione nei pazienti neoplastici). Ciò comporta di conseguenza un cambiamento anche degli esami di laboratorio richiesti, che non si limitano più al solo PT/INR ma comprendono anche altri test necessari per la gestione clinica di questi pazienti (emocromo, creatinina e attività anti-Xa).

Non solo pazienti in AVK nella rete: come sta cambiando la popolazione?

	2003 (n)	2010 (n)	Δ%
Pts	2.123	4.352	+104,9
AF	913	2.258	+147.3
VTE	362	543	+50
Cardiac Prosthesis	441	470	+6,57
Warfarin	1799	3946	+119
Acenocumarol	316	245	-22,4
LMWH	8	157	+1.862,5
Fondaparinux	0	4	ne
PT INR	31.845	65.280	+105
AXa	32	359	+1021,8
Blood Cell Count	96	1.932	+1912,5
Creatinine	57	892	+1464,9

Sistema di gestione integrata Ospedale/Territorio

- Il seguente grafico illustra il sistema di gestione integrata Ospedale/territorio organizzato a Cremona e provincia, dove il Centro Trombosi Specialistico rappresenta il centro coordinatore ed è collegato attraverso un sistema informatizzato che prevede un collegamento bidirezionale ai distretti periferici (case di riposo, gruppi di medici di Medicina Generale, ecc) e segue anche i pazienti in self-testing e self-monitoring.
- Il Centro si occupa inoltre delle attività educazionali, della selezione dei pazienti e del training attraverso corsi dedicati ai pazienti ed al personale sanitario coinvolto nel progetto al fine di garantire la formazione ed il costante aggiornamento.



Peripheral Districts (PD) / General Practitioner (GP)

S. Testa et al. Intern Emerg Med 2006

Livelli Essenziali di Assistenza

- Il documento di indirizzo della conferenza Stato Regioni e Province autonome, emanato nell'Aprile del 2010 definisce i Livelli Essenziali di Assistenza e indica la necessità di individuare percorsi diagnostico-terapeutici sia per il livello di cura ospedaliera, sia per quello ambulatoriale al fine di migliorare la qualità e la sicurezza dei pazienti sottoposti a terapia antitrombotica.
- Le regioni sulla base di tale documento devono impegnarsi a:

1. promuovere ed adottare soluzioni e percorsi diagnostico-assistenziali per i pazienti affetti da patologie croniche in trattamento con terapia anticoagulante favorendo l'organizzazione od il consolidamento, dove già presenti, di reti diagnostico-terapeutiche che permettano il coinvolgimento e l'integrazione dei Centri antitrombosi (CAT), con le strutture ospedaliere, i Medici di Medicina Generale (MMG), gli specialisti di settore (cardiologi, angiologi, ematologi e altri) e strutture di assistenza territoriale e domiciliare;
2. adottare procedure di certificazione per garantire la qualità gestionale
3. promuovere la farmacovigilanza dei NOA da parte dei centri

Livelli Essenziali di Assistenza

Presidenza del Consiglio dei Ministri
CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Rep. Atti n. 58 /CSR del 29 aprile 2010

www.statoregioni.it

Le Regioni e le Province Autonome si impegnano a:

- Promuovere e favorire l'organizzazione di reti, che integrino Centri specialistici e la Medicina del territorio
- Adottare procedure di certificazione per garantire la qualita' della gestione dei pazienti
- Promuovere la farmacovigilanza di nuovi farmaci anticoagulanti da parte dei Centri

CONCLUSIONI

Numerosi lavori pubblicati in letteratura confermano, ormai da molti anni, l'efficacia del modello gestionale di rete integrata che presenta indubbi vantaggi:

- favorisce l'accessibilità per un sempre maggior numero di pazienti al miglior modello gestionale
- promuove l'integrazione tra diversi specialisti e diverse strutture sanitarie
- consente l'aggiornamento costante della cartella clinica favorendo studi di farmacovigilanza
- offre la possibilità di gestire, oltre ai farmaci AVK, anche altri farmaci anticoagulanti come le eparine ed i nuovi farmaci.

CONCLUSIONI

Efficacia del modello gestionale di rete integrata

- Accessibilità per un maggiore numero di pazienti al miglior modello gestionale
- Integrazione tra diverse figure professionali e differenti strutture sanitarie
- Aggiornamento continuo della cartella clinica
- Possibilità di gestire oltre ai farmaci AVK anche altri farmaci anticoagulanti (eparine, nuovi farmaci)

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005





Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Fisiopatologia della coagulazione

I farmaci antitrombotici: *le Eparine, gli AntiVitamina K (AVK), i Nuovi Antitrombotici Orali (NAO)*

Il laboratorio di coagulazione e la sorveglianza delle terapie

Argomenti Modulo 2

Lez. 2.1	Principi di fisiopatologia della coagulazione e significato dei principali test di laboratorio
Lez. 2.2	Principi generali delle terapie anticoagulanti orali (antivitamina K, anti trombotici diretti :anti F.IIa, anti F.Xa)
Lez. 2.3	Principi generali delle terapie antiaggreganti
Lez. 2.4	Principi generali delle terapie anticoagulanti per via parenterale
Lez. 2.5	Il monitoraggio di laboratorio delle terapie antitrombotiche orali gli AntiVitamina K –(AVK), I coagulometri portatili nel monitoraggio della TAO
Lez. 2.6	Monitoraggio di laboratorio delle terapie antitrombotiche orali con i Nuovi Antitrombotici Orali-(NAO)
Test finale	Test di verifica finale

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Fisiopatologia della coagulazione

Lezione 1

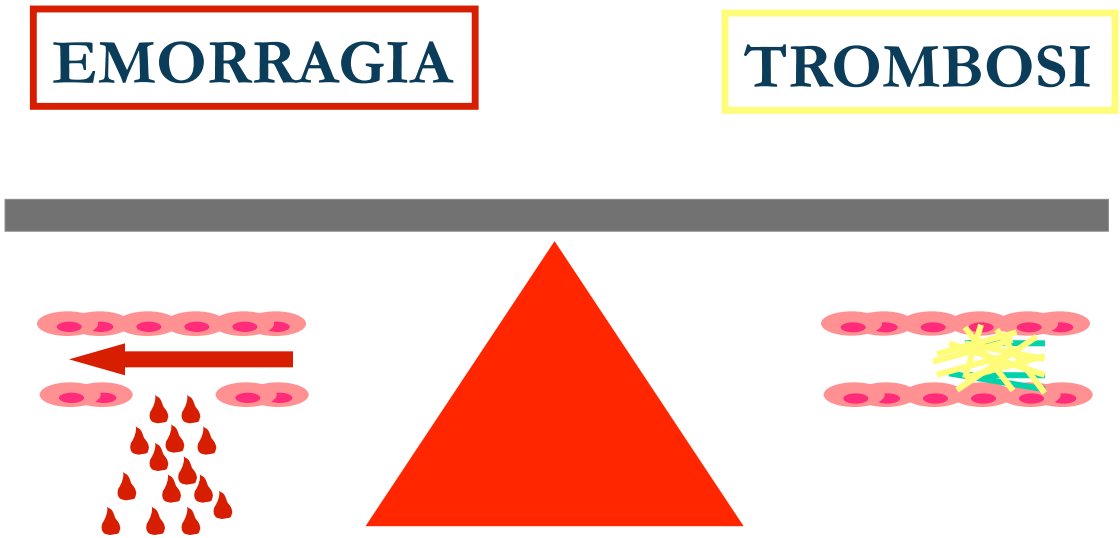
Fisiopatologia della coagulazione e significato test di laboratorio

La bilancia emostatica

L'emostasi è una funzione biologica costituita da una serie di reazioni biochimiche, sequenziali e sinergiche, finalizzate a impedire la perdita di sangue dai vasi. E' cioè un meccanismo di difesa deputato al **mantenimento dell'integrità dei vasi sanguigni e della fluidità del sangue**. L'emostasi fisiologica risulta da un equilibrio fra i meccanismi favorenti il processo emostatico nella sua generalità ed i sistemi ad esso antagonisti.

Lo spostamento dell'equilibrio nel senso di un aumento o di una diminuzione dell'attività emostatica ha importanti conseguenze patologiche. Nonostante le **alterazioni dell'emostasi** possano essere dovute a numerose cause e seguire molte vie patogenetiche, le manifestazioni cliniche finali si possono ricondurre a due quadri fondamentali:

- una **incontrollata attivazione intravasale dell'emostasi**, che dà luogo a manifestazioni trombotiche: **MALATTIE TROMBOTICHE**
- un **deficit del sistema emostatico**, che dà luogo a manifestazioni emorragiche: **MALATTIE E SINDROMI EMORRAGICHE**



L'emostasi coinvolge varie funzioni

Il processo emostatico può essere suddiviso sinteticamente in tre fasi , tenendo però sempre presente che i vari sistemi coinvolti si influenzano vicendevolmente e sono intimamente interconnessi

FASE VASO PIASTRINICA

- Le piastrine
- I vasi sanguigni ed il loro endotelio

FASE EMOCOAGULATIVA

- I fattori emocoagulativi

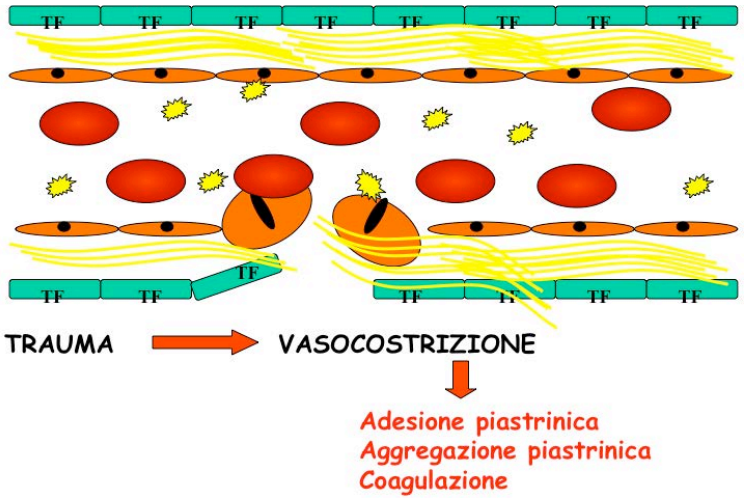
FASE FIBRINOLITICA

Emostasi



Dopo un trauma vengono attivate una serie di funzioni che sono deputate all'arresto della perdta di sangue : si verifica un riflesso nervoso che porta alla vasocostrizione determinando nella sede di lesione un rallentamento del flusso sanguigno. Contemporaneamente, grazie a questo rallentamento ed alla esposizione di connettivo subendoteliare le piastrine si depositano nei pressi della lesione (adesione), quindi sotto stimoli endogeni si aggregano fra loro e danno vita alla formazione di un primo coagulo (piastrinico) instabile; nel frattempo si è verificata la attivazione del sistema coagulativo che porterà nella sede di lesione alla formazione di trombina e conseguentemente alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina, che determina il consolidamento del coagulo (stabile) e quindi l'arresto della fuoriuscita del sangue.

Normale meccanismo emostatico



Il primo evento che si verifica nell'emostasi è una contrazione vascolare a livello della zona lesa. La vasocostrizione è dovuta a vari fattori:

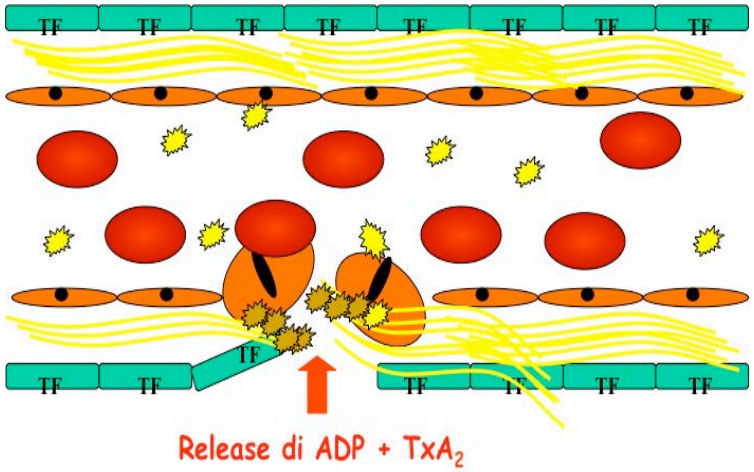
1. risposta diretta delle fibrocellule muscolari.
2. riflesso neurovegetativo vasomotore
3. liberazione locale di sostanze vasocostrittrici ad opera prima delle cellule endoteliali e, in fase più tardiva, dalle piastrine.

Questo processo sarebbe di scarsa utilità se non intervenissero le piastrine, con i processi di adesione, aggregazione e liberazione di vari fattori dai granuli ed infine il sistema coagulativo.

La fase vascolare è di grande importanza perché:

a) permette di ridurre il deflusso di sangue attraverso il vaso danneggiato, riducendo in tal modo l'entità dell'emorragia;
b) favorisce i fenomeni di marginazione delle piastrine, con conseguente loro attivazione (fase piastrinica dell'emostasi);
c) favorisce l'accumulo locale dei fattori della coagulazione attivati in seguito alla esposizione del tessuto sottoendoteliale.

Adesione piastrinica



In seguito al danno vascolare, le piastrine sono esposte al sottoendotelio, cioè collageno ed altre glicoproteine e questo ne determina l'attivazione. La risposta piastrinica comporta mutamenti di ordine biochimico, strutturale e morfologico delle piastrine stesse.

La risposta delle piastrine ad uno stimolo può essere suddivisa in varie fasi che tendono a sovrapporsi:

1. adesione e attivazione
2. cambiamento di forma (shape change)
3. secrezione dei granuli (release reaction)
4. Aggregazione

Adesione ed attivazione piastrinica

- Per adesione si intende la capacità delle piastrine di legarsi al sottoendotelio esposto in seguito al danno endoteliale, essenzialmente al collageno. Ciò determina l'attivazione piastrinica.
- Le piastrine circolanti, in conseguenza alla riduzione della velocità del flusso sanguigno, secondaria ai fenomeni di vasocostrizione della fase vascolare dell'emostasi, si spostano dal centro alla periferia del vaso e possono quindi con più facilità aderire alle strutture esposte in seguito alla lesione vasale.
- Perchè si abbia una adesione più stabile è necessario l'intervento di un'altra molecola di adesione, denominata GPIb. Questa ha la capacità di legare un fattore solubile chiamato, dal nome del suo scopritore, "fattore di von Willebrand" . Questo fattore è normalmente presente nel plasma (dove assolve la funzione di veicolare il fattore VIII), ma è anche molto abbondante a livello della zona di lesione endoteliale, dal momento che è prodotto dalle cellule endoteliali, e costituisce, interagendo con il collageno esposto, un ponte fra la molecola GPIb delle piastrine ed il sottoendotelio danneggiato.

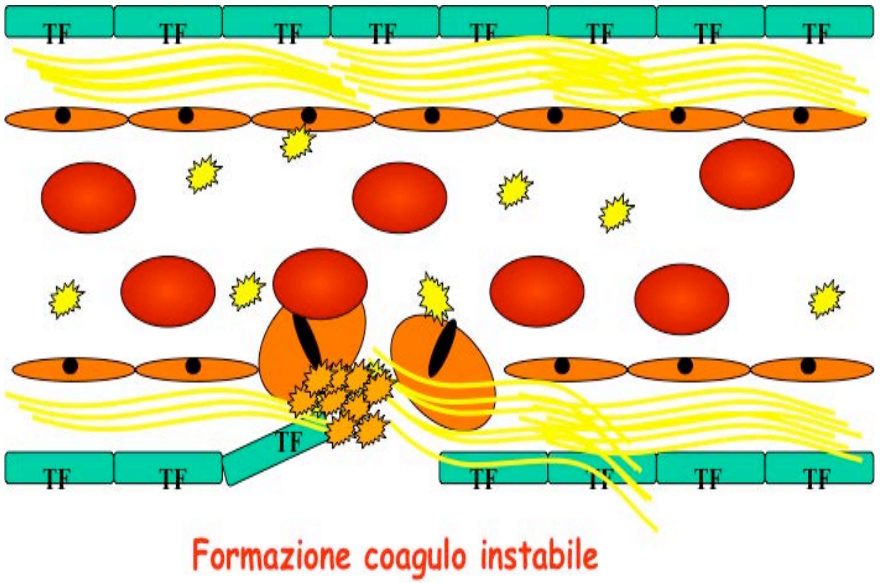
Adesione ed attivazione piastrinica

- Con l'adesione delle piastrine al sottoendotelio nel punto di lesione viene generato il cambiamento di forma delle piastrine stesse ed avviene la reazione di rilascio del contenuto dei granuli piastrinici.
- Il cambiamento di forma consiste in una veloce trasformazione dalla classica forma discoidale della piastrina circolante a riposo ad una forma irregolarmente sferica, con pseudopodi, dapprima corti, poi sempre più lunghi, fino a rendere possibile il contatto tra piastrine vicine. Al cambiamento di forma seguono altri fenomeni, come la reazione di rilascio del contenuto dei granuli e l'aggregazione. Dal punto di vista funzionale il cambiamento di forma ha una conseguenza importante: rende "disponibile" a livello della membrana piastrinica il Fattore Piastrinico 3 (PF3).

Adesione ed attivazione piastrinica

- Il P.F.3 è un fosfolipide (fosfatidilserina) che, nella piastrina a riposo, è situato principalmente nel versante interno della membrana plasmatica ed è quindi inaccessibile: il cambiamento di forma comporta un riassetto della membrana plasmatica che espone all'esterno il P.F3 ("flip-flop" delle fosfatidilserine), che è implicato in alcune reazioni della coagulazione.: infatti, la membrana piastrinica particolarmente arricchita di fosfatidil-serina costituisce una superficie ottimale per l'assemblaggio dei complessi multimolecolari critici per l'avvio ed il mantenimento del processo di coagulazione.
- Tra le sostanze emesse dai granuli piastrinici sono comprese l'ADP e la serotonina, che attivano a loro volta altre piastrine ed accrescono il numero degli elementi coinvolti nell'aggregazione. Si inoltre l'attivazione della Fosfolipasi A2 (PLA2), che determina la liberazione di acido arachidonico (AA) dal quale si origina il trombossano A2 (TXA2). Con la produzione di trombossano le piastrine rilasciano il più potente agonista della aggregazione piastrinica.

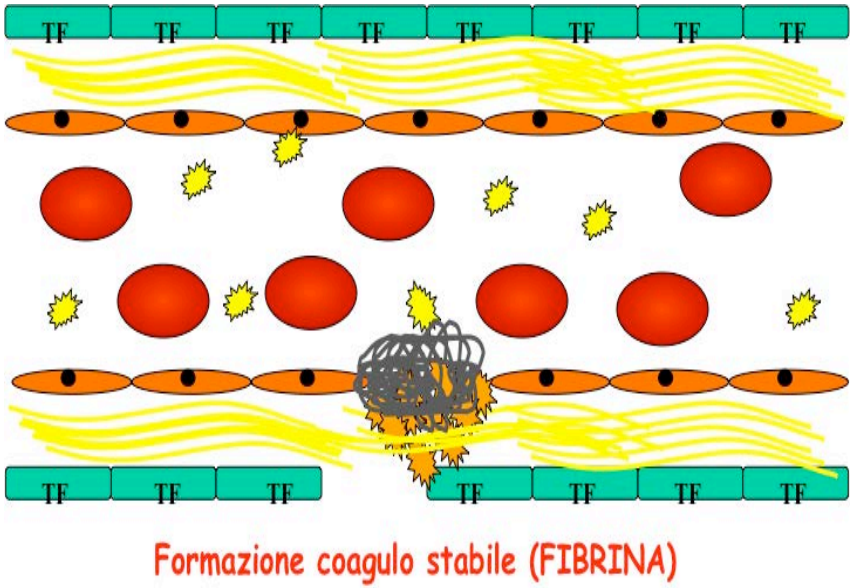
Aggregazione piastrinica



Con questo termine si indica l'unione fra piastrine attivate e segue immediatamente l'adesione e la secrezione. Le piastrine attivate possono legarsi fra loro grazie alla esposizione dei complessi glicoproteici GPIIb-IIIa, recettori del fibrinogeno. Il fibrinogeno si lega ai recettori di piastrine adiacenti formando dei veri e propri "ponti" tra piastrina e piastrina e porta quindi alla formazione di aggregati piastrinici. Le piastrine attivate espongono il complesso glicoproteico (GPII-IIIa) in forma attiva in grado di legare il fibrinogeno, il quale a sua volta si lega ai recettori glicoproteici di piastrine adiacenti in una reazione a catena che amplifica il fenomeno dell'aggregazione piastrinica.

Si forma dapprima un aggregato piastrinico che prende il nome di coagulo instabile, in seguito con la deposizione di fibrina stabilizzata avremo la formazione del coagulo stabile ad opera del sistema coagulativo.

Emocoagulazione



Il sistema della coagulazione è il terzo componente del processo emostatico e porta alla formazione del coagulo insolubile di fibrina, derivante dalla trasformazione enzimatica ad opera della trombina del fibrinogeno in fibrina. A questo risultato si giunge grazie all'attivazione sequenziale di una serie di fattori plasmatici numerati progressivamente dall'1 al 13 (con numeri romani), secondo una nomenclatura internazionale. Tutti i fattori della coagulazione sono normalmente presenti nel plasma in forma inattiva.

I fattori della coagulazione sono di varia natura. Per la maggioranza sono proenzimi (zimogeni) che, quando sono attivati, sono in grado di esplicare attività proteasica. Altri fattori, come l'VIII ed il V, sono cofattori di natura non enzimatica, che servono a "adattare" complessi multi-proteasici sulle fasi solide delle superfici cellulari (sottoendotelio danneggiato, piastrine attivate) e quindi a mantenere in adeguato contatto un enzima con il substrato. Altri componenti fondamentali nella coagulazione sono i fosfolipidi, che costituiscono una adatta superficie di reazione, e infine gli ioni calcio, che favoriscono le interazioni fra enzimi, cofattori e fosfolipidi.

Emocoagulazione

La formazione di fibrina avviene attraverso 3 succesive tappe:

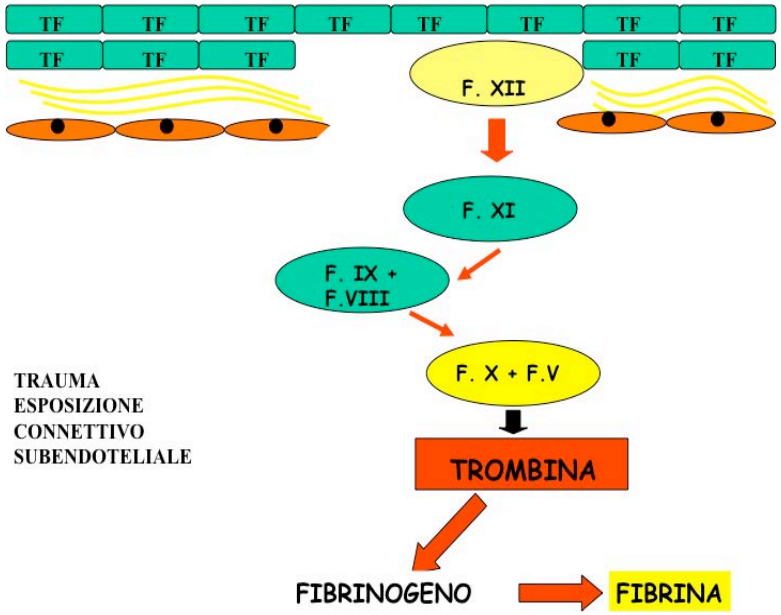
1. scissione proteolitica delle molecole di fibrinogeno in monomeri di fibrina ad opera della trombina
2. polimerizzazione spontanea dei monomeri di fibrina in un gel di fibrina
3. stabilizzazione della fibrina ad opera del fattore XIIIa

- Il processo della coagulazione veniva inteso, fino a qualche anno fa, come un semplice "meccanismo a cascata enzimatica" che interessava, in modo ordinato e sequenziale, l'attivazione dei vari fattori della coagulazione da una forma inattiva a una forma enzimaticamente attiva (teoria della "cascata" enzimatica, metà anni '60). Secondo questa teoria, esistono due vie (intrinseca ed estrinseca) che convergono in una via comune cui appartiene il F.X.

Emocoagulazione

- Attualmente si ritiene che le due vie di attivazione della coagulazione non siano separate, ma interconnesse. Infatti, fattori generati nella via estrinseca vanno poi ad attivare fattori e complessi della via intrinseca. Si ritiene che fisiologicamente la coagulazione all'interno del vaso non inizi con l'attivazione del sistema plasmatico attivabile da contatto, cioè attraverso quella che era definita la via intrinseca, ma dal fattore tessutale (TF), cioè attraverso quella che era definita la classica via estrinseca.
- Si continuano comunque ancora a distinguere due vie di attivazione della coagulazione, intrinseca ed estrinseca, tenendo però ben presente che esistono meccanismi di cross-over fra le due vie, che pio si congiungono, nella cosidetta via comune che porterà alla attivazione della protrombina (F:II) trasformandola in Trombina che porta alla trasformazione del Fibrinogeno in Fibrina determinando la formazione del coagulo stabile.

Sistema intrinseco



I componenti del **sistema intrinseco** sono tutti presenti nel sangue e l'evento principale è l'attivazione del fattore XII di Hageman, la prima serino-proteasi della cascata.

La via intrinseca della coagulazione inizia quando il sangue viene a contatto con superfici cariche negativamente, come in seguito a danno delle cellule endoteliali.

La prima tappa di questa via è rappresentata dalla attivazione del cosiddetto "**sistema plasmatico attivabile da contatto**", di cui fanno parte oltre al F.XII il chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK),la callicreina ed il F.XI.

In presenza di una superficie carica negativamente le proteine del sistema plasmatico attivabile da contatto si adsorbono sulla superficie stessa e si attivano il fattore XI funge da substrato del fattore XIIa, diventando FXIa.

Il F.XIa ha la funzione di attivare il **fattore IX (o di Christmas)** della coagulazione.

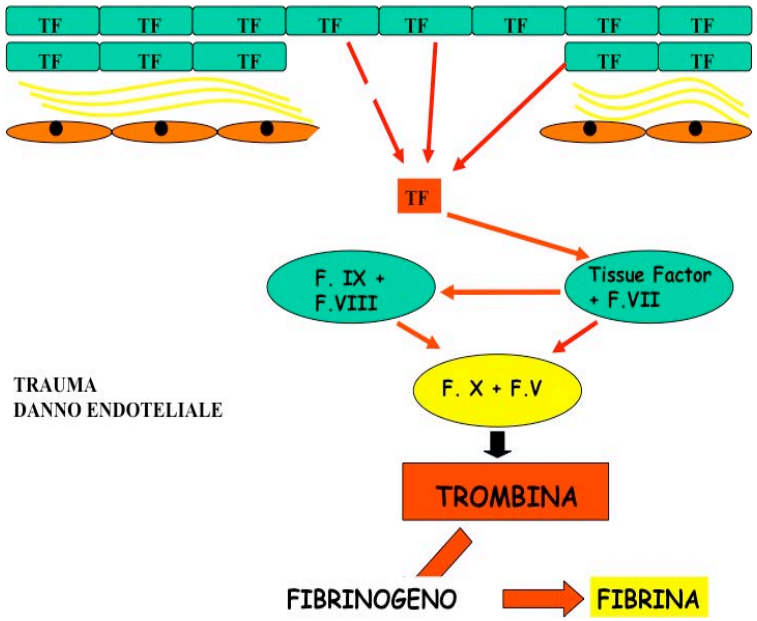
Il sistema intrinseco

- **Il FIX è attivato anche dal complesso fattore tessutale-fattore VIIa (complesso TF-FVIIa) della via estrinseca**. Il ruolo del FIXa consiste nella conversione del **fattore X (o di Stuart)** nella sua forma enzimaticamente attiva, FXa.
- Il FX è una proteina plasmatica la cui sintesi è vitamina K-dipendente. La sua attivazione, si ottiene ad opera di un complesso, costituito da: FIXa, fattore anti-emofilico attivato (FVIIIa), ioni calcio e fosfolipidi della membrana cellulare (principalmente quella delle piastrine, ma anche quella delle cellule endoteliali). Il FVIIIa agisce come cofattore non enzimatico, indispensabile per dirigere l'assemblaggio sulle superfici di tutti gli altri fattori del complesso. La sua indispensabilità è indicata dalla insorgenza di emorragie legata alla sua mancanza, come nel caso della emofilia A.

Il sistema intrinseco

- Il **fattore VIII** è attivato anche da piccole quantità di trombina prodotta attraverso l'azione della via estrinseca che si attiva in maniera più veloce della via intrinseca.
- La proteasi responsabile della attivazione proteolitica del FX è il FIXa, il quale interagisce con i fosfolipidi delle superfici cellulari mediante un ponte ionico tra le cariche positive dello ione calcio e quelle negative del suo acido gamma-carbossi-glutammico. **Il fattore X attivato è l'enzima direttamente responsabile della formazione della trombina dalla protrombina**.

Via estrinseca della coagulazione



Quando il sangue viene direttamente a contatto con il tessuto danneggiato viene attivata la via estrinseca della coagulazione, ad opera di un fattore tessutale, TF) presente nei tessuti e da questi esposto in seguito ad un danno cellulare. Il TF è ubiquitario nei tessuti dell'organismo, è presente sia nella membrana basale dei vasi, sia nella avventizia vascolare dei vasi di calibro maggiore. Le cellule endoteliali non espongono normalmente il TF ma bensì viene esposto la dove si è manifestata una lesione. Il TF lega speficicamente una proteina plasmatica, il fattore VII e gli ioni calcio, formando un complesso dotato di attività enzimatica. Il fattore VII o proconvertina è una proteina plasmatica a singola catena, vitamina K-dipendente, sintetizzata dal fegato.

Di per sé il FVII non ha attività enzimatica, ma si lega al TF in presenza di ioni calcio che fanno da ponte. Il complesso che risulta (COMPLESSO TF-FVII-Ca2+) è enzimaticamente attivo, possiede un'alta affinità per il FX e ne catalizza l'attivazione a FXa. Il complesso TF-FVII attiva anche il FIX, anzi questo sembra essere il meccanismo fondamentale che porta alla attivazione del fattore IX: le reazioni del meccanismo estrinseco influiscono sul meccanismo intrinseco.

Via comune della coagulazione

Comprende due fasi: la **formazione di trombina** e la **formazione di fibrina**, che si verificano in seguito all'attivazione del fattore X (**schema 26**)

FORMAZIONE DI TROMBINA

- Il fattore Xa, interagendo con il fattore Va, i fosfolipidi (della membrana piastrinica-FP3, endoteliale) e gli ioni calcio, forma un complesso multimolecolare, in grado di agire proteoliticamente sulla protrombina (fattore II) trasformandola in trombina.
- Il FV è una glicoproteina ad alto peso molecolare, sintetizzata dal fegato, presente sia nelle piastrine che nel plasma: si lega ai fosfolipidi e viene attivato primariamente dalla trombina a FVa che è in grado di agire da cofattore per l'attivazione della protombina a trombina.

Nel processo di coagulazione la trombina è un enzima con diversi bersagli: infatti, oltre a determinare la fase successiva di fibrino-formazione per attivazione del fibrinogeno a monomero di fibrina, è in grado di attivare il fattore V, il fattore VIII ed il fattore XIII della coagulazione.

Via comune della coagulazione

FORMAZIONE DELLA FIBRINA

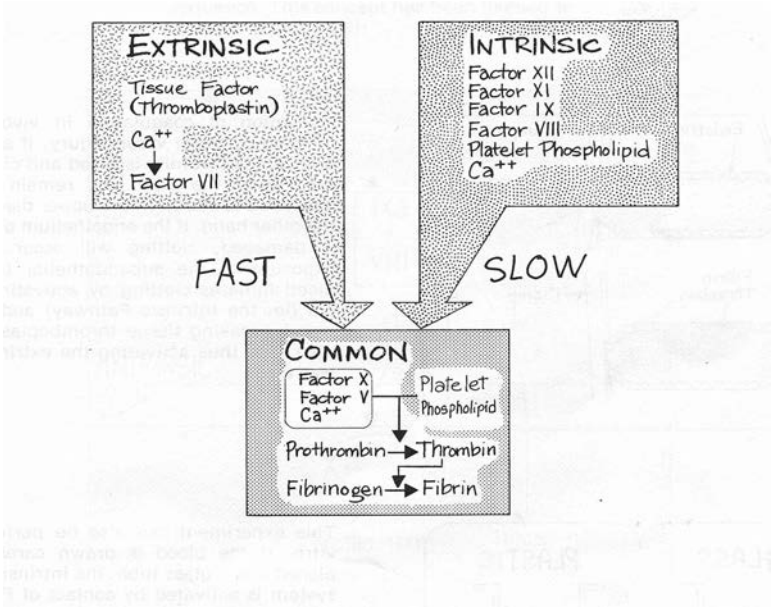
La formazione di fibrina avviene attraverso 3 tappe sequenziali:

1. scissione proteolitica delle molecole di fibrinogeno in monomeri di fibrina e fibrinopeptidi (FPA, FPB) da parte della trombina
2. polimerizzazione spontanea dei monomeri di fibrina in un gel di fibrina
3. stabilizzazione della fibrina ad opera del fattore XIIIa.

Via comune della coagulazione

- **Il fibrinogeno (fattore I)** è una glicoproteina solubile ad alto peso molecolare (340.000 Da) formata da due unità, ognuna costituita da tre catene peptidiche α β γ. **La trombina** taglia i gruppi terminali liberando i **monomero di fibrina**.
- I monomeri di fibrina così formati tendono a polimerizzarsi dando origine al **coagulo solubile di fibrina**.
- Il coagulo solubile viene quindi stabilizzato e reso insolubile (**coagulo stabilizzato o definitivo**) per azione di un altro fattore plasmatico, il fattore XIIIa. **Il fattore XIII** è una transglutaminasi, presente in forma inattiva nel sangue, che viene attivata dalla trombina. Il FXIIIa determina la formazione di legami peptidici interni fra le catene dei monomeri di fibrina , rendendo stabile il coagulo.

Emocoagulazione



Il processo della coagulazione veniva inteso, fino a qualche anno fa, come un semplice "**meccanismo a cascata enzimatica**" che interessava, in modo strettamente sequenziale, l'attivazione dei vari fattori della coagulazione da una forma inattiva a una forma enzimaticamente attiva. Secondo questa teoria, esistono due vie (**intrinseca ed estrinseca**) che convergono in una **via comune** quando viene attivato il fattore X.

Diverse sono state le mosse a questa teoria :

a) non tutti i fattori della coagulazione si comportano come enzimi una volta attivati
b) molte reazioni del processo della coagulazione implicano la **formazione di complessi multimolecolari** piuttosto che l'interazione di singoli fattori plasmatici
c) i vari fattori attivati possono esercitare la loro azione enzimatica anche su substrati diversi da quelli considerati come loro substrati tradizionali
d) sono attivi **meccanismi di feedback e interazioni fra le varie fasi ed i vari fattori del processo emostatico**

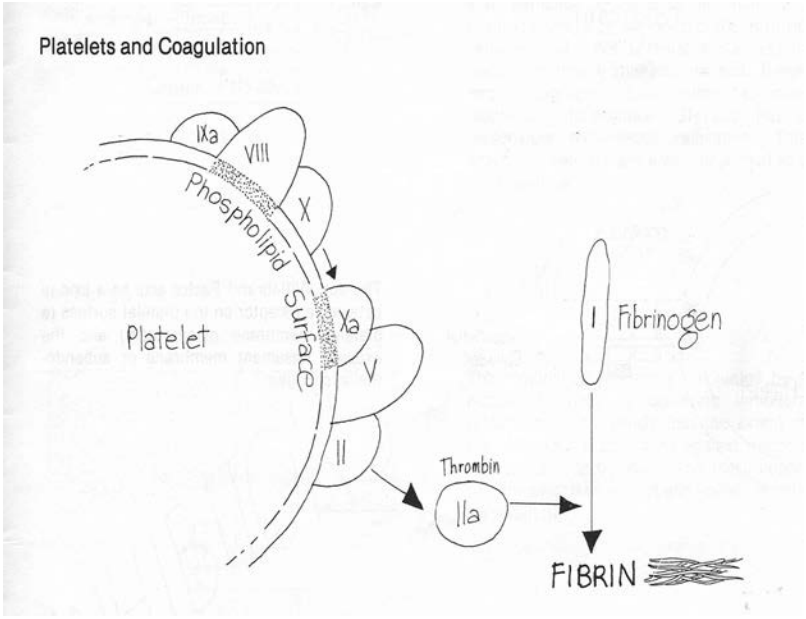
Emocoagulazione

- In seguito a recenti studi si ritiene che le varie vie di attivazione della coagulazione non siano separate, ma interconnesse. Infatti, fattori generati nella via estrinseca vanno poi ad attivare fattori e complessi della via intrinseca. Si ritiene che fisiologicamente la coagulazione all'interno del vaso non inizi con l'attivazione del sistema plasmatico attivabile da contatto, cioè attraverso quella che era definita la via intrinseca (questo è un artificio che avverrebbe in vitro), ma dal fattore tessutale (TF), cioè attraverso quella che era definita la classica via estrinseca. Secondo questa moderna teoria è il fattore tessutale, normalmente espresso sulla membrana dei fibroblasti ed esposto ai fattori della coagulazione in seguito al danno endoteliale, ad attivare in vivo la cascata coagulativa. Il TF ha affinità per una proteina plasmatica, il fattore VII, e questo porta alla formazione di un complesso TF-F.VIIa, che ha la capacità non solo di attivare direttamente il F.X a F.Xa e quindi proseguire nella via comune (questa rappresenta la classica via estrinseca), ma anche il F.IX della via intrinseca. Risulta quindi chiaro come il complesso TF-F.VIIa svolga un ruolo chiave nel processo di coagulazione in vivo.

Emocoagulazione

- Si continuano comunque ancora a distinguere due vie di attivazione della coagulazione, intrinseca ed estrinseca, che poi confluiscono nella via comune tenendo però ben presente che esistono meccanismi di cross-over fra le diverse vie.
- L'impiego di questo modello permette di comprendere ed interpretare al meglio i risultati dei tests per lo studio della funzionalità emostatica e poter insieme alle notizie cliniche giungere alla identificazione di difetti che causano le malattie o le sindromi emorragiche.

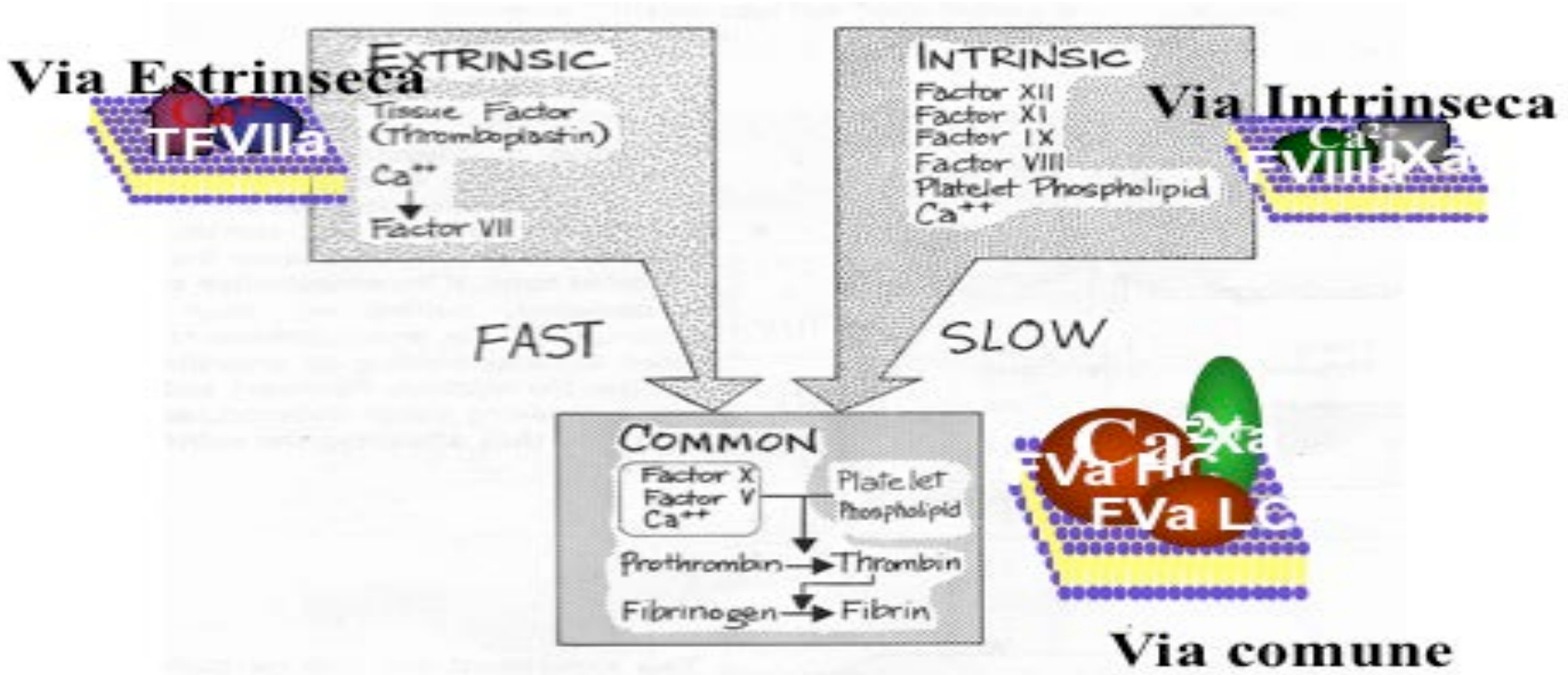
Interconnessione fase vaso piastrinica e fase coagulativa



Dobbiamo inoltre ricordare come nel meccanismo fisiologico della coagulazione esiste uno stretta interconnessione fra fase vaso piastrinica e fase coagulativa.

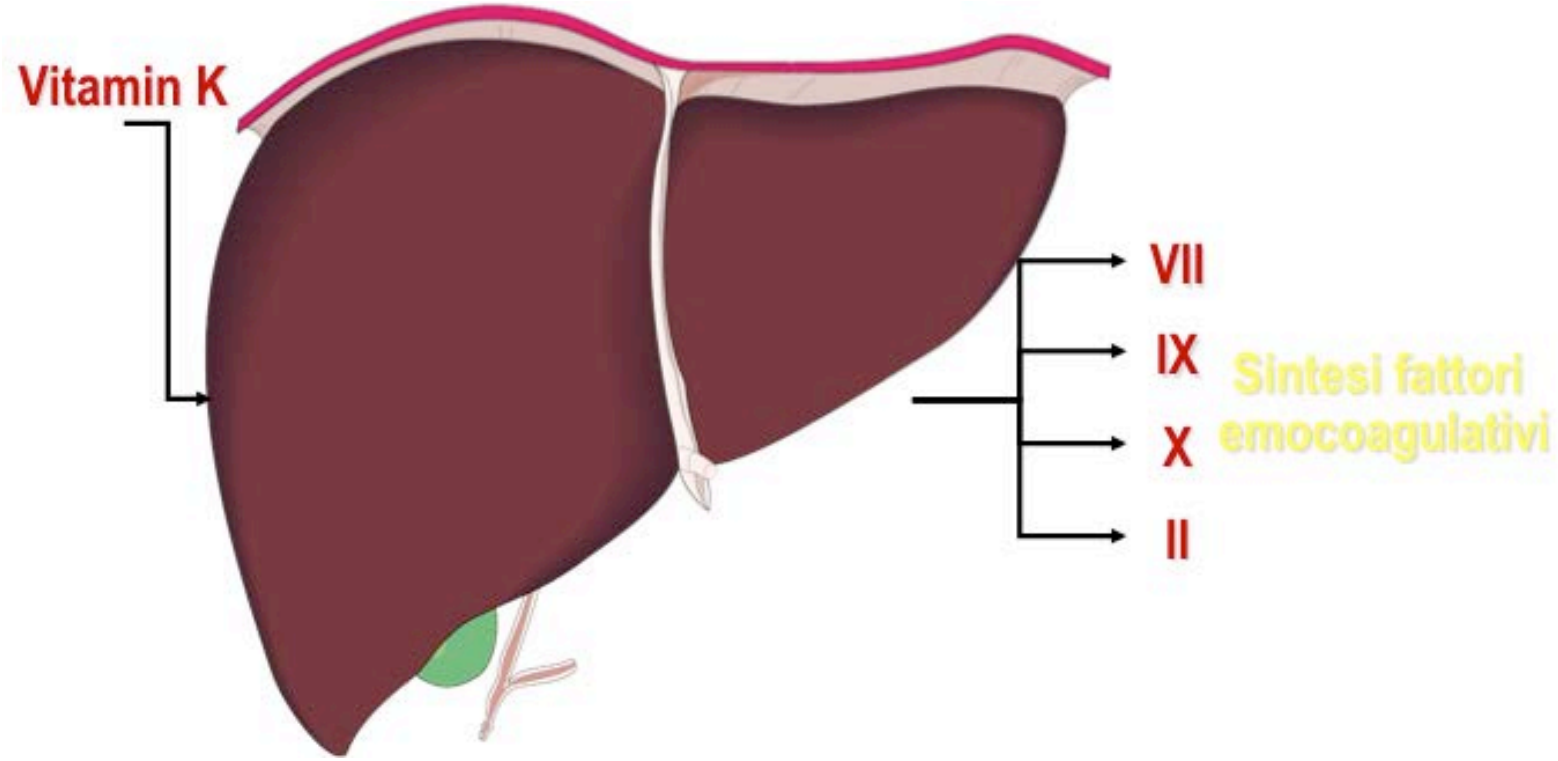
Infatti il cambiamento di forma delle piastrine ha una conseguenza importante: rende "disponibile" a livello della membrana piastrinica il Fattore Piastrinico 3 (P.F.).

Interconnessione fase vaso piastrinica e fase coagulativa



Il p.F.3 è un fosfolipide (fosfatidilserina) che è è implicato in alcune reazioni della coagulazione: infatti, la membrana piastrinica particolarmente arricchita di fosfatidil-serina costituisce una superficie ottimale per l'assemblaggio dei complessi multimolecolari critici per l'avvio ed il mantenimento del processo di coagulazione, a livello di tutte le vie della cascata emocoagulativa si formano dei complessi fra fattori attivati e cofattori emocoagulativi che sono indispensabili per una fisiologica emostasi .

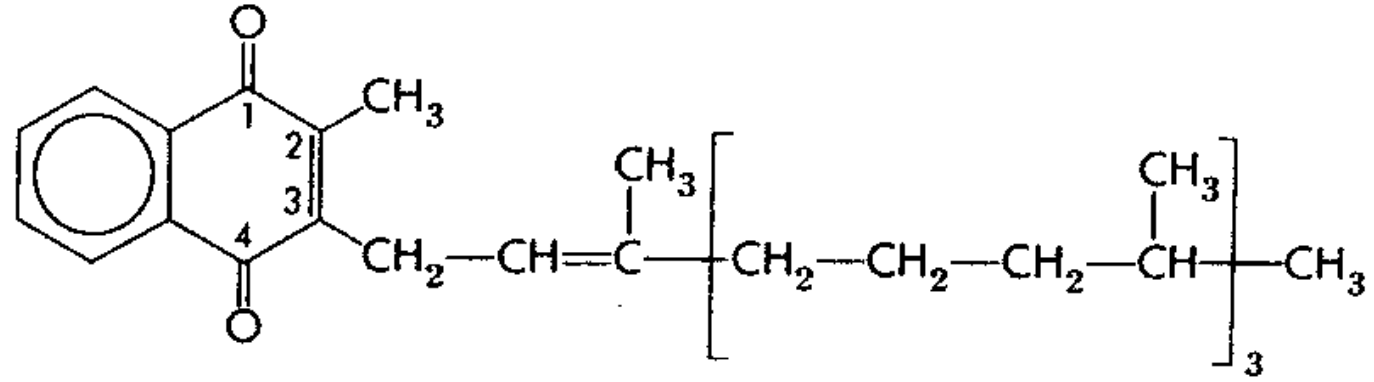
Fattori Vitamina K-Dipendenti



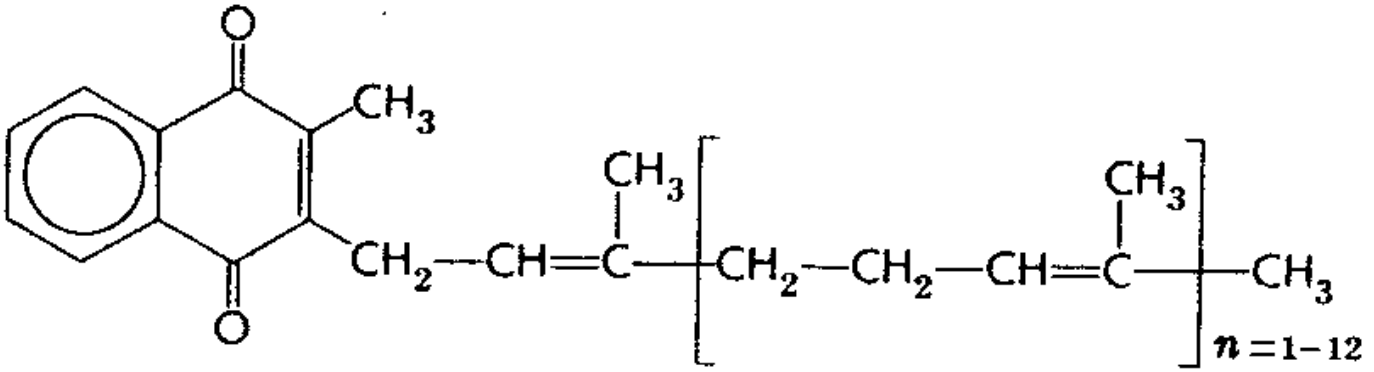
I fattori emocaoagulativi sono sintetizzati a livello epatico, alcuni di questi per la sintesi completa hanno necessità dell'intervento della Vitamina K.

I fattori la cui sintesi dipende dalla Vit.K e per questo denominati Fattori Vit.K dipendenti sono il Fatt. II, Fatt,.VII, Fatt.IX e Fatt.X.

La Vitamina K



Phylloquinone (Vitamin K_1)



Menaquinone (Vitamin K_2) Series

La Vitamina K

- Per vitamina K (Vit.K) si intende una serie di composti liposolubili che derivano dal 2-metil-1,4-naftochinone. Il nome di vitamina K deriva dal nome Koagulation vitamin con cui fu nominato uno di questi fattori allorché venne identificato nel 1926. Infatti negli ultimi anni del 1920, un ricercatore Danese Henrik Dam studiando gli effetti del colesterolo nutrendo delle galline con dieta priva di colesterolo notò che dopo diverse settimane di tale dieta questi animali mostravano emorragie spontanee. Tali manifestazioni cessavano se veniva reintrodotto nella dieta colesterolo purificato. Egli dimostro che una altra sostanza, insieme al colesterolo, era necessaria alla normale coagulazione e che doveva essere contenuta nella dieta e questo composto venne appunto denominato Koagulation vitamin.

La Vitamina K

- Edward Adelbert Doisy (Saint Louis University) fece molte ricerche sulla Vit.K e ne scopri la formula di struttura e la natura chimica insieme a Dam ricevette nel 1943 il Premio Nobel per la medicina per queste scoperte.
- Negli anni successivi la Vit.K risultò essenziale nel mantenere i livelli di altri fattori della coagulazione oltre al Fattore II, il Fattore VII, il Fattore IX ed il Fattore X, che vennero quindi definiti come fattori Vit.K dipendenti, in quanto per la loro sintesi completa era necessario l'intervento enzimatico della Vit.K .
- Negli anni, vennero identificati anche altri derivati dotati della stessa azione biologica.

La Vitamina K

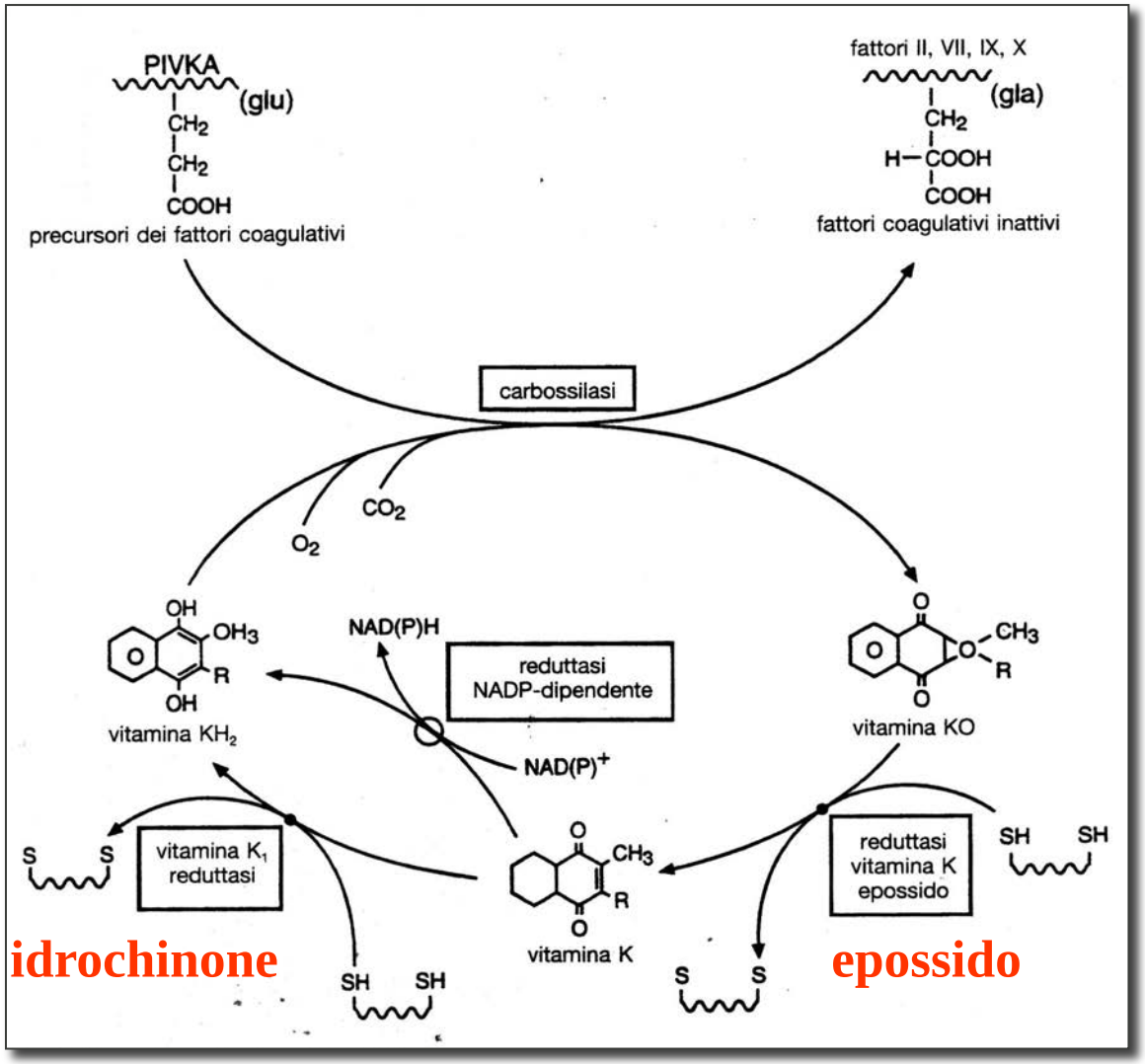
Le vitamine K possono quindi essere suddivise in tre gruppi:

1. **Vitamina K1 o fillochinone** (2-metil-3-fitil-1,4-naftochinone) di origine vegetale e che costituisce la forma più[1] presente nella dieta
2. **Vitamina K2 o menachinoni** di origine batterica (i menachinoni differiscono per il numero di unità isopreniche che si trovano nella catena laterale)
3. **Vitamina K3 o menadione** la quale ha una forma solubile di origine sintetica.

La Vitamina K

- Le diverse forme della vitamina K vengono assorbite in tratti differenti dell'intestino.
- La vitamina K1 viene assorbita a livello dell'ileo con un meccanismo energia-dipendente mentre i menachinoni pare che vengano assorbiti nel colon. In entrambi i casi il corretto assorbimentio dipende dalla normalità delle funzioni biliare e pancreatica e viene favorito dalla presenza di grassi. Successivamente la vitamina K viene inserita nei chilomicroni e da qui passata alle VLDL ed alle LDL da cui viene ceduta ai tessuti.
- La vitamina K viene immaganizzata assai poco e per di più presenta un tempo di emivita di circa 17 ore, il che ne rende necessario un continuo apporto ottenuto dalla dieta e dai batteri sintetizzatori che si trovano nell'intestino.
- La vitamina K2 e la K1 vengono sottoposte, poi, ad ossidazione ed escrete con le urine come tali o coniugate con acido glucuronico. Il menadione viene eliminato con le urine agganciato ad un gruppo solfato, fosfato o glucuronide.

Meccanismo d'azione della Vitamina K



Meccanismo d'azione della Vitamina K

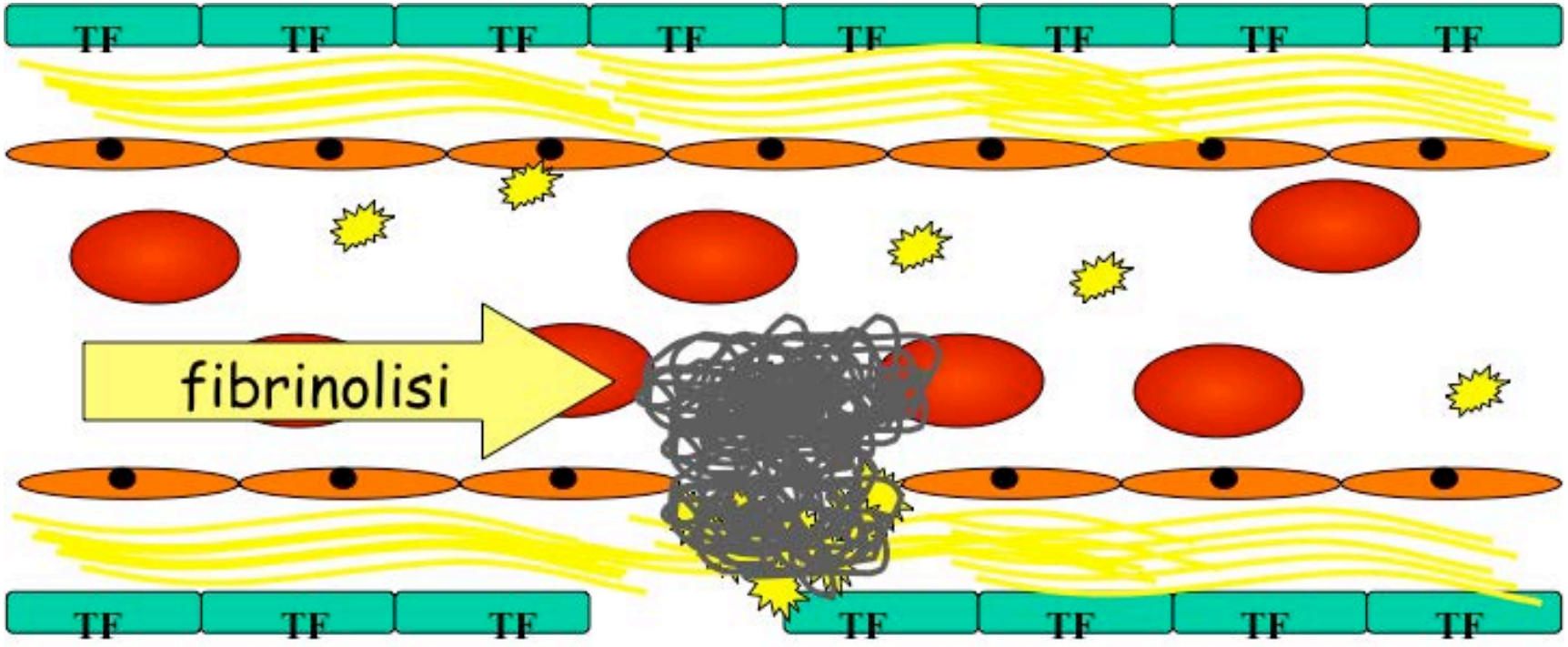
La vitamina K agisce come coenzima di una carbossilasi che determina carbossilazione di residui di acido glutammico (GLU) per formare l'amminoacido acido gamma-carbossiglutammico (GLA). Ciò fa sì che possano venir rese attive alcune proteine :

- la protrombina ed i fattori VII, IX ed X della coagulazione,
- le proteine C, M, S, Z plasmatiche,
- l'osteocalcina e la proteina Gla della matrice a livello dell'osso.

Meccanismo d'azione della Vitamina K

- La forma attiva della vitamina K, quella che porta all'introduzione di un secondo radicale carbossilico nella molecola GLU, trasformando il precursore inattivo in fattore emocoagulativo fisiologicamente attivo (GLA), è l'idrochinone (KH2). In particolare, i due residui carbossilici che si trovano nel GLA, sono in grado di legare il Ca2+ o due molecole di Gla di una stessa proteina.
- Durante questa reazione la Vit.K da forma attiva(idrochinone) si trasforma in epossido (forma inattiva),a questo punto attraverso una reazione di riduzione catalizzata da una riduttasi (epossido-reduttasi) dipendente da NADPH e da gruppi sulfidrilici, la forma inattiva (epossido) viene di nuovo trasformata in forma enzimaticamente attiva di idrochinome. Come verrà specificato in seguito è a livello dell'attività enzimatica dell'epossido reduttasi che si esplica l'azione inibente dei farmaci anticoagulanti orali, che impediscono, per un meccanismo di inibizione competitiva la reazione di ossido riduzione e quindi l'azione della Vit.K viene inibita.

Fibrinolisi



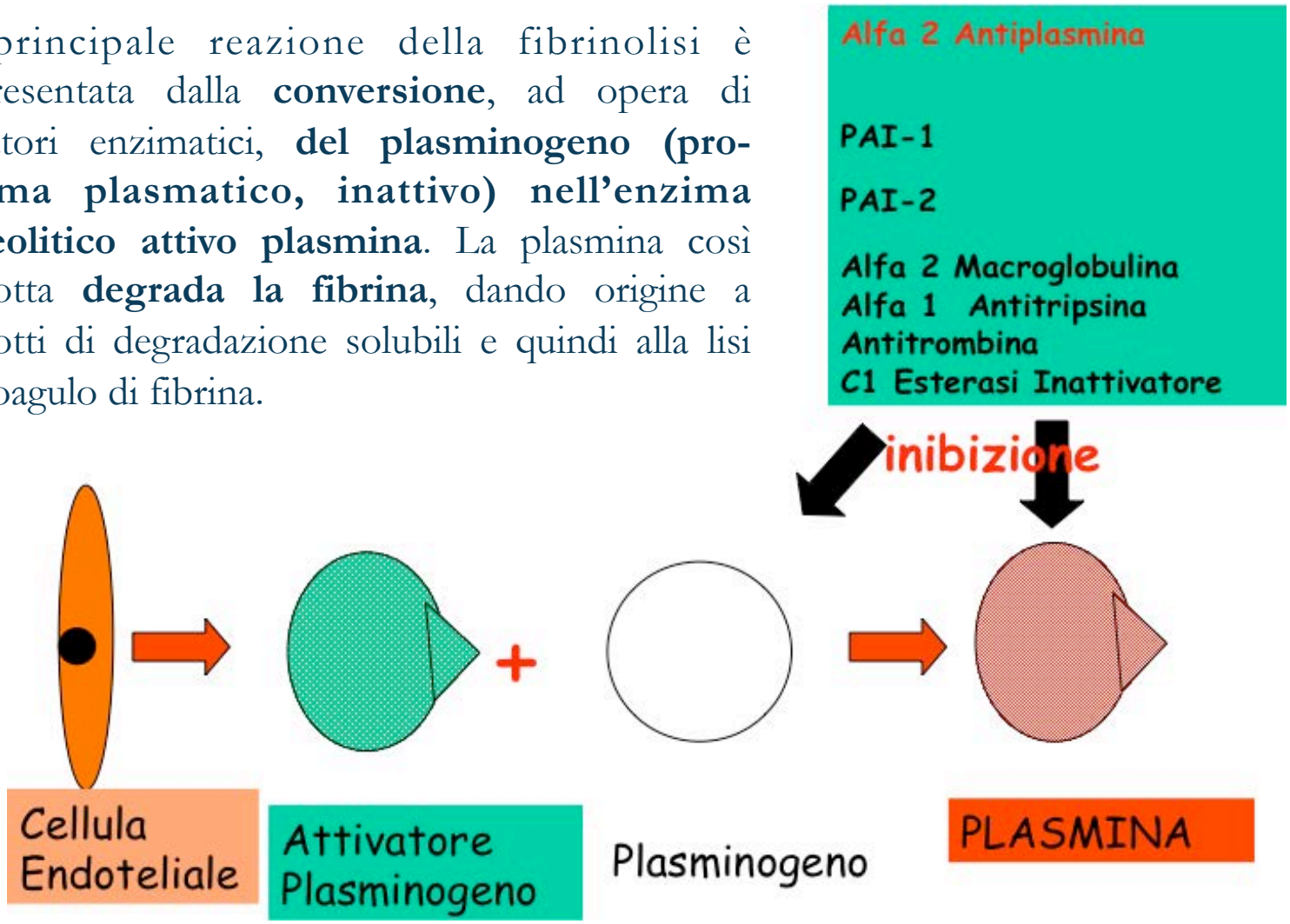
Nel processo emostatico, una volta che il vaso danneggiato è stato riparato, il coagulo deve essere dissolto al fine di evitare ostacoli alla circolazione del sangue.

La fibrinolisi rappresenta il meccanismo fondamentale attraverso il quale si dissolve il coagulo di fibrina, dopo che ha svolto la sua funzione.

Il sistema fibrinolitico è un **SISTEMA MULTIENZIMATICO**, che presenta analogie con il sistema della coagulazione. E' infatti costituito da serino-proteasi, che sii trovano in forma di zimogeni, che vengono poi trasformati in enzimi attivi mediante un'azione proteolitica.

Fibrinolisi

La principale reazione della fibrinolisi è rappresentata dalla **conversione**, ad opera di attivatori enzimatici, **del plasminogeno (pro-enzima plasmatico, inattivo) nell'enzima proteolitico attivo plasmina**. La plasmina così prodotta **degrada la fibrina**, dando origine a prodotti di degradazione solubili e quindi alla lisi del coagulo di fibrina.



Fibrinolisi

Componenti del sistema fibrinolitico:

- **Attivatori del plasminogeno** (se ne conoscono due tipi diversi sia da un punto di vista immunologico che funzionale, attivatore tessutale o tPA; attivatore di tipo urochinasico o uPA) molecole in grado di convertire il plasminogeno a plasmina; in forma attiva sono entrambi delle serino-proteasi. L'attivatore del plasminogeno principalmente deputato alla lisi del coagulo fibrinico è (tPA). Il tPA è' sintetizzato e secreto dalle cellule endoteliali e una volta formato il coagulo si concentra su di esso ed è in grado di stimolare "in loco" la formazione di plasmina. L'uPA è una Serino-proteasi, isolata per la prima volta nelle urine, dove viene prodotta dalle cellule dei tubuli renali e dove ha la funzione di sciogliere i coaguli di fibrina che potrebbero "intasare" le vie di deflusso renali.
- **Il plasminogeno** è una Glicoproteina a singola catena e viene sintetizzato nel fegato. La forma nativa ha come aminoacido NH2-terminale l'acido glutammico (Glu-plasminogeno), e viene facilmente convertita (mediante limitata digestione plasminica) in Lys-plasminogeno (peso molecolare 83.000 Da), in cui l'ultimo aminoacido è rappresentato dalla lisina. Contiene numerosi siti di legame per la lisina, che gli permettono di interagire con il fibrinogeno e la fibrina, per cui, quando si forma il coagulo, molto di questo pro-enzima rimane all'interno dell'ammasso di fibrina. Il plasminogeno si lega quindi preferenzialmente al complesso t-PA/fibrina e viene attivato a plasmina sulla superficie del coagulo di fibrina

PLASMINA

- Il plasminogeno viene convertito nell'enzima attivo, chiamato plasmina, da tPA e uPA. Questo avviene mediante taglio proteolitico di un singolo legame peptidico.
- La plasmina può degradare sia il fibrinogeno, sia la fibrina solubile, sia la fibrina stabilizzata quale prodotto finale della coagulazione, formando prodotti di degradazione caratteristici per ogni forma di fibrina, che sono importanti nella diagnosi di varie condizioni patologiche.

INIBITORI DELLA FIBRINOLISI

- L'inibizione del sistema fibrinolitico si verifica a vari livelli: inibizione degli attivatori del plasminogeno e della plasmina. Alcuni inibitori fisiologici della fibrinolisi sono gli stessi che sono in grado di inibire alcuni componenti del sistema della coagulazione.

Fibrinolisi

PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1)

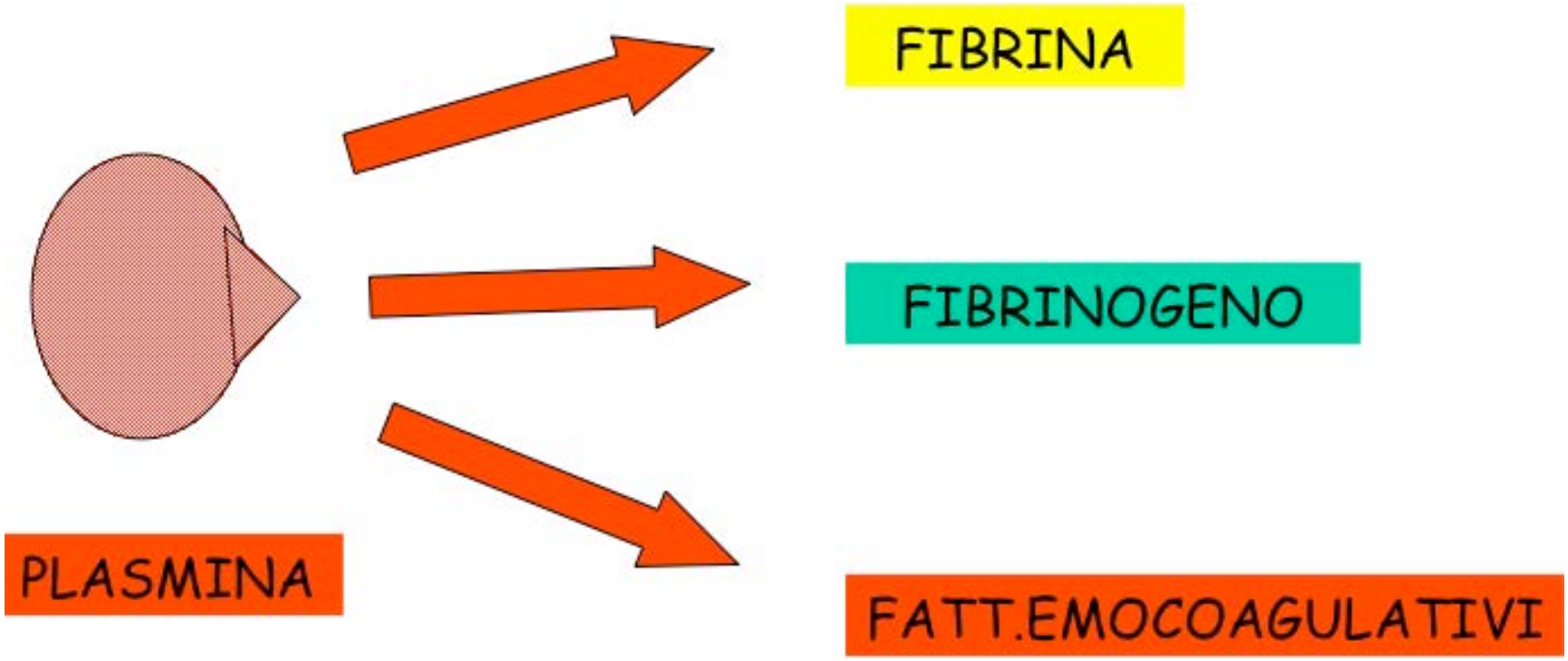
PAI-2 (plasminogen activator inhibitor 2)

- Entrambi gli inibitori degli attivatori del plasminogeno presentano nella loro molecola sequenze simili alle sequenze di consenso per l'attività enzimatica presenti nelle molecole substrato degli attivatori del plasminogeno. In seguito all'attività fibrinolitica della plasmina scatta un meccanismo che porta alla formazione di un legame covalente tra l'inibitore ed un aminoacido del sito catalitico dell'enzima, con conseguente inibizione irreversibile dell'attività enzimatica.

Fibrinolisi

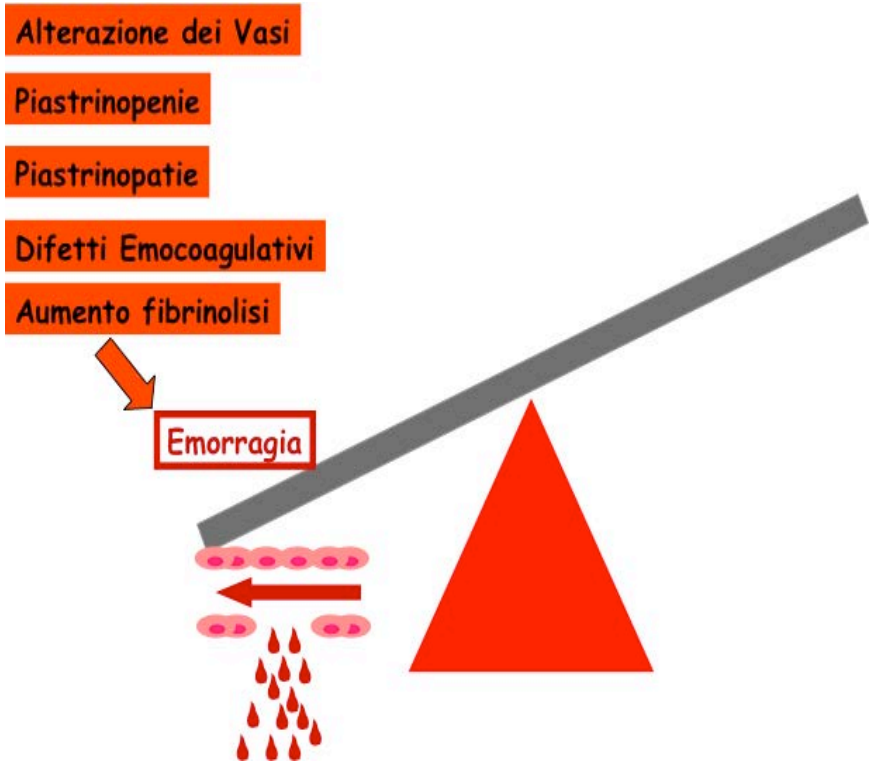
- **Alfa$_2$ antiplasmina**. il suo ruolo biologico in vivo è quello di **inibire la plasmina**. Forma un complesso stechiometrico 1:1 con la plasmina, legandosi dapprima in modo reversibile ai siti leganti lisina della plasmina stessa e formando successivamente un complesso stabile, che inibisce in modo irreversibile l'enzima. Inoltre l'alfa2-antiplasmina inibisce il legame del plasminogeno alla fibrina, in quanto compete con il plasminogeno stesso per i siti di legame per la lisina, impedendone l'attacco alla fibrina. Lo stesso meccanismo d'azione è utilizzato da un analogo della lisina, l'acido ε-aminocaproico, utilizzato come inibitore della fibrinolisi.
- **Alfa$_2$ macroglobulina**. E' un inibitore della plasmina che agisce più lentamente ed in tempi successivi rispetto all' α2-antiplasmina. La plasmina non reagisce con questo inibitore finchè non sono state saturate tutte le molecole dell' α2-antiplasmina.

Fibrinolisi



La plasmina è in grado di lisare di molte proteine oltre alla fibrina non stabilizzata e la fibrina insolubile, stabilizzata dal fattore XIII della coagulazione. La sua azione su fibrinogeno e fibrina porta alla formazione dei cosiddetti prodotti di degradazione del fibrinogeno e della fibrina o **F.D.P (fibrinogen-(fibrin) degradation products** e la sua azione a livello della sola fibrina alla generazione dei D-Dimeri. Se il fisiologico fenomeno della fibrinolisi per vari motivi patologici non viene modulato si avrà in circolo (in condizioni patologiche come la coagulopatia da consumo o l'iperfibrinolisi) una condizione di eccesso di plasmina che andrà a digerire anche le proteine emocoagulative generando una sindrome emorragica da consumo di proteine emocoagulative.

La bilancia emostatica



Come detto lo spostamento dell'equilibrio nel senso di un aumento o di una diminuzione dell'attività emostatica ha importanti conseguenze patologiche. Le **alterazioni dell'emostasi** che portano al manifestarsi delle Malattie e delle Sindromi emorragiche possano essere dovute a numerose cause e seguire molte vie patogenetiche, le manifestazioni cliniche finali si possono ricondurre a cinque quadri fondamentali:

- ✓ **Alterazione dei Vasi**
- ✓ **Piastrinopenie**
- ✓ **Piastrinopatie**
- ✓ **Difetti Emocoagulativi**
- ✓ **Aumento fibrinolisi**

Disordini emorragici

- Per quanto riguarda le manifestazione cliniche possiamo in linea generale affermare che queste possono essere diverse sia come sintomatologia ma anche come tempi dopo il trauma della loro insorgenza.
- In linea generale i difetti della fase vaso piastrinica sono caratterizzati da manifestazioni emorragiche a carico delle mucose e della cute e si manifestano, visto il fisiologico ruolo sia della piastrine che dei vasi, subito dopo l'avvenuto trauma.
- Le alterazioni del sistema coagulativo vero e proprio e del sistema fibrinolitico tendono a determinare emorragie nei tessuti profondi e nella articolazioni ed avvengono diverso tempo dopo il trauma (da poche a diverse ore dopo).

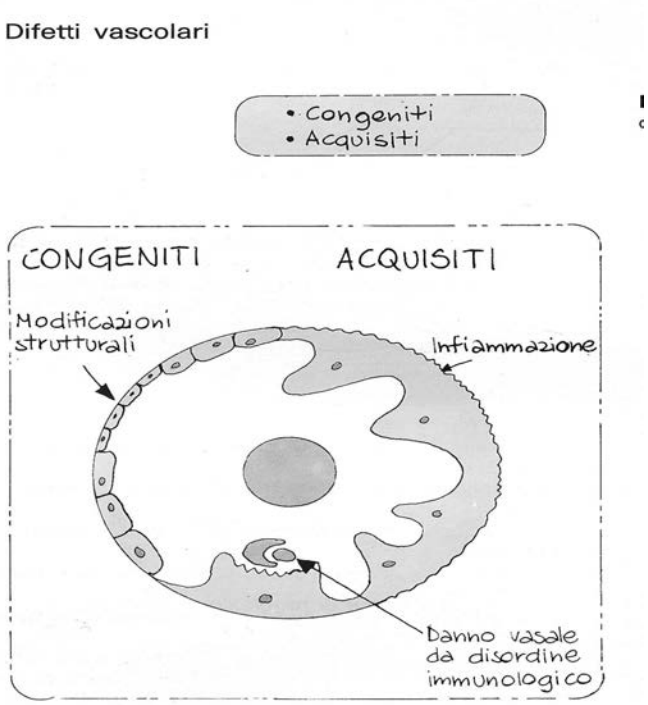
Disordini emorragici

Disordini emorragici	Manifestazioni cliniche
Alterazioni piastrine (riduzione numero o funzione)	sanguinamento dopo traumi Emorragie mucose, facilità ecchimosi, petecchie, epistassi, *menorragie*
Alterazioni Coagulazione e Fibrinolisi	sanguinamento dopo traumi articolazioni, muscoli, tessuti profondi

Alterazioni endotelio-vasali

- I difetti della fase dell'endolteio-vasale possono essere determinate da alterazioni patologiche congenite (difetti strutturali) o acquisite sia infiammatorie che autoimmunitarie. Fra le cause di alterazioni endoteliali ricordiamo la porpora senile, le porpore dopo fenomeni infiammatori de quelle determinate da difetti vitaminici.
- Le manifestazioni caratteristiche sono quelle delle petecchie, della porpora cutanea e della facilità all'ecchimosi.

Alterazioni endotelio-vasali



MANIFESTAZIONI

- Petecchie, porpora, ecchimosi

CAUSE

- Porpora senile
- Deficenza vitamina C (scorbuto)
- Alterazioni tessuto connettivo
- Infezioni
- Porpora di Henoch-Schonlein

Difetti piastrinici

I difetti piastrinici possono essere suddivisi:

- Difetto nel numero delle piastrine (PIASTRINOPENIA)
- Difetto della funzionalità piastrinica (PIASTRINOPATIE)

Le Piastrinopenie possono essere causate da vari eventi patogenetici : ridotta sintesi a livello midollare,ridotta sopravvivenza in circolo (Piastriopenia idiopatica autoimmune) o per aumentato sequestro a livello della milza.

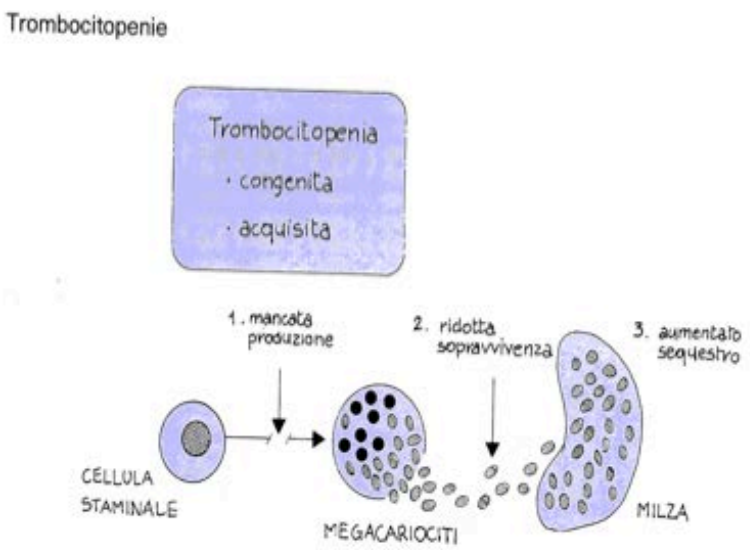
Le Piastrinopatie sono caratterizzate da un numero normale di piastrine ma queste presentano un difetto funzionale ad uno dei livelli del loro intervento nell'emostasi primaria dalla difettosa adesione al vaso danneggiato, alla mancata aggregazione al difetto in fosfolipidi essenziali per una corretta funzionalità dei fattori emocoagulativi.

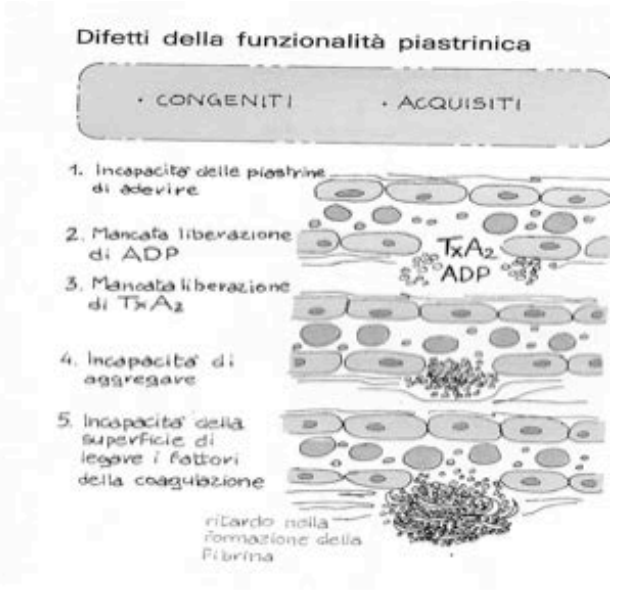
Difetti di funzionalità piastrinica

I difetti di funzionalità piastrinica possono essere congeniti, i più comuni sono :

- Malattia di Bernard-Soulier o delle Piastrine giganti, in cui è presnte uan incapacità di adesione
- Trombastenia di Glanzmann in cui le piastrine che hanno numero e volume normali dimostrano incapacità di aggregare.
- Molti farmaci agiscono inoltre alterando la funzionalità piastrinica come lacido acetil salicilico, la ticlopidina, il clopidogrel, gli inibitori dei recettori della membrana piastrinica.
- Le manifestazioni cliniche sono comuni fra le due categorie dei difetti piastrinici e sono caratterizzati dalla presenza di petecchie porpora ecchimos e faciltà di sanguinamento delle mucose. Le emorragie si presentano anche dopo lievi traumi e si manifestano immediatamente dopo il trauma. La gravità delle manifestazioni e spesso correlata alla gravità del difetto (nelle gravissime forme di piastrino penia si può arrivare anche all'emorragia intracranica). Il test di laboratorio che individua entrambe le forme è il Tempo di emorragia o sanguinamento.

Difetti della funzionalità piastrinica





Manifestazioni cliniche

Petecchie, porpora, ecchimosi

- Emorragie dopo traumi lievi
- Emorragie SNC (severa ↓ plt)
- Allungamento Tempo di Emorragia (TE)

Difetti emocoagulativi

- I difetti emocoagulativi congeniti sono determinati sia da carenze nella sintesi proteica del fattore e sono solitamente a carico di un singolo fattore (raramente a carico di due fattori) oppure determinate da difetti congeniti nella funziaonalità specifica del singolo fattore (difetti di funzione bilogica). Le manifestazioni emorragiche che sono direttamente proporzionali nella loro espressione clinica della gravità della sintomatologia al grado di riduzione del fattore si esplicano soprattutto a livello dei tessuti profondi e delle articolazioni.
- I difetti emocoagulativi acquisiti possono essere causati da varie condizioni patologiche e sono caratterizzati da alterazioni (riduzione) di più fattori emocoagulativi ed inoltre in alcune condizioni vengono anche coinvolte le altre funzioni del sistema emostatico (fase vaso-piastrinica e fase fibrinolitica) come nella coagulopatia da consumo o nei gravi difetti di funzionalità epatica.

Difetti emocoagulativi

- Il difetto di Vit.K che si manifesta in varie situazioni come nei neonati, in caso di sindromi carenziali da difettoso assorbimento o carenze alimentari e nei pazienti in TAO determina una riduzione nella sintesi dei Fattori Vit.K dipendenti e dal punto di vista laboratoristico l'allungamebto del Tempo di Protrombina-PT).
- Nella Coagulopatia da consumo si assiste dapprima ad un'attivazione dei fattori emocoagulativi e del sistema piastrinico (che può determinare la formazione di trombi, in particolare nel microcircolo) ed infine al consumo dei fattori emocoagulativi e della fibrina da parte del sistema fibrinolitico., avremo quindi alterazioni laboratoristiche di tutto il sistema emostatico.
- Nelle gravi epatopatie si assiste da una riduzione di sintesi dei Fattori emocoagulativi, come pure ad una riduzione del numero di piastrine (ipersplenismo) e difetti nella loro funzionalità, anche in questo caso quindi avremo alterazioni emostatiche a carico di tutte le varie fasi del processo emocoagulativo.
- In generale le manifestazioni emorragiche nei difetti emocoagulativi sia congeniti che acquisiti sono a carico di articolazioni, tessuti profondi, ma nelle condizioni patologiche in cui vi è anche il coinvolgimento della fase vaso-piastrinica (Coagulopatia da consumo ad esempio) anche a carico di mucose e cute (petecchie, ecchimosi).

Difetti emocoagulativi

Congeniti

Carenze singoli fattori

Carenze multiple fattori

Difetti funzionali fattori

Acquisiti

Difetto Vitamina K

- neonati
- diminuzione flora intestinale o carente assunzione con la dieta
- anticoagulanti orali
- sindromi da malassorbimento

Coagulazione Intravasculare Disseminata

- Complicanze ostetriche, neoplasie, infezioni (sepsi), politraumi
- . - consumo piastrine (↑ TE, ↓ piastrine)
- – consumo fattori (↑ PT, aPTT)

Grave difetto epatico

- . - difetto funzionale piastrine e/o piastrinopenia (↑ TE)
- - diminuzione sintesi fattori emocoagulativi ad eccezione vWF (↑ PT, aPTT)

Manifestazioni cliniche

·Emorragie

Articolazioni - Emartri

Tessuti profondi – Ematomi

Vaste emorr. cute – Ecchimosi

Manifestazioni cliniche

·Emorragie

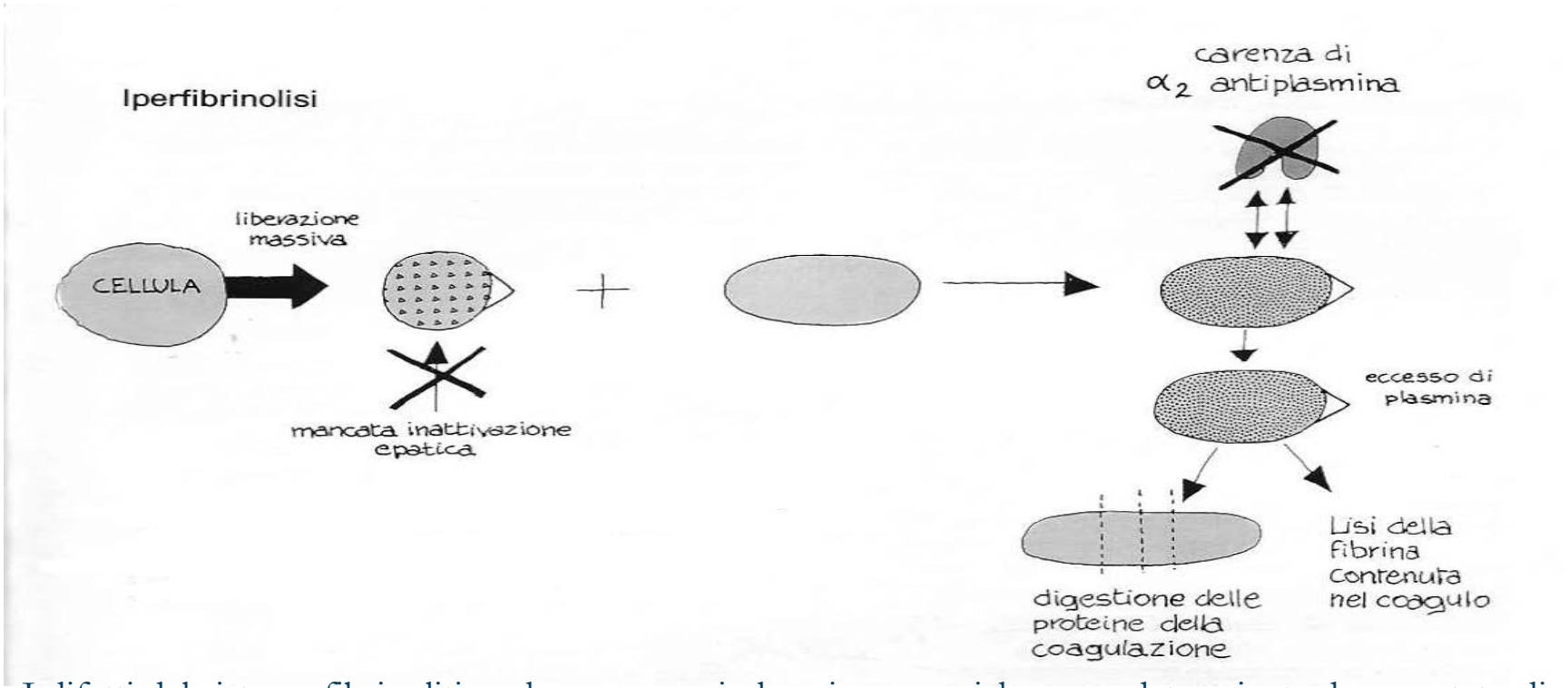
Articolazioni - Emartri

Tessuti profondi – Ematomi

Vaste emorr. cute – Ecchimosi

Petecchie Porpora

Difetti del sistema fibrinolitico



I difetti del sistema fibrinolitico che causano sindromi emorragiche sono determinate da uno stato di iperfibrinolisi, che può essere determinato da entrata in circolo massiva di attivatore tessutale del plasminogeno (come nei gravi traumatismi) o da difettora inattivazione della plasmina da parte degli specifici enzimi inibitori (grave epatopatia) o da (rarissimo) difetto congenito alfa 2 antiplasmina : il risultato finale è un eccesso di plasmina in circolo la quale, essendo non specifica, andrà a determinare la lisi non solo della fibrina depositata ma anche dei fattori dei fattori emocoagulativi presenti in circolo causando alla fine una grave sindrome emorragica spontanea o dopo lievi traumi.

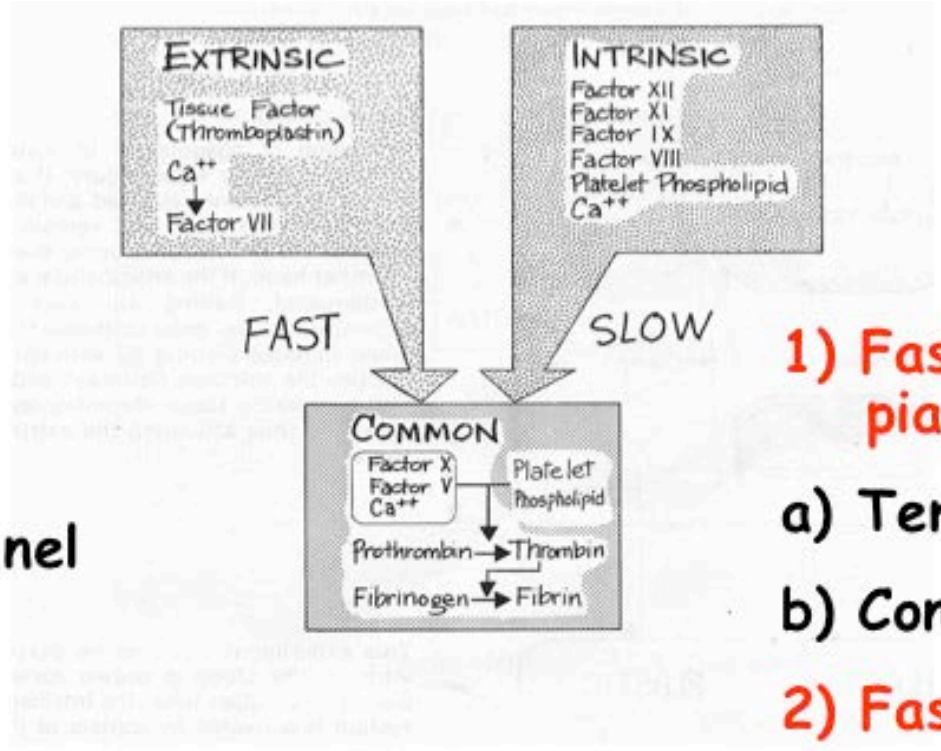
Caratteristiche cliniche dei disturbi dell'emostasi

Nella tabella sono riassunte le caratteristiche cliniche delle manifestazioni emorragiche determinate da difetti della fase-vaso piazstrinica o dalla fase emocoagulativa.

CARATTERISTICHE CLINICHE DEI DISTURBI DELL'EMOSTASI		
	Coagulopatia	*Disturbo delle piastrine/vWD*
Ecchimosi	Estese e su tutta la superficie corporea	Piccole
Sanguinamento cutaneo	Non severo	Profuso
Epistassi	Infrequente	Comune spesso prolungata e severa
Emorragia digestiva	Infrequente e con lesione anatomica sottostante	Comune
Emartro	Comune nell'emofilia severa	Molto raro
Ematuria	Comune	Rara
Sanguinamento dopo estrazione dentaria e chirurgia	Ritardata di 12-24 ore rispetto alla sollecitazione funzionale	Subito dopo la sollecitazione funzionale

Test di Screening dell'Emostasi

1) Semplici
2) Sensibili
3) Contenuti nel numero

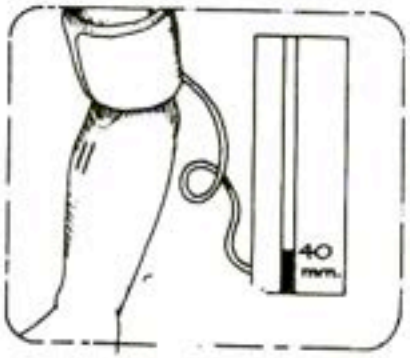


1) Fase vaso piastrinica:
   a) Tempo di Emorr.
   b) Conta piastrine
2) Fase coagulativa
   a) aPTT
   b) PT

Test di Screening dell'Emostasi

- Come detto in precedenza, pur conoscendo che le varie fasi del sistema coagulativo interagiscono strettamente fra loro per interpretare i risultati dei tests di studio della funzionalità emostatica il vecchio schema della cascata coagulativa suddiviso in via intrinseca, via estrinseca e via comune mantiene ancora tutta la sua validità.
- I test di screening per lo studio della funzionalità emocoagulativa devono, per necessità, essere di semplice esecuzione, sensibili alla fase che si vuol indagare ed essere in numero sufficientemente congruo, tale però da dare una completa visione della funzione che si vuol studiare. Universalmente ormai è riconosciuto che per avere una visione globale del sistema emostatico i test di studio possono essere suddivisi in test della fase vaso-piastrinica (Tempo di emorragia e conta piastrine) e test di studio della fase coagulativa (Tempo di tromboplastina parziale attivato-aPTT, e tempo di protrombina –PT)

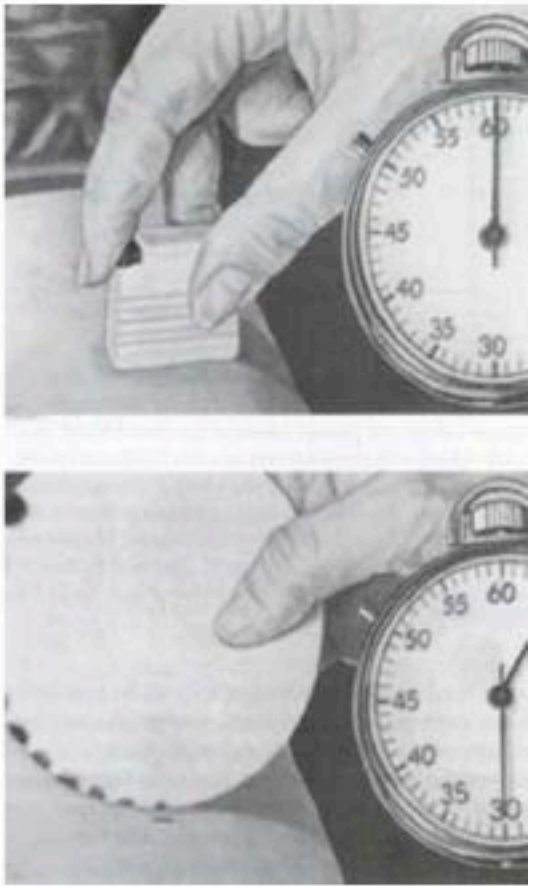
Tempo di Emorragia



TE = indice di formazione "in vivo"
coagulo piastrinico

TE PROLUNGATO

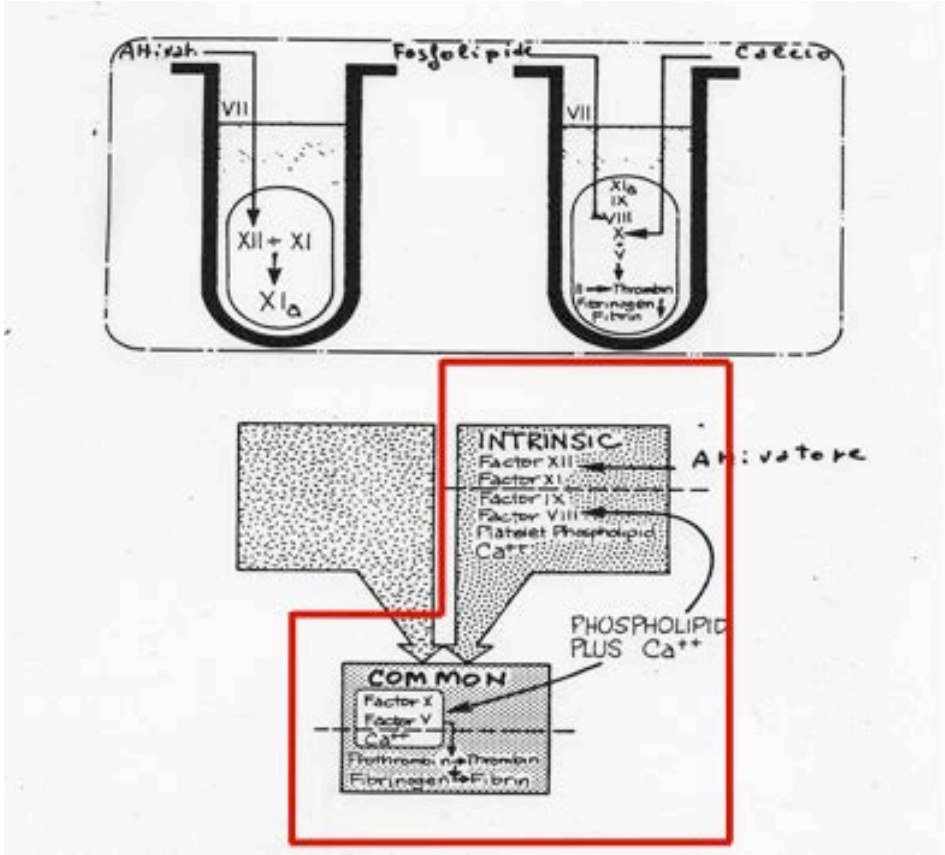
1) Alterata vasocostrizione
2) Piastrinopenia
3) Difetto adesività
4) Difettoso "release" ADP o TxA
5) Difetto aggregazione
6) Difetto fosfolipidi piastrinici



Tempo di Emorragia (TE)

- Il tempo di Emorragia, possiamo definirlo l'unico test di studio della funzionalità emostatica eseguibile in vivo nel paziente, gli altri test infatti prevedono analisi su campioni di sangue (plasma) e quindi sono eseguiti "ex vivo".
- Il test ha un grande significato clinico in quanto, se eseguito in condizioni di rigorosa standardizzazione, può , in termini tempestivi, dare un quadro esaustivo della funzionalità della fase vaso piastrinica del soggetto in esame. Esso è indice della formazione del coagulo piastrinico e quindi se prolungato evidenzia uno stato di alterazione o del numero o della funzionalità piastrinica. Se il risultato patologico ottenuto non correla con la riduzione del numero di piastrine (PIASTRINOPENIA) ci si può trovare di fronte ad una alterazione della loro funzionalità in tal caso saranno necessari studi di approfondimento per verificare, attraverso test di II livello, quale delle fasi del complesso intervento delle piastrine nel processo emostatico: dalla alterata adesività al difetto di fosfolipidi piastrinici causi il risultato patologico

Tempo Tromboplastina Parziale attivato (aPTT)



Test funzionale della via intrinseca e comune

Sensibilità :

Via intrinseca:

precallicreina, HMWK, XII, XI, IX, VIII

Via comune : X, V, II, I

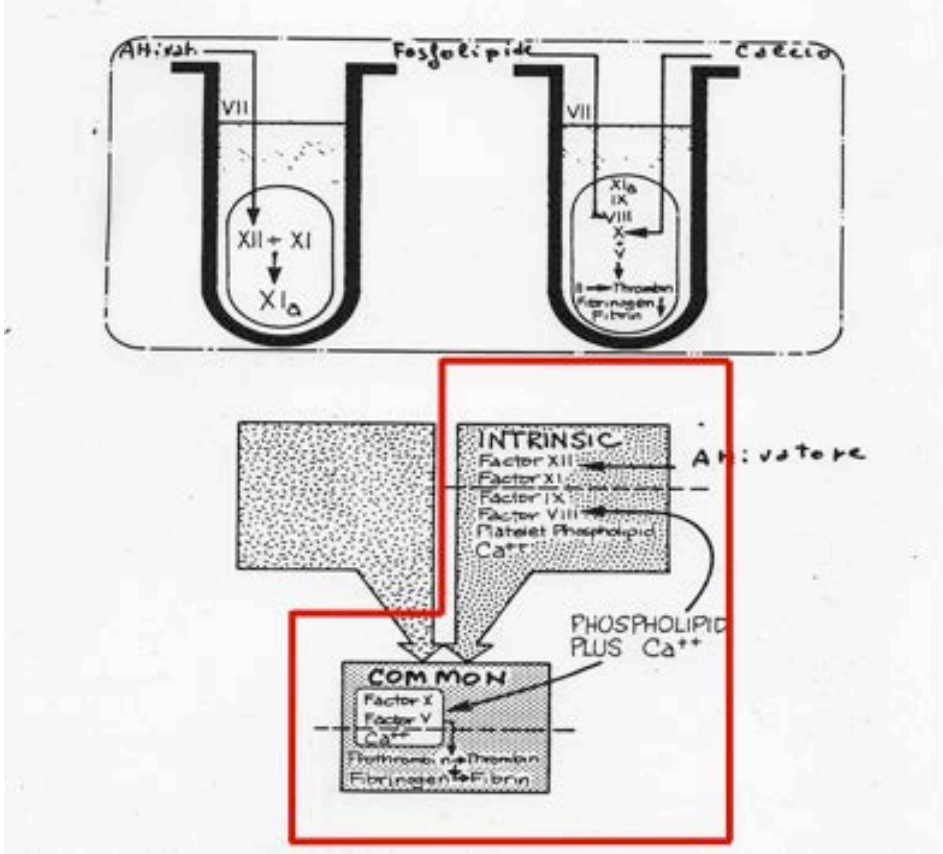
Tempo Tromboplastina Parziale attivato (aPTT)

- Tra i tests di studio della funzionalità emocoagulativa l' aPTT è quello che si dimostra sensibile ai fattori della via intrinseca della coagulazione ma , essendo basato sulla velocità di trasformazione della fibrina in fibrinogeno (reazione di trasformazione del campione da stato sol a stato gel) anche ai fattori che compongono la via comune.
- In sintesi il test è stato studiato per valutare la via di attivazione da contatto (via intrinseca) al plasma reso incoagulabile dal sodio citrato(che funge da sostanza anticoagulante chelando gli ioni calcio del plasma, indispensabili alla coagulazione del sangue) contenuto nella provetta del prelievo del campione, viene aggiunta una quantità standardizzata di una sostanza in grado di attivare "per contatto" il F.XII da qui secondo quanto già riportato avremo lo sviluppo delle fasi di attivazione degli altri fattori sino a giungere alla formazione di trombina che derminerà la scissione del fibrinogeno che poi subirà il processo di polimerizzazione con la formazione di fibrina.

Tempo Tromboplastina Parziale attivato (aPTT)

- Al campione viene inoltre aggiunta una quantità ottimale di estretto fosfolipidico, indispensabile per accelerare la reazione (da qui in mone di "attivato"), questi fosfolipidi "mimano" in vitro la funzione della piastrine attivate come " supporto" di orientamento spaziale per i fattori emocoagulativi attivati. Per ultimo vengono aggiunte quantità ottimali di calcio ioni che neutralizzano l'effetto dell'anticoagulante e rende disponibili quantità ottimali di calcio e si ha così l'avvia della reazione (reagente starter).

Tempo Tromboplastina Parziale attivato (aPTT)



Allungamento PTT:

difetto o o

:

XII
XI
IX dif: Emofilia B,
VIII dif: Emofilia A

- - - - - - - - - - - - - - -

X
V
II (protrombina)
I (fibrinogeno)

Tempo Tromboplastina Parziale attivato (aPTT)

- Data la sensibilità del test a tutti i fattori della via intrinsecha e della via comune un allungamento dell'aPTT può essere determinato da un difetto funzionale o di concentrazione di uno o più dei fattori coinvolti nella reazione, inoltre il tests può essere alterato anche dalla presenza o di inibitori specifici di un singolo fattore, fatto molto raro e presente in alcuni soggetti emofilici sottoposti a poliinfusiuone di fattori , o per la presenza di anticorpi diretti contro i fosfolipidi piastrinici contenuti nel reagente utilizzato per l'esecuzione del test aPPT(anticorpi antifosfolipide, presenti nella sindrome da anticorpi antifosfolipide).

Allungamento PTT

EPARINA

- L'eparina standard inibisce il fatt.Xa ed il fatt.Iia

ANTAGONISTI VIT K

- Warfarin; il PT è il test più sensibile

PRODOTTI DEGRADAZIONE FIBRINA/FIBRINOGENO

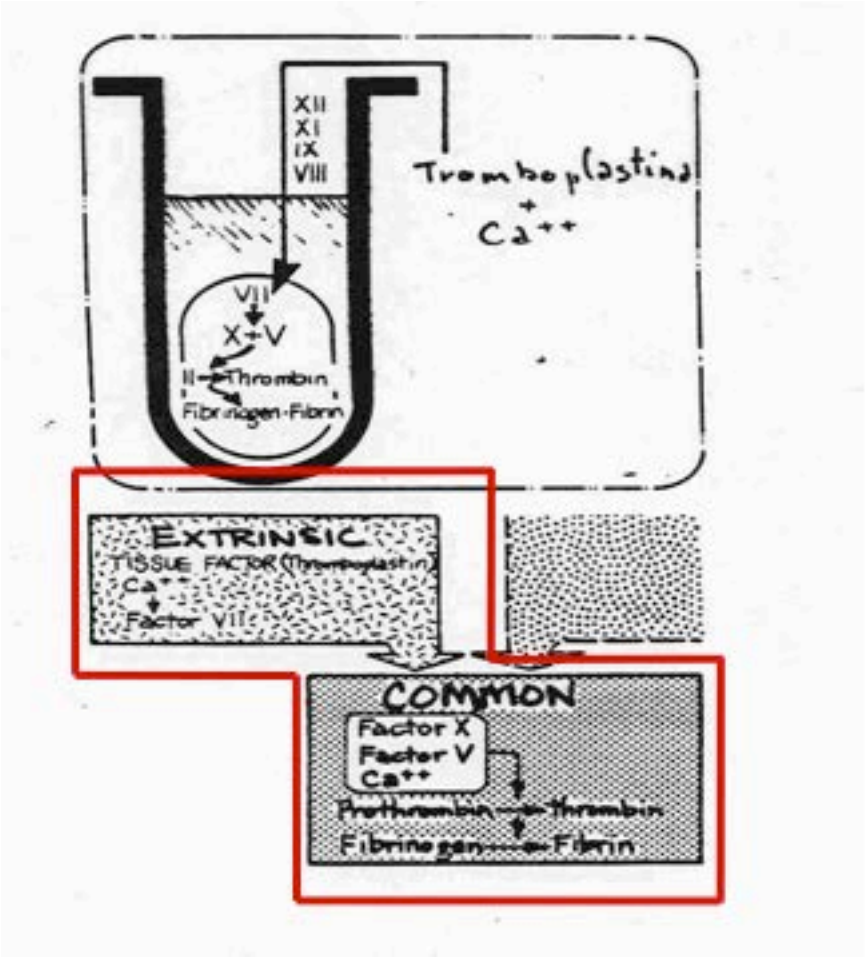
- Inibiscono la fibrino formazione

LAC (LUPUS ANTICOAGULANT)

Allungamento PTT

- L'allungamento dell'aPTT inoltre viene determinato dalla presenza di eparina nel campione (uso terapeutico o prelievo con materiale eparinato), gli anticoagulanti orali possono determinare un allungamento aPTT, alcuni fattori Vit.K dipendenti compongono la via comune, il test di scelta come diremo successivamente è tuttavia il PT.
- Altre condizioni che possono causare l'allungamento aPTT sono quelle in cui si ha in circolo una notevole quantità di prodotti di degradazione del fibrinogeno o della fibrina che manifestano attività di inibizione della polimerizzazione dei monomeri di fibrina, ed infine come detto la presenza di anticorpi antifosfolipide nella sindrome LAC (Lupus anticoagulant).

Tempo di Protrombina (PT)



Test funzionale della via estrinseca e comune

Sensibilità :

Via estrinseca:

VII

Via comune : X, V, II, I

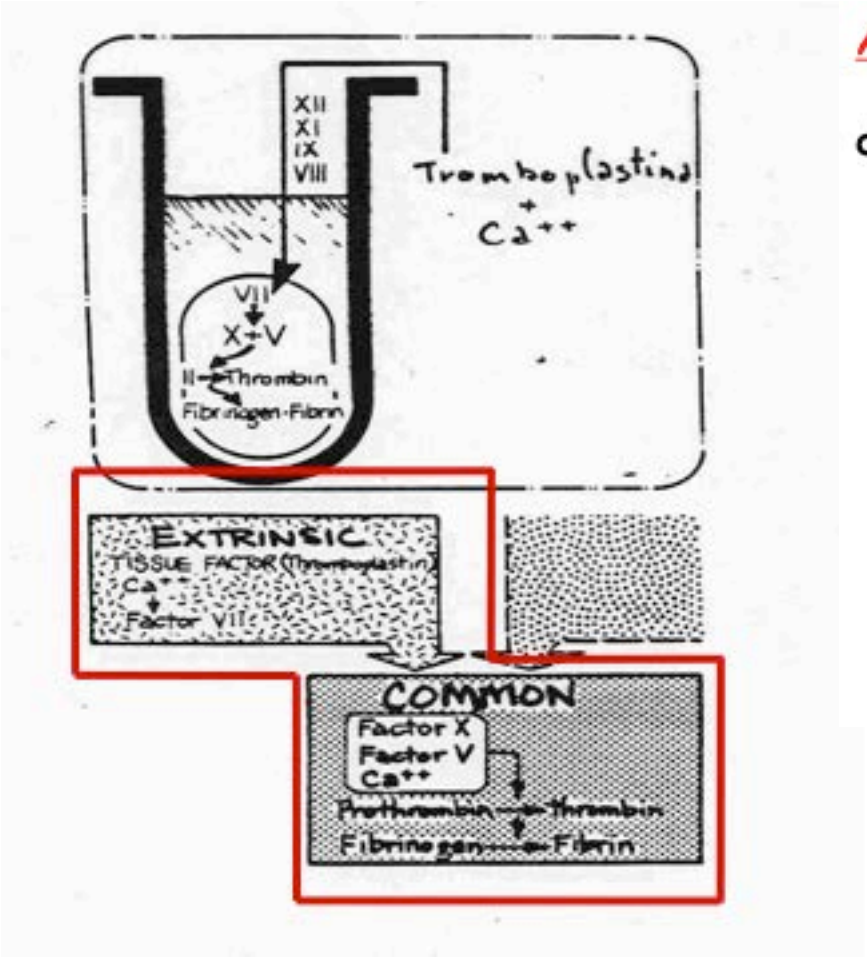
Tempo di Protrombina (PT)

- Il PT è il test sensibile sia alla via estrinseca della coagulazione ma, essendo basato come l'aPTT sulla velocità di trasformazione della fibrina in fibrinogeno (reazione di trasformazione del campione da stato sol a stato gel) anche ai fattori che compongono la via comune.

Tempo di Protrombina (PT)

In sintesi il test è stato studiato per valutare la via di attivazione determinata dalla presenza nella sede di lesione di Fattore Tessutale (via estrinseca). Al plasma reso incoagulabile dal sodio citrato(che funge da sostanza anticoagulante chelando gli ioni calcio del plasma, indispensabile alla coagulazione del sangue) contenuto nella provetta del prelievo del campione, viene aggiunta una quantità standardizzata di una sostanza , estratti tessutali contenenti una miscela di fosfolipidi in grado di attivare il F.VII da qui secondo quanto già riportato avremo lo sviluppo delle fasi di attivazione degli altri fattori sino a giungere alla formazione di trombina che derminerà la scissione del fibrinogeno che poi subirà il processo di polimerizzazione con la formazione di fibrina. Al campione inoltre aggiunta una quantità ottimale di calcio ioni che neutralizzano l'effetto dell'anticoagulante e rende disponibili quantità ottimali di calcio (reattivo starter).

Tempo di Protrombina (PT)



Allungamento PT:

difetto o o

:

VII vit K dipendente

X vit K dipendente

V

II (prothrombin) vit K dipendente

I (fibrinogen)

Tempo di Prototrombina (PT)

- Data la sensibilità del test a tutti i fattori della via estrinseca e della via comune un allungamento del PT può essere determinato da un difetto funzionale o di concentrazione di uno o più dei fattori coinvolti nella reazione, inoltre il tests può essere alterato anche dalla presenza, seppur raramente, di anticorpi diretti contro i fosfolipidi contenuti nel reagente utilizzato per l'esecuzione del test PT(anticorpi antifosfolipide, presenti nella sindrome da anticorpi antifosfolipide).

Allungamento PT

MALATTIE EPATICHE

- Diminuzione sintesi fattori emocoagulativi; difettoso assorbimento vit.K

ANTAGONISTI VIT K

- Warfarin (blocca la carbossilazione dei Fatt.Vit.K dipendenti)

PRODOTTI DEGRADAZIONE FIBRINA/FIBRINOGENO

- Inibiscono la fibrino formazione

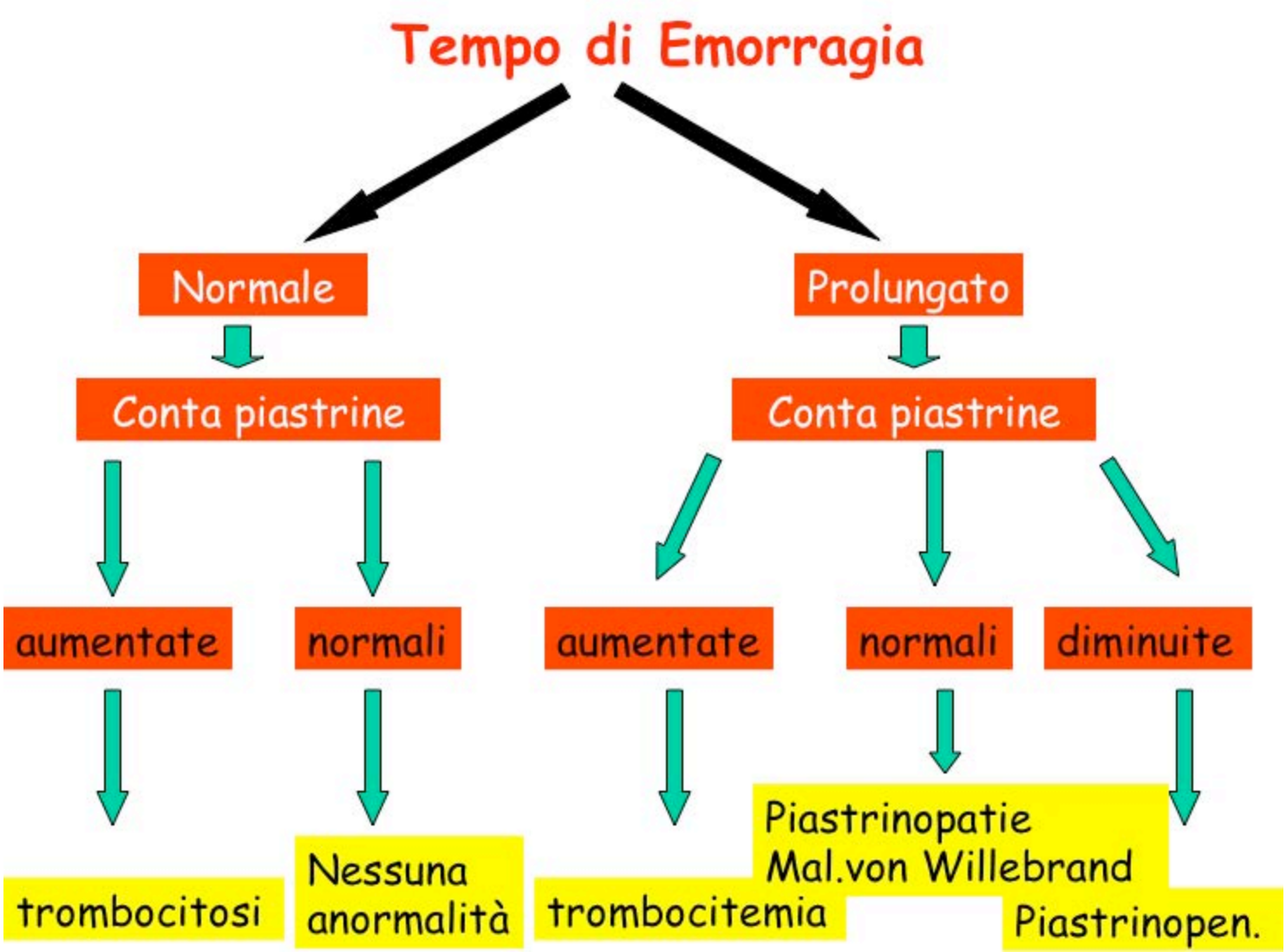
LAC (LUPUS ANTICOAGULANT)

- Occasionalmente il LAC prolunga il PT

Allungamento PT

- L'allungamento del PT inoltre viene determinato dalla presenza di grosse quantità di eparina nel campione (uso terapeutico o prelievo con materiale eparinato), gli anticoagulanti orali determinare un allungamento PT, la maggior parte dei fattori Vit.K dipendenti compongo la via estrinseca e la via comune, il PT è il test di scelta come diremo successivamente per il monitoraggio della TAO.
- Altre condizioni che possono causare l'allungamento del PT sono quelle in cui si ha in circolo una notevole quantità di prodotti di degradazione del fibrinogeno o della fibrina che manifestano attività di inibizione della polimerizzazione dei monomeri di fibrina, ed infine come detto, anche se in rare occasioni, la presenza di anticorpi antifosfolipide nella sindrome LAC (Lupus anticoagulant).

Tempo di Emorragia



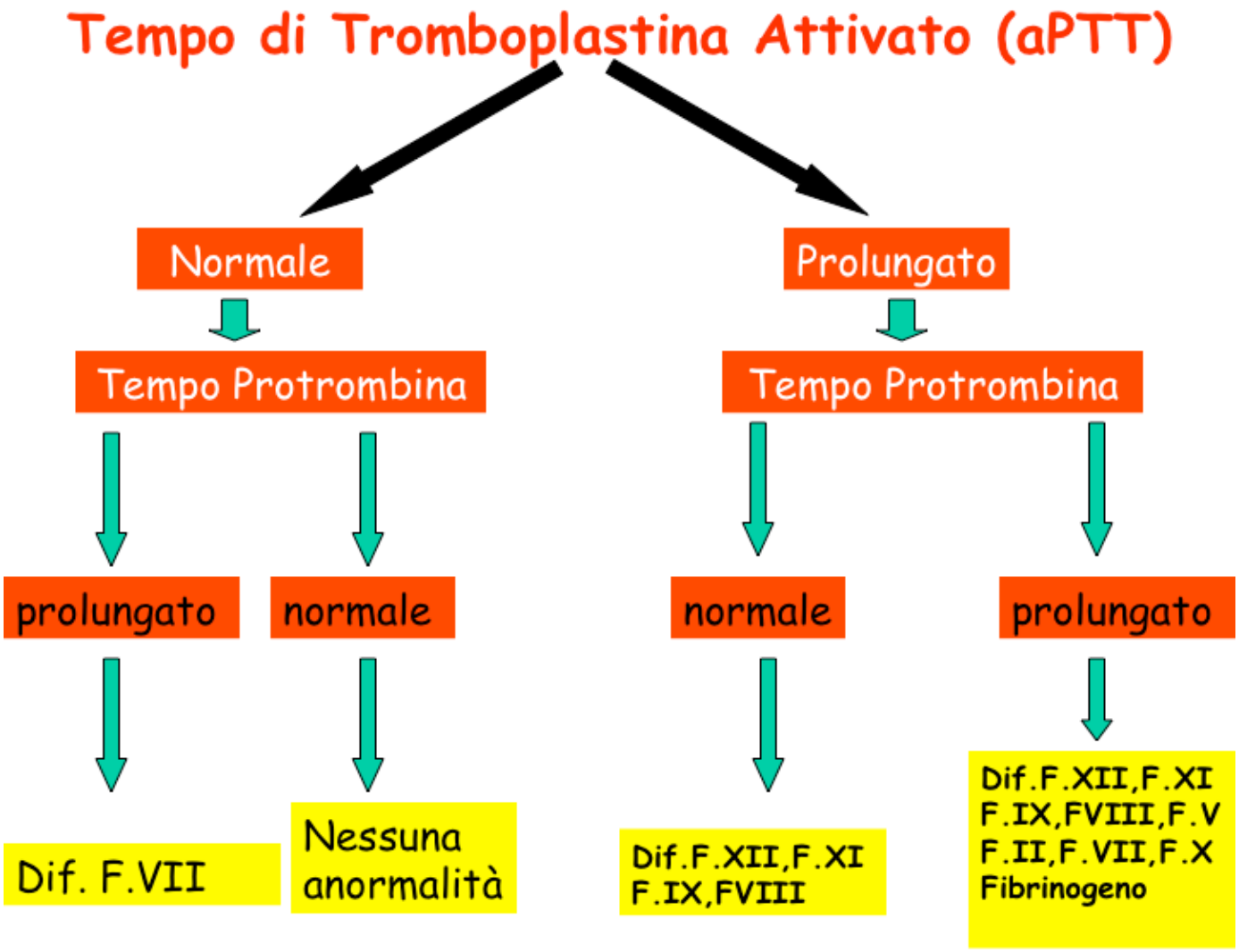
Tempo di Emorragia

- Avendo eseguito i tests di screening della fase vaso-piastrinica del sistema emostatico possiamo, valutando i risultati ottenuti e combinando le varie possibilità, avere un quadro sufficientemente realistico della funziolalità di questa fase nel soggetto in esame.
- Il primo test da considerare è il TE se questo risulta normale e disponiamo della conta piastrinica potremo avere due condizioni : piastrine normali = nessuna alterazione della fase vaso-piastrinca; piastrine aumentare ma non alterate funzionalemente = nessuna alterazione emostatica, ma presenza di trombocitosi. Se invece il TE si presenta prolungato avremo da considerare tre possibilità valutando il numero delle piastrine : aumentate, normali, diminuite.

Tempo di Emorragia

- Per quanto riguarda ilTE prolungato e piastrine ridotte saremo di fronte ad una PIASTRINOPENIA; se invece le piastrine sono aumentate di numero ci posiamo indirizzare verso u condizioni di difetto piastrinico molto spesso presenti nelle malattie mieloproliferative, di fronte invece a TE prolungato e numero piastrine normali saremo di fronte ad una alterazione della funzionalità piastrinica (PIASTRINOPATIA) oppure ad una condizione determinata dalla carenze del Fattore VIII von Willebrand (proteina costituente il complesso del F:VIII) necessaria alla adesione delle piastrine al vaso leso (emostasi primaria) e la cui carenza provoca una sindrome emorragica caratterizzata appunto da allungamento notevole del TE.
- Nelle ultime due situazioni di fondamentale importanza è attivare lo studio della funzionalità piastrinica mediante i test di approfondimento diagnostico o di II Livello.

Tempo di Tromboplastina Attivato (aPTT)



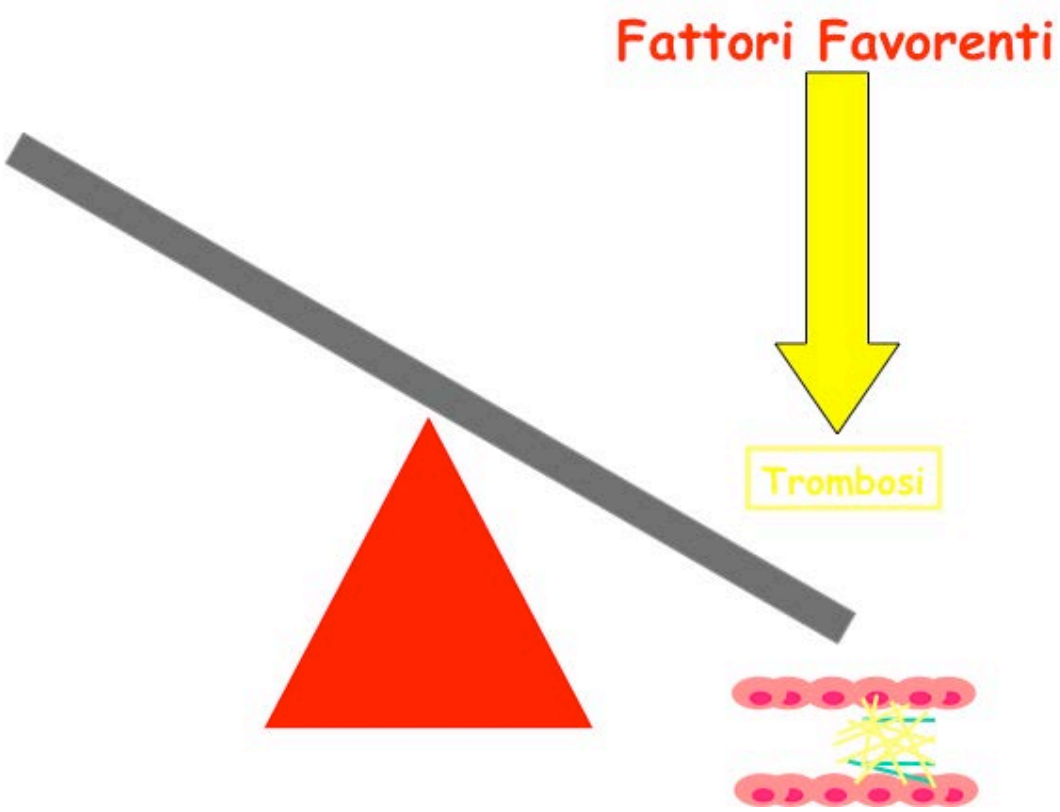
Tempo di Tromboplastina Attivato (aPTT)

- Lo stesso tipo di ragionamento deduttivo possiamo farlo avendo a disposizione i risultati dei tests di studio della funzionalità emocoagulativa : aPTT e PT. Partendo dal risultato del aPTT : aPTT normale e PT normale = nessuna anormalità, se però le condizioni di storia clinica (famigliarità positiva, manifestazioni emorragiche presenti dalla nascita) e manifestazioni emorragiche (emorragie spontanee o dopo lievi traumi, difficoltà alla guarigione delle ferite) depone fortemente per la possibilità che alla base delle manifestazioni emorragiche ci possa esser comunque un'alterazione emocoagulativa è necessario avviare test di approfondimento ricercando difetti cui i tests di screening non sono sensibili (F.XIII, alfa2 antiplasmina) .
- Se l'aPTT è normale ma il PT è prolungato ci troveremo di fronte al sospetto, ben fondato, di difetto di F.VII : necessaria la conferma con test di approfondimento di II livello.

Tempo di Tromboplastina Attivato (aPTT)

- Se si rispontra un aPPT prolungato dopo l'esecuzione del PT avremo due situazioni su cui ragionare:
- aPTT prolungato + PT normale = alterazione della via intrinseca della coagulazione. Di conseguenza è necessario test di approfondimento di II livello con il dosaggio plasmatico selettivo dei Fattori della via intrinseca (XII,XI,IX,VIII).
- aPPT prolungato + PT prolingato = dobbiamo orientarci su un'alterazione della via estrinseca, via intrinseca e via comune e quindi proceder con il dosaggio selettivo plasmatico dei singoli fattori (compreso il fibrinogeno).

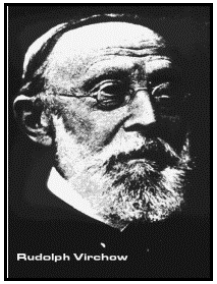
La bilancia Emostatica



Se l'equilibrio omeostatico dell'emostasi viene alterato o per un eccesso di attività procoagulante o per difetto di attività fibrinolitica avremo come risultato finale, nella maggior parte dei casi in presenza di altri fattori favorenti, la possibilità di una manifestazione tromboembolica.

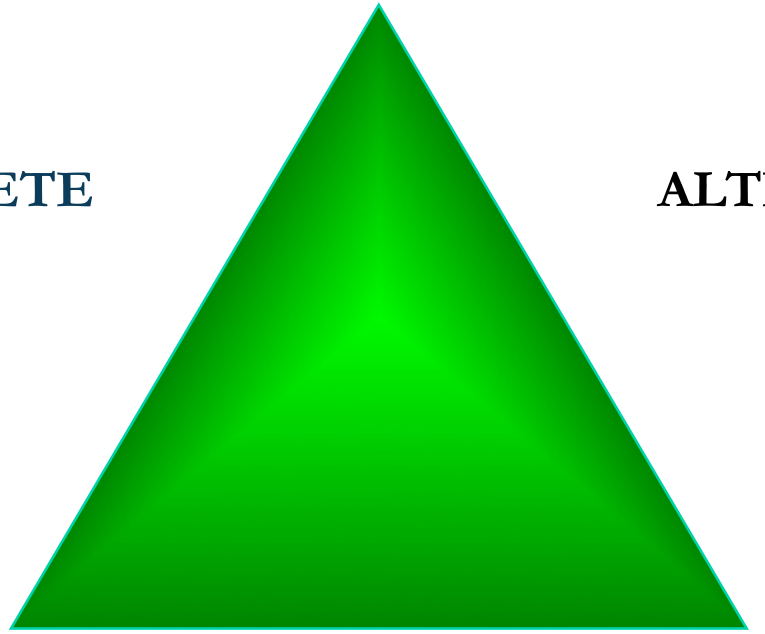
Fattori Favorenti la Trombosi

Triade di Virchow 1856



A tutt'oggi i fattori causali della trombosi sono riconducibili alle alterazioni descritte da Virkow nel 1856. In cui tre sono le cause che o da sole o interagendo fra loro possono determinare una trombosi:

- ✓ Disturbi della parete vasale che attualmente sono da considerare il maggiore fattore di rischio della patologia arteriosa
- ✓ Alterazioni del flusso del sangue (la stasi venosa)
- ✓ Ed infine alterazioni emocoagulative cioè dei vari fattori coinvolti nell'emostasi.
- ✓ Di quello stato cioè che viene definito come ipercoagulabilità o trombofilia



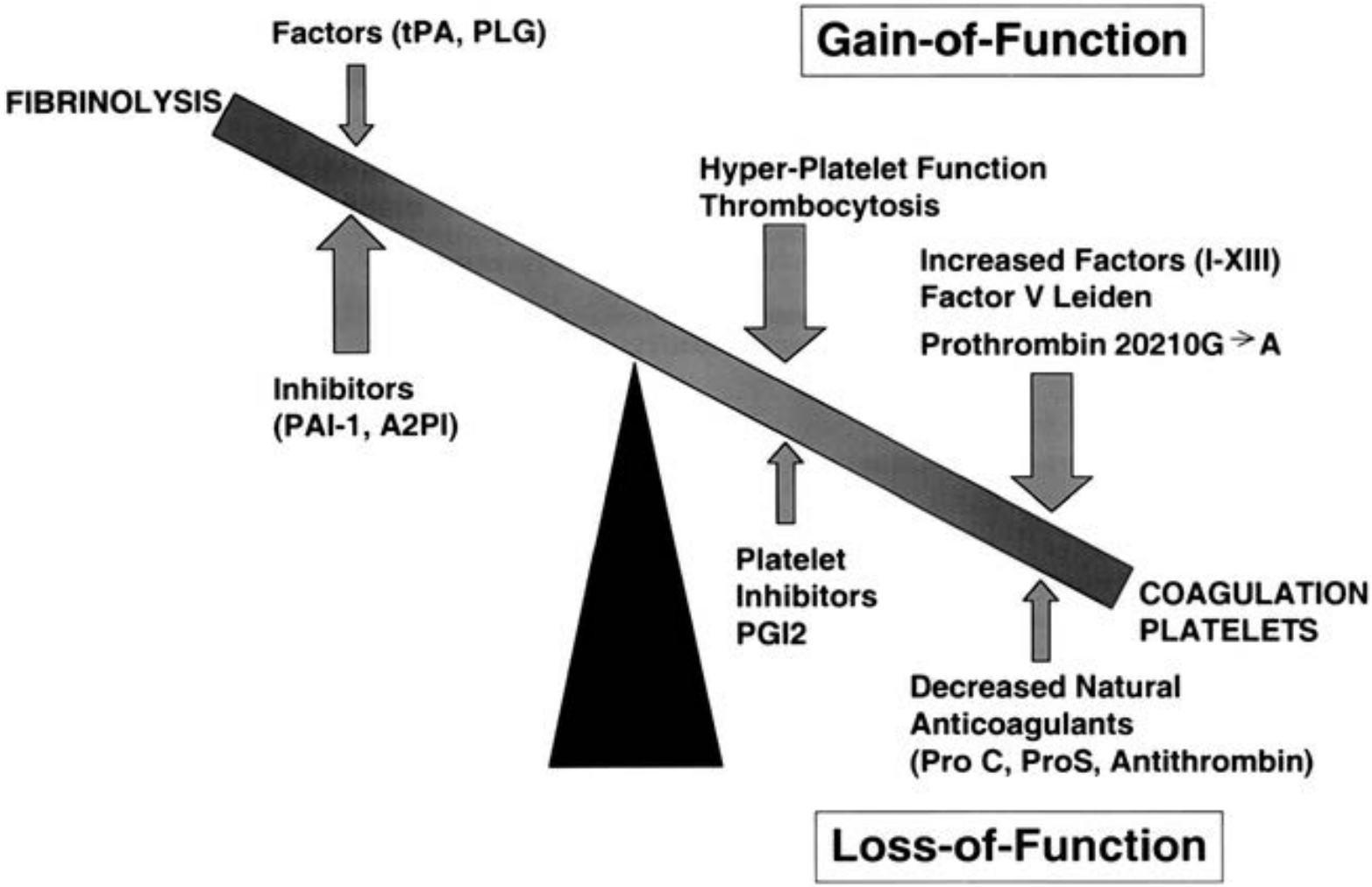
Trombofilia (Ipercoagulabilità)

A state in which a clearly identified alterations of the blood tend to shift the hemostatic balance to inappropriate or excessive platelet / fibrin deposition and lead to arterial and / or venous thrombosis in response to vascular injury that would not trigger thrombus formation under normal circumstances.

L'ipercoagulabilità può essere definita come uno squilibrio della bilancia emostatica che porta o ad una eccessiva aggregazione piastrinica o a deposizione di fibrina nei vasi in seguito ad uno stimolo che in condizioni normali usualmente non ne comporta la formazione

Joist, Semin Thromb Haemost1990

Trombofilia (Ipercoagulabilità)



Trombofilia (Ipercoagulabilità)

- Qui sono rappresentate le alterazioni del sistema emostatico che possono portare al suo squilibrio. Possiamo definirle come alterazioni causate o da un aumento della attività funzionale o alterazioni in cui si attuano condizioni di ridotta di funzionalità.
- Per quanto riguarda l'aumento possiamo vedere come può essere attuato un aumento di attività funzionale delle piastrine come nella trombocitosi oppure un aumento di fattori emocoagulativi come ad esempio il F.VIII, FIX, FXXI, ma anche il fibrinogeno (F.I) il cui aumento è stato associato ad un aumento del rischio tromboembolico, inoltre sono state identificate alterazioni genetiche come quella del F.V (denominato Leiden) che induce una resistenza all'effetto modulante della proteina C e come risultato finale si avrà un aumento netto della attività procoagulante del F.V e del F.VIII; dalla parte del sistema fibrinolitico una diminuzione dell'attivatore tessutale del PLG o la stessa riduzione di PGL porta come risultato finale ad un aumento del rischio tromboembolico.
- Se guardiamo alla riduzione di attività subito dobbiamo considerare la riduzione degli inibitori fisiologici della coagulazione come AT, PC,PS oppure anche una riduzione delle prostacicline che hanno fra le loro funzioni quella di modulare la aggregabilità piastrinica.

Trombofilia (Ipercoagulabilità)

- Inoltre nel versante fibrinolitico un aumento della attività degli inibitori della fibrinolisi porterà come conseguenza ad una riduzione del potere fibrinolitico e quindi ad un aumento del rischio tromboembolici in seguito ad uno stimolo che usualmente come dicevano non comporta la formazione di trombi.
- Tali alterazioni interagendo con le altre condizioni quelle riportate dalla triade di V. possono determinare uno stato di trombofilia.
- Che a questo punto possiamo definire come una condizioni a rischio multicausale in cui interagiscono diverse cause e che possono portare ad una manifestazione tromboembolici attraverso l'interazioni di alterazioni sia congenite che acquisite. Nella genesi della trombosi abbiamo alcune certezze ma anche molti dubbi. Di certo che una grossa percentuale di manifestazioni tromboemboliche del versante venoso possono essere ascritte a uno di o piu di questi difetti mentre ancora dubbi esistono per quanto riguarda il tromboembolismo arterioso.
- La tromofilia è sicuramente un punto importante nella patogenesi delle TV mentre ancora dubbi esistono per quanto riguarda la patogenesi della trombosi arteriosa.

Thrombophilia

INHERITED

- APC resistance-Factor V Leiden
- AT deficiency
- Prot C deficiency
- Prot S deficiency
- Prothrombin Mut
- Dysfibrinogenemia (rare)

COMBINED

- Hyperhomocystenemia
- Elevated levels of FVIII, IX,XI

ACQUIRED

- Advancing age
- Malignancy
- Immobilization
- Trauma, Postoperative
- Pregnancy
- Estrogen use
- Antiphospholipid synd
- Long distance flights
- Hematologic diseases-myeloproliferative diseases, PNH
- Nephrotic syndrome

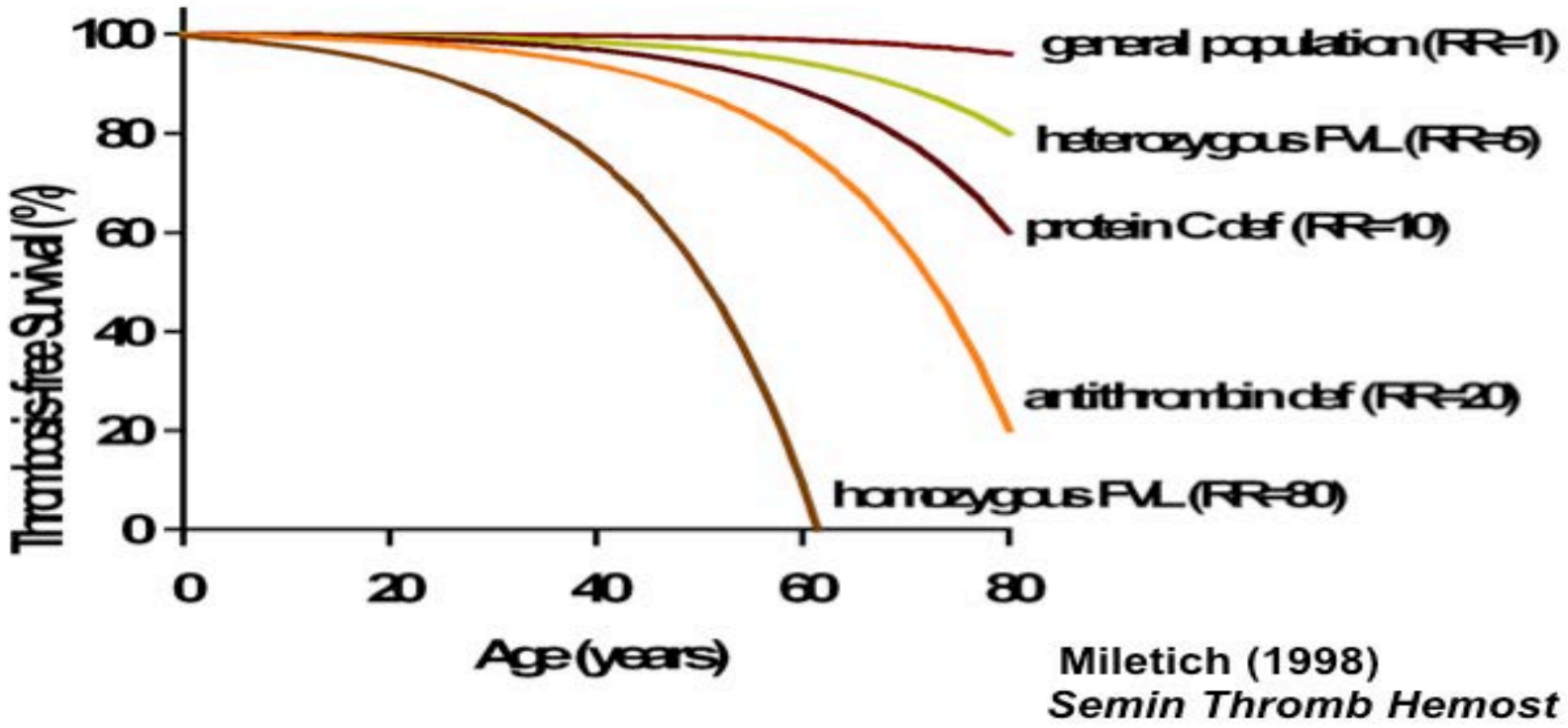
Prevalence of Hereditary Risk Factors in Venous Thromboembolism (VTE)

Mutation (N)	Asymptomatic Unselected Controls	Familial VTE	VTE
Factor V Leiden (1)	4%	20%	45%
Prothrombin 20210A (1)	2%	6%	18%
Protein C (>160)	0.8%	3%	6%
Protein S (>13)	0.5%	1%	6%
Antithrombin (>80)	0.2%	1%	4%

(All Autosomal Dominant)

Nella popolazione generale alcuni di questi difetti hanno dimostrato una stretta correlazione con gli episodi tromboembolici venosi, essi sono rappresentati nella popolazione generale dal 4 al 7% per quanto riguarda la res. Alla prot.C, dal 2 al 4% per quanto riguarda la mutazione della protrombina ed in un altro 2 % per quanto riguarda Prot.C, S e AT. Negli studi che sono stati fatti a tali difetti può essere ascritta una elevata percentuale di eventi e quando si studia la famigliarità l'incidenza si è dimostrata realmente molto significativa.

Influence of Hereditary Risk Factors on Probability of First DVT or PE



Quando poi andiamo ad analizzare il rischio relativo rispetto alla popolazione normale possiamo vedere come la presenza di tali difetti congeniti sia realmente legata all'aumento di rischio tromboembolici venoso. Infatti possiamo rilevare come il RR aumenti di 5 volte in presenza di aumento di resistenza alla prot.C allo stato eterozigote, di 10 in presenza di difetto di prot.C, di 20 in presenza di difetto di AT e di ben 80 volte in presenza di resistenza alla Prot. C allo stato omozigote.

Influence of Hereditary Risk Factors on Probability of First DVT or PE

Dai risultati di diversi studi clinici si può concordare che: "There is good evidence that the following abnormalities of blood coagulation predispose to venous thromboembolism, but no solid evidence for an association with arterial thrombosis"

- Antithrombin deficiency
- Protein S deficiency
- Protein C deficiency
- Factor V Leiden (APC resistance)
- Prothrombin gene G20210A mutation
- Elevated Factor VIII
- Elevated Factor IX
- Elevated Factor XI

Arch Int Med 2001; 161: 1051-1056, Clinical Chemistry 2001; 47:1597-1606

Inherited thrombophilia in unselected ischemic stroke

	Controls	First
Ischemic		
Number	205	219
Antithrombin	4.1%	5.0%
Protein C	1.4%	2.0%
Protein S	1.0%	0.9%
Factor V Leiden	2.1%	4.6%
Any	11.7%	14.7%
Any Two	0	1.4%

(Eikelboom, et al: Stroke 2001; 32:1793-1799)

Le alterazioni emocoagulative congenite che sono una concausa importante nella trombosi venosa, non si sono dimostrate essere associate significativamente alle manifestazioni tromboemboliche arteriose ed in particolare nella popolazione di pazienti con ictus ischemico, mentre una associazione significativa è stata evidenziata per quanto riguarda le cosiddetta cause miste o combinate.

Indicazioni allo screening per la Trombofilia

Comparsa evento < 45 anni

Tromboembolia idiopatica

Tromboembolia dopo stimoli "minori"

Tromboembolia recidivante

Tromboembolia in sedi non usuali

Storia familiare positiva per TVP

Associazione di tromboembolia con perdita fetale

Tests consigliabili per lo screening della Trombofilia

Tempo di protrombina (funz.epatica)
Tempo di tromboplastina parziale
Fibrinogeno
Antitrombina III (test funzionale)
Proteina C
Proteina S
Resistenza Proteina C (Ricerca Mutazione. F. V)
Ricerca Mutazione G20210A gene Protrombina
Anticorpi anticardiolipina (antibeta-2Glicoproteina I)
LAC
Omocisteina

Consigli per la esecuzione dello screening di Trombofilia

I tests funzionali possono risultare alterati in modo aspecifico nelle seguenti condizioni :

Fase acuta tromboembolismo (arterioso e venoso)
Terapia anticoagulante orale ed eparinica
Malattie intercorrenti acute
Trattamento estro-progestinico
Gravidanza

E' consigliabile l'esecuzione dei test almeno tre mesi dopo l'evento acuto e dopo sospensione TAO di 15 giorni

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

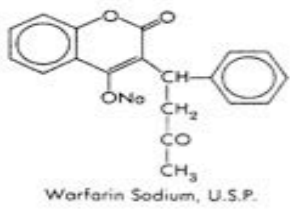
Fisiopatologia della coagulazione

Lezione 2

Principi generali delle terapie anticoagulanti orali (Antivitamina K, Antitrombotici diretti: anti F.IIa, anti Fatt.Xa)

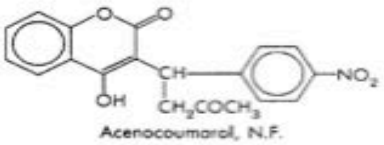
I dicumarolici: principi di farmacologia













La Terapia Anticoagulante Orale (TAO) costituisce un trattamento di grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche. Il numero dei pazienti in TAO sta aumentando in misura molto rilevante ovunque nel mondo. In Italia si ritiene che i pazienti in TAO siano circa 500.000 l'anno. Da dati della FCSA l'incremento annuale di pazienti afferenti ai Centri federati è stato stimato, nel 2003 rispetto al 2002, del 30% circa. Attraverso un'indagine condotta sul consumo dei farmaci anticoagulanti orali (Sintrom 1 mg, Sintrom 4mg, Coumadin 5 mg) è stato calcolato che nel 2003 più di 60.000 pazienti nella Regione Emilia Romagna (RER) hanno avuto necessità di un trattamento anticoagulante orale. Considerando che mediamente un paziente durante un anno esegue 20 visite per il monitoraggio si può stimare che nella nostra regione durante il 2003 sono stati effettuati circa 1.200.000 contatti per monitoraggio TAO.

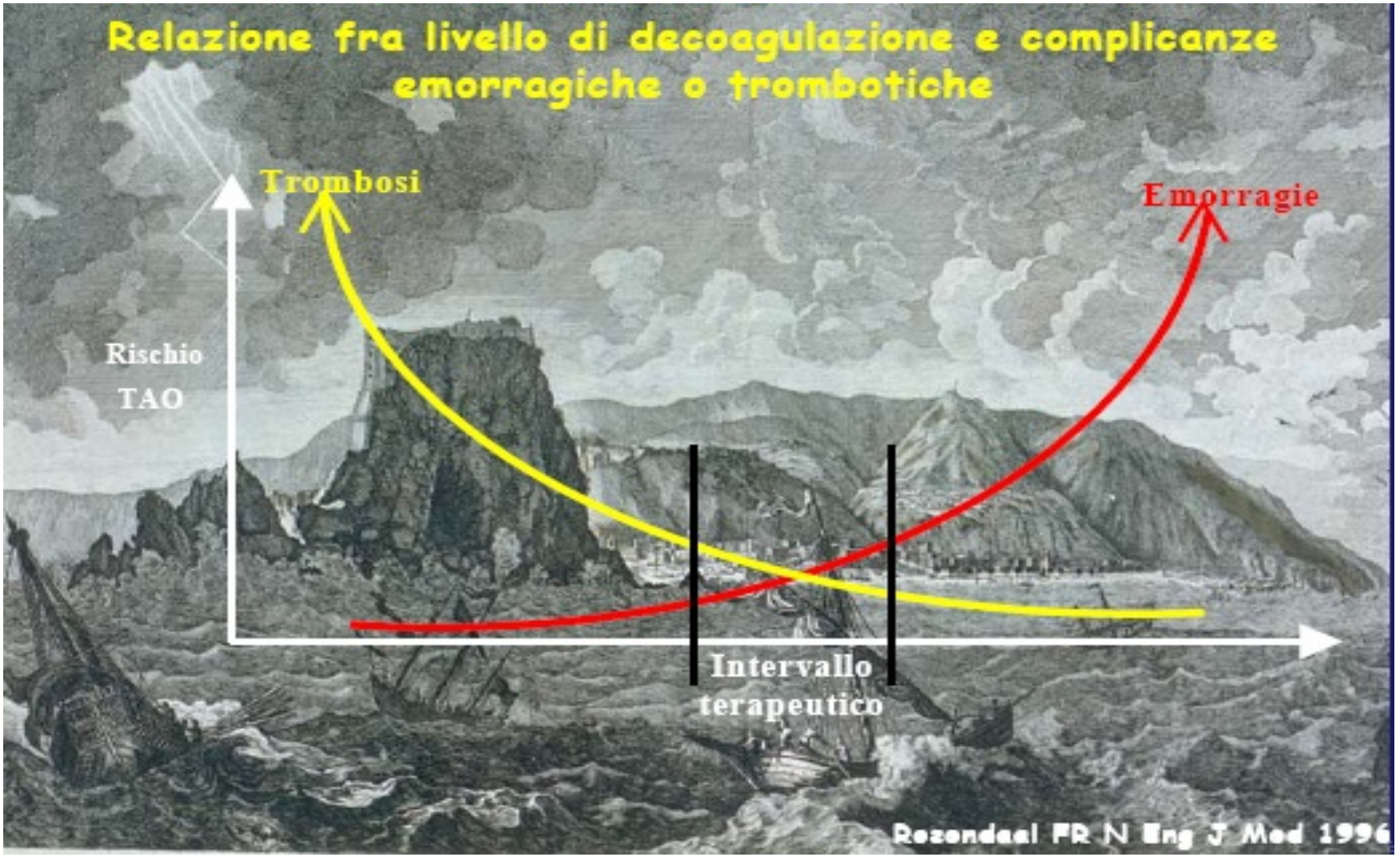
Fondamenti Sorveglianza TAO



Fondamenti Sorveglianza TAO

- Il maggior problema attuale nella corretta gestione della TAO è quello di mantenere per il maggior tempo possibile i pazienti entro l'intervallo terapeutico prefissato. L'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante orale dipendono dalla stretta interazione fra diversi fattori : l'uso di test di laboratorio affidabile, l'abilità clinica nella regolazione della terapia e l'attiva collaborazione da parte del paziente. E' poi necessaria un'attenta valutazione delle prestazioni erogata attraverso l'impiego sistematico e periodico di analisi statistiche dedicate che consentano la valutazione dell'ottenimento degli obiettivi di garantire la prevenzione del tromboembolismo senza esposizione dei pazienti a rischi emorragici troppo elevati.
- L'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante orale dipendono dalla stretta interazione fra diversi fattori : l'uso di test di laboratorio affidabile, l'abilità clinica nella regolazione della terapia e l'attiva collaborazione da parte del paziente.

Relazione fra livello di decoagulazione e complicanze emorragiche o trombotiche



Relazione fra livello di decoagulazione e complicanze emorragiche o trombotiche

- Scopo della TAO è di prevenire le manifestazioni tromboemboliche, attraverso la depressione "controllata" della coagulabilità del sangue tramite la riduzione della attività di fattori procoagulanti (F. II, VII, IX, X) senza esporre i pazienti ad un rischio emorragico eccessivo. La problematicità della terapia con anticoagulanti orali è costituita dal ristretto margine terapeutico: la dose terapeutica non è molto differente da quella tossica e da quella inefficace, cosicché si rende necessario una stretta sorveglianza del paziente tramite l'esecuzione di esami di laboratorio.

Relazione fra livello di decoagulazione e complicanze emorragiche o trombotiche

- Ben presto ci si accorse come difficoltoso fosse il raggiungimento di questo obiettivo, in particolare come fosse non scevro di pericoli il non ottenere, per il maggior tempo possibile, il livello di decoagulazione ottimale, infatti ad un incremento oltre l'intervallo terapeutico corrisponde un incremento esponenziale dei rischi di complicanza emorragica e viceversa un livello di decoagulazione troppo basso espone il paziente ad un aumento esponenziale del fallimento della TAO cioè dell'aumento di complicanze trombotiche. Ben ha descritto Rosendaal nel 1996 che la sorveglianza della TAO potrebbbe essere paragonata al mitologico attraversamento dello stretto di Messina fra l'antro di Cariddi delle complicanze emorragiche e lo scoglio di Scilla degli eventi trombotici.

La saga dei Farmaci anti-vitamina K

dalla BOTANICA… alla TERAPIA MEDICA dal Melilotus Officinalis (Sweet clover)… al Warfarin



Melilotus officinalis (L.) Lam.

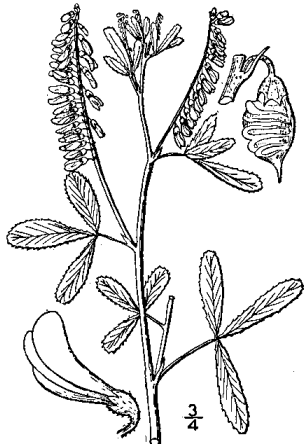
Yellow Melilot. Yellow Sweet-clover.

Trifolium Melilotus officinalis L. Sp. Pl. 765. 1753.
Melilotus vulgaris Hill, Brit. Herb. 308. 1756.
Melilotus officinalis Lam. Fl. Fr. 2: 594. 1778.

Resembling the preceding species, but the flowers are yellow. Standard about equalling the wings and keel; leaflets oblong, oblanceolate, or oval, serrate, the apex rounded, not truncate; pod about 2″ long, with irregularly reticulated veins, often slightly pubescent with appressed hairs.

In waste places, frequent throughout our area and in the southern States. Adventive or naturalized from Europe. Native also of Asia. Summer, blooming later than *M. alba*, where the two grow together in southern New York. Old English names, balsam-flowers, hart's-clover, king's-clover, king's-crown, heartwort. Plaster-clover.

Melilotus indica (L.) All., introduced on ballast about the seaports, and an abundant weed in the Far West, may be readily distinguished from this by its much smaller yellow flowers and smaller pods.







La saga dei Farmaci anti-vitamina K

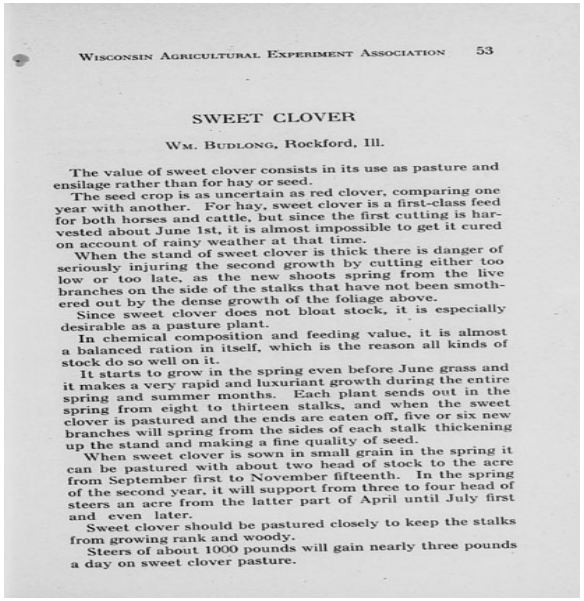
dalla BOTANICA… alla TERAPIA MEDICA dal Melilotus Officinalis (Sweet clover)… al Warfarin

- La storia della introduzione tra i farmaci a disposizione della clinica per la prevenzione e cura delle manifestazioni tromboemboliche, simbolicamente inizia dal campo di foraggio, che compare nella illustrazione agli inizi del 1900. Questo campo di foraggio e costituito da melilotus officinalis (denominata con termine inglese sweet clover), un'erba a facile crescita e molto appetibile per il bestiame per il suo sapore dolciastro.
- Da allora gli effetti dannosi sul di questo foraggio (mal consevato) sono stati campo di interesse di varie categorie di scienziati dagli agronomi che negli stati uniti ne avevano sollecitato l'uso a biochimici, veterinari e medici che si interessarono del suo effetto sui paramentri della coagulazione, sino ad introdurlo nel trattamento delle malattie tromboemboliche.

La saga dei Farmaci anti-vitamina K

dalla BOTANICA… alla TERAPIA MEDICA dal Melilotus Officinalis (Sweet clover)… al Warfarin





WISCONSIN AGRICULTURAL EXPERIMENT ASSOCIATION 53

SWEET CLOVER

WM. BUDLONG, Rockford, Ill.

The value of sweet clover consists in its use as pasture and ensilage rather than for hay or seed.

The seed crop is as uncertain as red clover, comparing one year with another. For hay, sweet clover is a first-class feed for both horses and cattle, but since the first cutting is harvested about June 1st, it is almost impossible to get it cured on account of rainy weather at that time.

When the stand of sweet clover is thick there is danger of seriously injuring the second growth by cutting either too low or too late, as the new shoots spring from the live branches on the side of the stalks that have not been smothered out by the dense growth of the foliage above.

Since sweet clover does not bloat stock, it is especially desirable as a pasture plant.

In chemical composition and feeding value, it is almost a balanced ration in itself, which is the reason all kinds of stock do so well on it.

It starts to grow in the spring even before June grass and it makes a very rapid and luxuriant growth during the entire spring and summer months. Each plant sends out in the spring from eight to thirteen stalks, and when the sweet clover is pastured and the ends are eaten off, five or six new branches will spring from the sides of each stalk thickening up the stand and making a fine quality of seed.

When sweet clover is sown in small grain in the spring it can be pastured with about two head of stock to the acre from September first to November fifteenth. In the spring of the second year, it will support from three to four head of steers an acre from the latter part of April until July first and even later.

Sweet clover should be pastured closely to keep the stalks from growing rank and woody.

Steers of about 1000 pounds will gain nearly three pounds a day on sweet clover pasture.

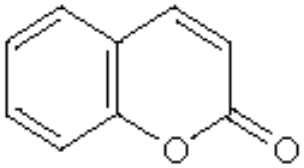


Wisconsin Agricultural Experimental Association / Fifteenth annual report of the Wisconsin Agricultural Experiment Association with Fifth annual report of Alfalfa Order. Address of president, secretary's report with papers and addresses given by members of the association and others interested in progressive agriculture
(1917) Budlong, Wm.Sweet clover, pp. 53-58

Nel 1900 si iniziò nel Dakota e nel Wisconsin la coltura del "sweet clover" come foraggio per bovini.

La saga dei Farmaci anti-vitamina K

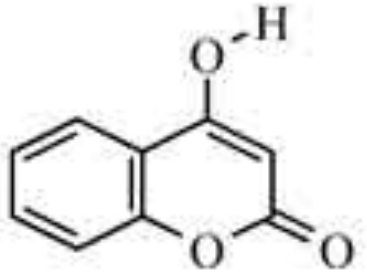
dalla BOTANICA… alla TERAPIA MEDICA dal Melilotus Officinalis (Sweet clover)… al Warfarin



Cumarin



ASPERGILLUS



4 HYDROXYCOUMARIN

Un agricoltore del Sud Dakota viaggia un giorno intero per trasportando un secchio di sangue bovino ed il bovino stesso morto di emorragia spontanea. Giunto all'Università del Winscosin si imbatte nel laboratorio di biochimicha del Dott. K.P. Link e chiede di identificare i motivi della morte del bovino e di altri morti con gli stessi sintomi… inizia la ricerca

Identificata la 4 idrossicumarina sostanza che si forma ad opera di un fungo (Aspergillus) che cresce nel foraggio di sweet clover mal conservato e che determinava le emorragie nei bovini.

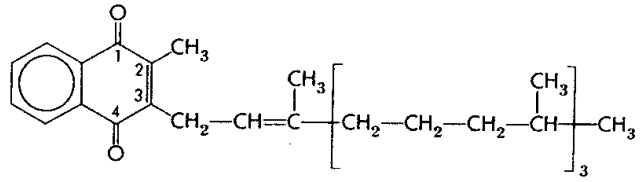
Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. J Biol Chem 1941;138:21-33.

Campbell HA, Smith WK, Roberts WL, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. II. The bioassay of hemorrhagic concentrates by following the prothrombin level in the plasma of rabbit blood. J Biol Chem 1941;138:1-20.

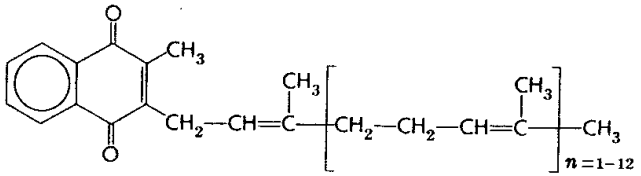
La saga dei Farmaci anti-vitamina K

dalla BOTANICA… alla TERAPIA MEDICA dal Melilotus Officinalis (Sweet clover)… al Warfarin





Phylloquinone (Vitamin K_1)



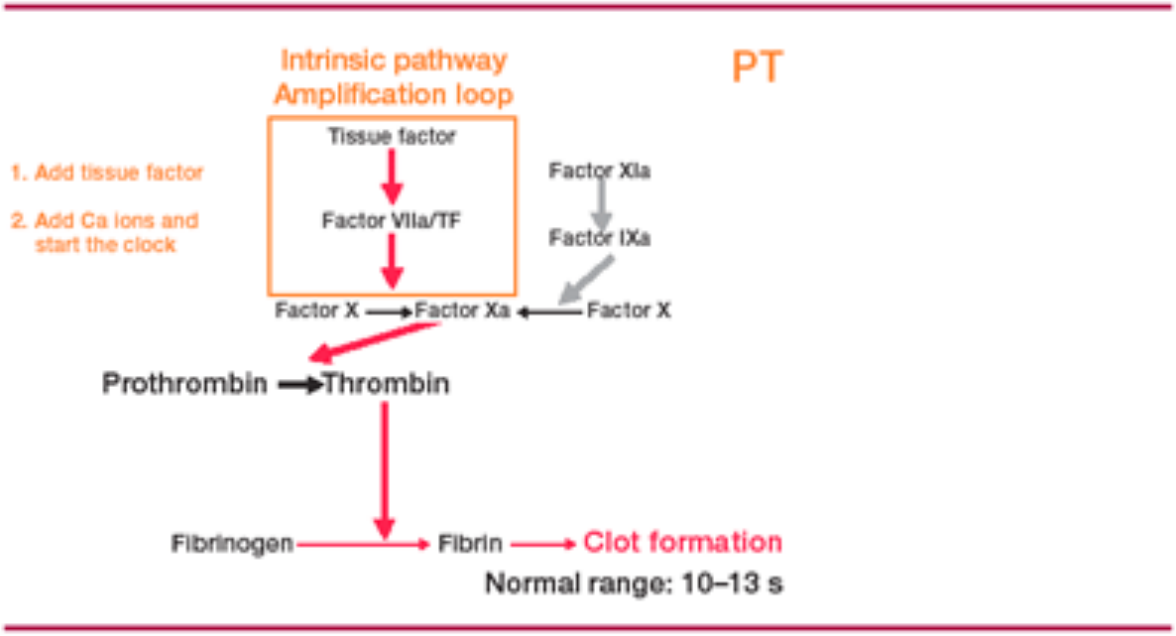
Menaquinone (Vitamin K_2) Series

Nei polli fu scoperta una malattia emorragica causata da dieta priva di colesterolo e venne ipotizzata l'esistenza di un fattore liposolubile indispensabile per la normale emostasi. Tale fattore venne poi identificato e denominato vitamina K (K = Koagulation)

Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. Occurrence and chemical nature. Nature 1935;135:652.

La saga dei Farmaci anti-vitamina K

dalla BOTANICA… alla TERAPIA MEDICA dal Melilotus Officinalis (Sweet clover)… al Warfarin



Scoperta di un test per lo studio dell'emostasi: il tempo di protrombina

Quick AJ. The prothrombin time in hemophilia and in obstructive jaundice. J Biol Chem 1935;109:73-74.

La saga dei Farmaci anti-vitamina K

dalla BOTANICA… alla TERAPIA MEDICA dal Melilotus Officinalis (Sweet clover)… al Warfarin



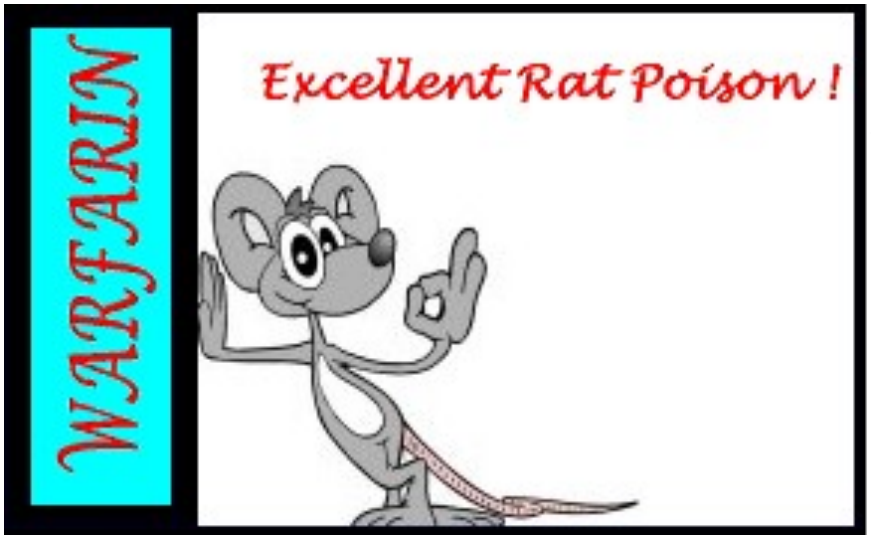
All'Università del Wisconsin si scopre che l'effetto del dicumarolo viene bloccato dalla contemporanea somministrazione di vit.K.

Viene sintetizzato il Warfarin (Wisconsin Alumni Research Foundation e arin desinenza della parola coumarin)

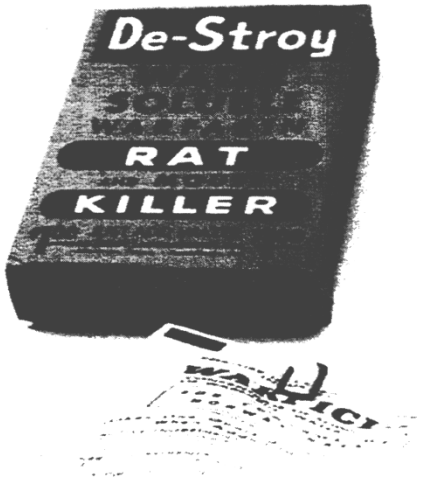
Link 1940

La saga dei Farmaci anti-vitamina K

dalla BOTANICA… alla TERAPIA MEDICA dal Melilotus Officinalis (Sweet clover)… al Warfarin





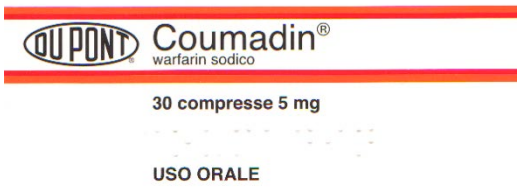


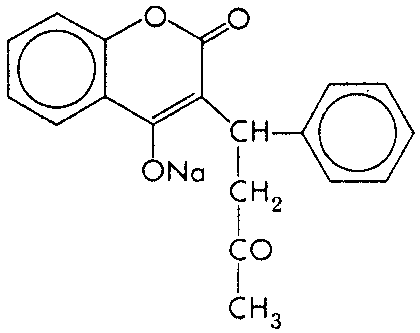
Il Dicumarolo ed il Warfarin vengono utilizzati come ratticidi

1941

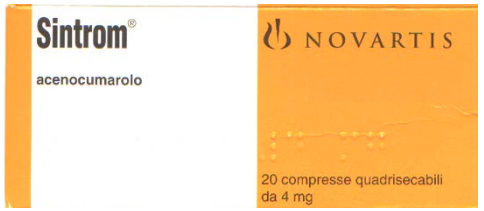
La saga dei Farmaci anti-vitamina K

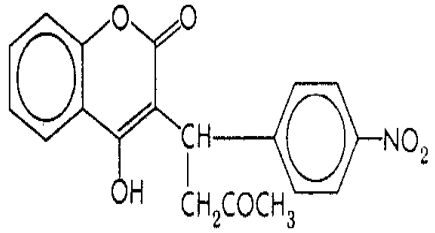
dalla BOTANICA… alla TERAPIA MEDICA dal Melilotus Officinalis (Sweet clover)… al Warfarin





Warfarin Sodium, U.S.P.





Acenocoumarol, N.F.

Il dicumarolo e quindi il Warfarin vengono introdotti nella terapia del tromboembolismo arterioso e venoso

Butt HR, 1941 Mayo Clinc

Bingham, Am J Med Sci, 1941, 202, 563-78

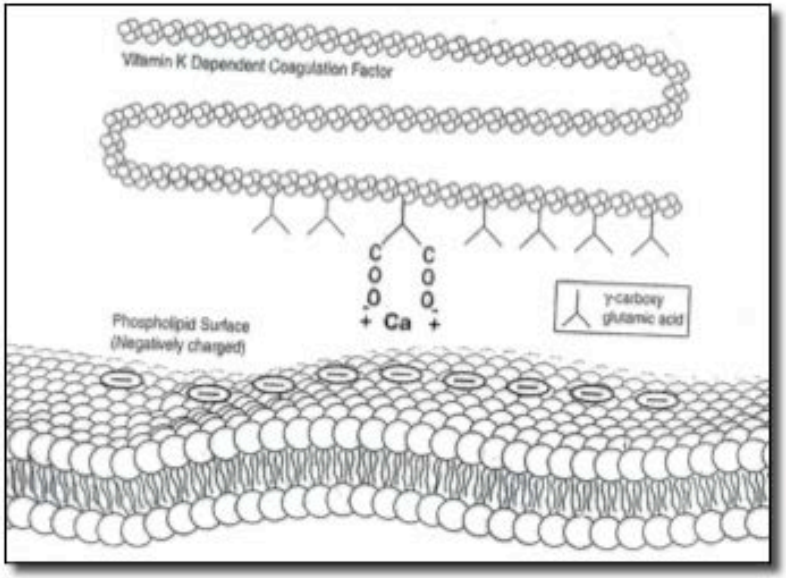
*In Italia attualmente vengono utilizzati due tipi di anticoagulanti orala il Warfarin (Coumadin) e l'acenocumarolo (Sintrom)

Implicazioni farmacologiche degli anticoagulanti orali

- Indice terapeutico ridotto (1 mg/settimana)
- Variabilità dose – effetto (fino a 20 volte)
- Effetto biologico complesso
- Interferenze con altri farmaci
- Problematiche del monitoraggio dell'effetto

Il meccanismo d'azione degli Anticoagulanti Orali determinano su tutta una serie di implicazioni cliniche che vanno dal ridotto indice terapeutico, infatti basta nella maggior parte dei pazienti una variazione nella dose di 1 mg alla settimana per determinare una variazione significativa del livello di decoagulazione (INR), un variabilità interindividuale nella dose di mantenimento del adeguato livello di decoagulazione, un effetto biologico complesso che risente di interferenze dello stato metabolico del paziente ed anche dell'azione interferente di molti farmaci eventualmente assunti in associazione. Da ultimo, ma non ultimo è il problema del monitoraggio dell'effetto biologico che verrà poi discusso nell'apposita sezione.

La Vitamina K



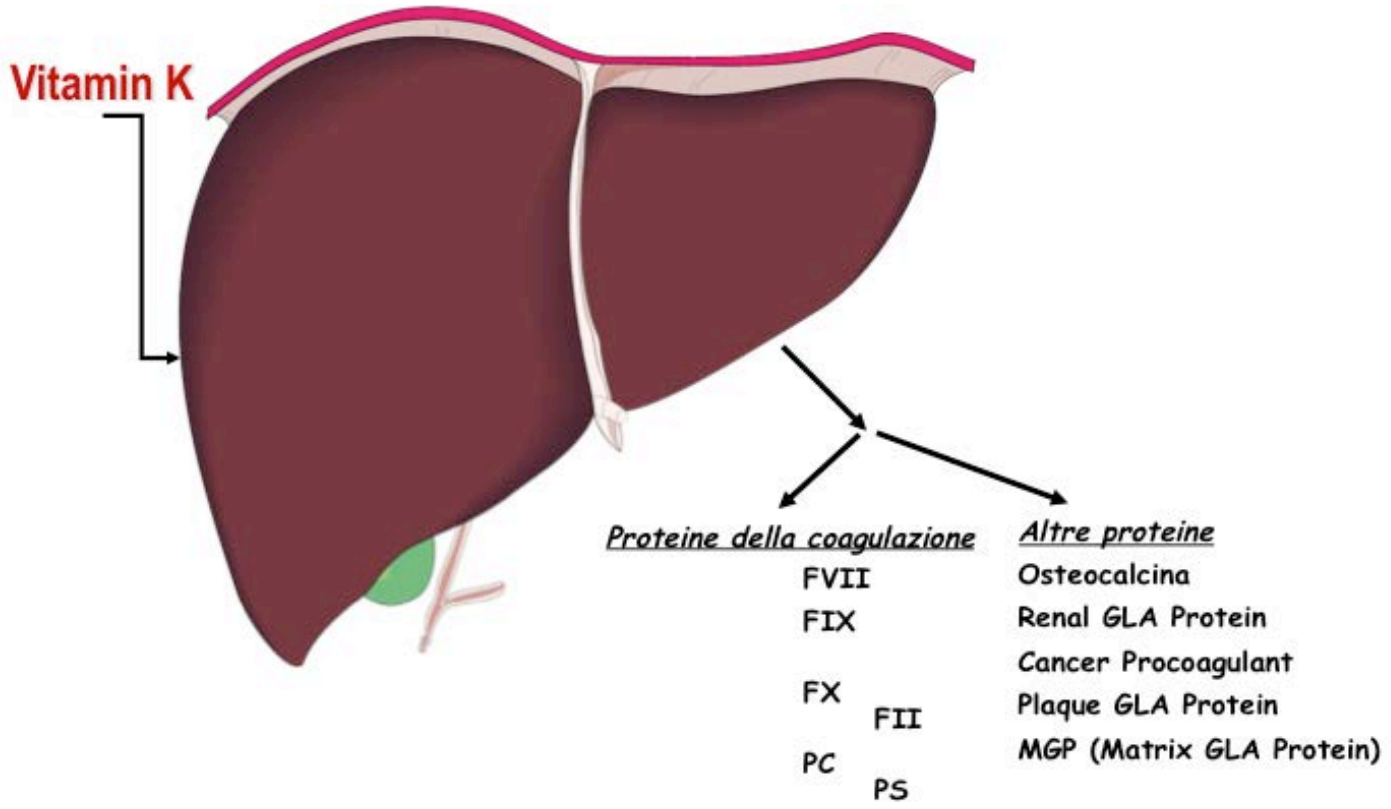
Fabbisogno	1 µg/Kg di peso corporeo
Assorbimento	30 - 70 % in presenza di sali biliari
Semivita	24 ore
Distribuzione	fegato 44%, muscoli 29%, cute 13%
Scorte	scarse
Eliminazione	bile, urine

		mg/100 g
Ortaggi		
	spinaci	0,6
	cavoli verdi	0,4
	pomodori	0,4
	lattuga	0,2
	patate	0,08
	carote	0,01
Pane bianco		0,003
Frutti		
	fragole	0,1
	mele	0,03
Fegato		
	maiale	0,4 - 0,8
	bue	0,1 - 0,2
Carni		
	tutte	0,1 - 0,2
Latte		
	di donna	0,02
	di mucca	0,002

La Vitamina K

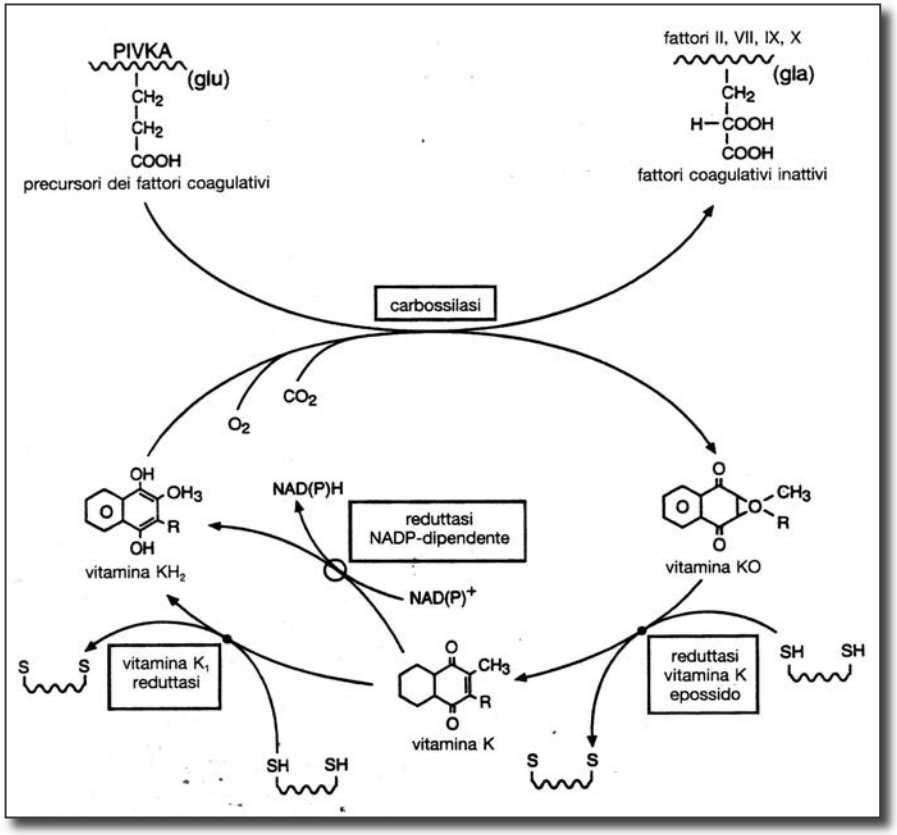
- La Vitamina K, vitamina liposolubile, il cui effetto venne scoperto nel 1943, è contenuta in natura in molti elementi, in particolare nelle verdure a foglia larga, come è possibile vedere nella Tabella. Oltre a quella introdotta con la dieta, un piccola quota viene prodotta nel tratto intestinale ad opera della flora intestinale.
- Il fabbisogno nell'uomo è di circa 1ug/per chilogrammo di peso al giorno e viene assorbita, essendo liposolubile, in presenza di Sali biliari.

Fattori Vitamina K-Dipendenti



La vitamina K interviene nella sintesi epatica di fattori dell'emostasi detti Fattori Vit.K-dipendenti: procogulanti (F.II,F.VII,F:IX,F.X) , inibitori della coagulazione (Prot.C, Prot.S) oltre che di altre proteine, sempre Vit.K dipendenti in particolare quelle deputate alla sintesi della matrice ossea.

Meccanismo d'azione della Vitamina K



I fattori Vit.K dipendenti vengono carbossilati attraverso una reazione di ossido riduzione in cui La Vit. K si trasforma da Vit.K ridotta in Vit.K ossidata.. In questo modo i Fattori Vit.K dipendenti da precursori inattivi si trasformano in Fattori fisiologicamente attivi avendo nella loro molecola un secondo radicale –COOH, (in posizione gamma sulla catena dell'acido glutammico: gamma carbossilazione) che legandosi allo ione Calcio, permette loro uno stretto legame con i fosfolipidi piastrinici o quelli derivati dall'endotelio danneggiato. Questo legame è i indispensabile perchè essi possano esplicare la loro attività procoagulante.

Vitamina K: usi clinici

STATI DI CARENZA

- Allattamento con latte materno
- Immaturità neonatale
- Malassorbimento
- Ittero da stasi

AVVELENAMENTI

- da dicumarolici
- da topicidi (superwarfarine)

ANTIDOTO DELLA T.A.O.

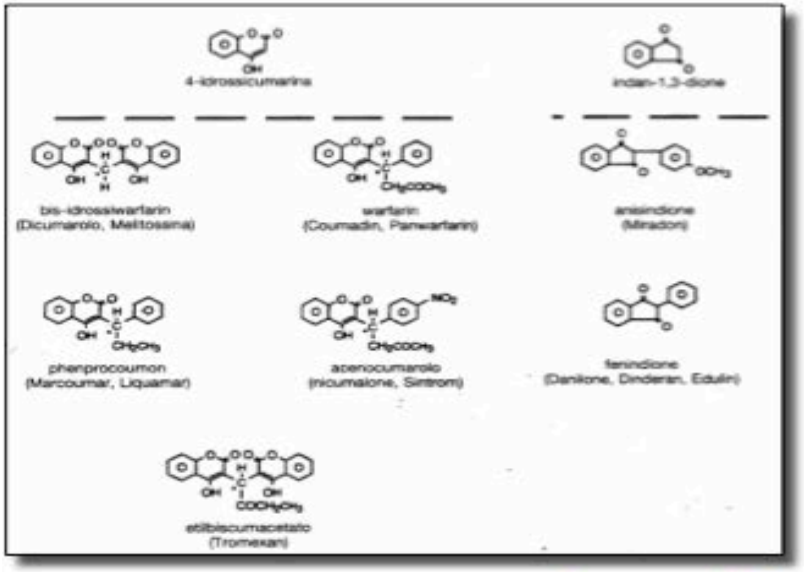
- Sovradosaggio
- Emorragia maggiore
- Procedura invasiva o intervento chirurgico urgente

Vitamina K: usi clinici

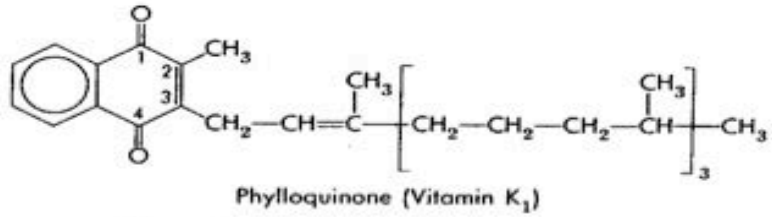
- In clinica la Vitamina K ha un impiego a vari livelli: nella terapia degli stati carenziali derivanti da o carenza di i introduzione con gli alimenti o incapacità di assorbimento intestinale, come pure come antidoto dei farmaci anticoagulanti orali, in diverse situazioni dalla correzione del sovradosaggio alla terapia degli avvelenamenti.
- In particolare bisogna ricordare che la maggior parte dei topicidi del commercio sono composti derivati dai dicumarolici, alcuni anche con emivita di diverse settimane, per cui la terapia degli avvelenamenti deve a volte essere protratta per molto tempo (sino a diverse settimane).

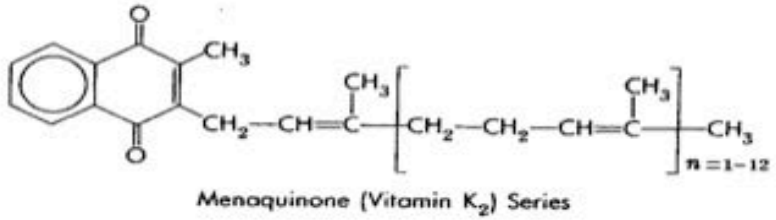
Vitamina K: usi clinici

Anticoagulanti Orali

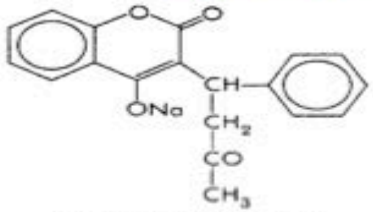


Vitamine K

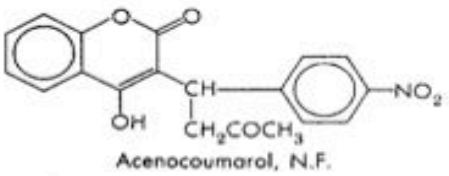




disponibili in Italia:



Coumadin

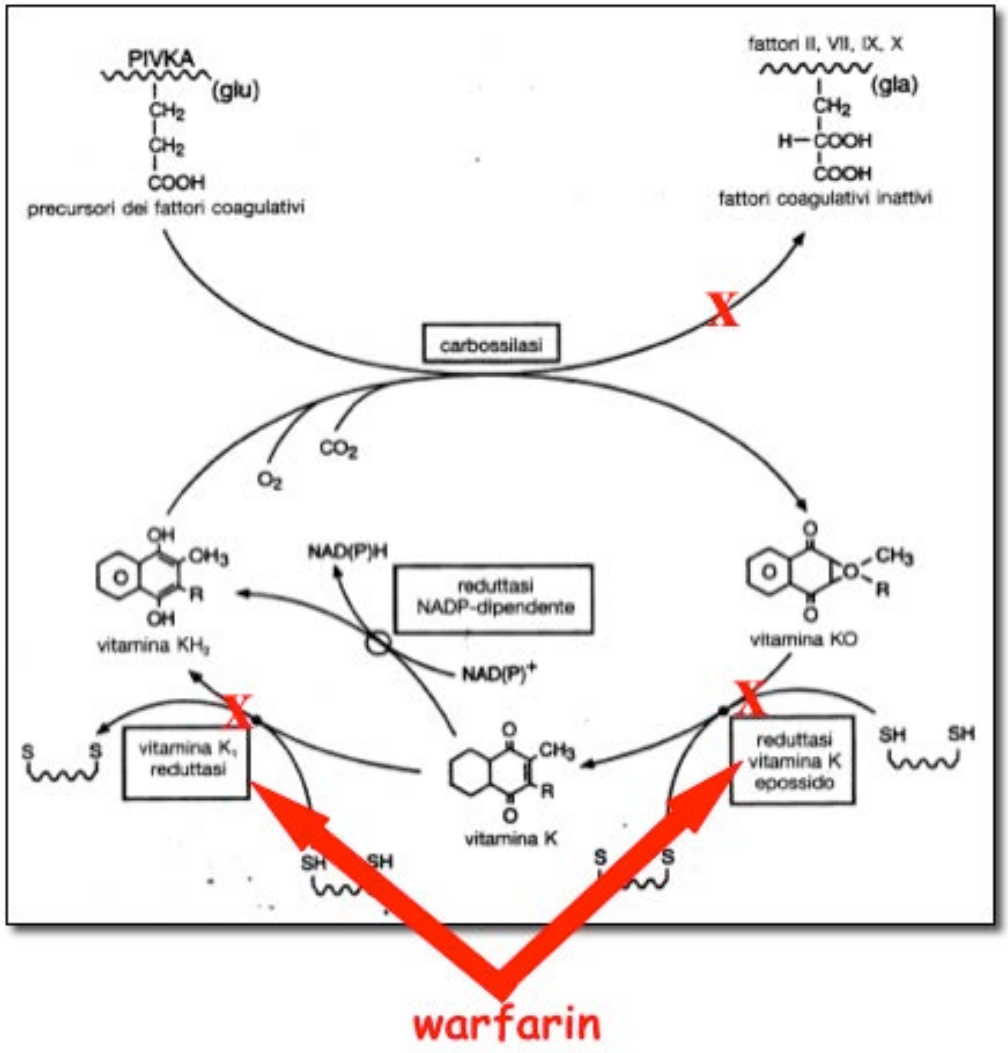


Sintrom

Vitamina K: usi clinici

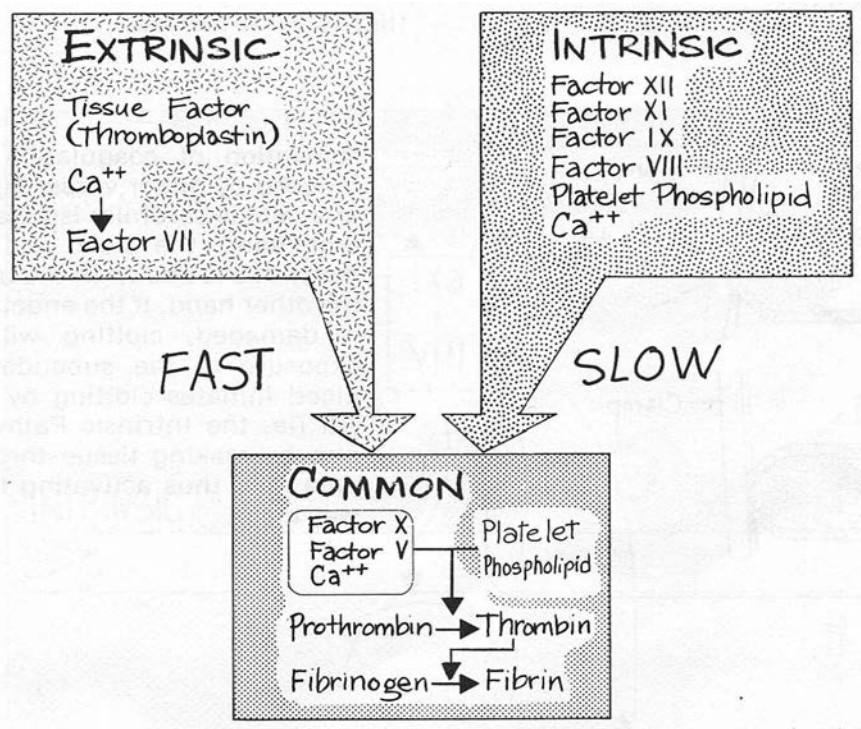
- Dopo la sintesi della 4 idrossi cumarina molti composti ad attività anticoagulante sono stati sintetizzati. Come è possibile osservare la formula di struttura dei farmaci anticoagulanti si dimostra molto simile a quella delle Vitamine K (K1 e K2) e questo può spiegare la interferenza di tali farmaci sull'azione della Vit.K. Ciò che fondamentalmente li caratterizza è la diversa emivita, dalle poche ore dell'acenocumarolo ai 5/6 giorni per il fenprocumone, che hanno dimostrato una diversa durata della loro azione una volta introdotti.
- In Italia esistono in commercio solo due preparazioni : il Coumadin (Warfarin) nella formulazione da 5 mg/cp ed il Sintrom nelle formulazioni da 4 o 1 mg/cp.

Meccanismo d'azione degli anticoagulanti orali



Gli anticoagulanti orali agiscono interferendo con la reazione di trasformazione della Vit.K da forma ossidata nella sua forma ridotta, bloccando, con un meccanismo di inibizione competitiva, l'azione dell'enzima Vit.K 2,3 epossido reduttasi, la cui funzione è indispensabile per ripristinare la Vit.K, dal suo epossido Vit.K alla Vit.K ridotta, la forma catalitica che consente la gamma-carboissilazione dei fattori Vit.K dipendente a livello dei precursori proteici. Questo conporta che venga a mancare una adeguata quantità di Vit.K in forma ridotta e come conseguenza finale si avrà una riduzione di sintesi, e quindi di presenza a livello plasmatico, di fattori Vit.K dipendenti nella loro forma gamma carbossilata attiva.

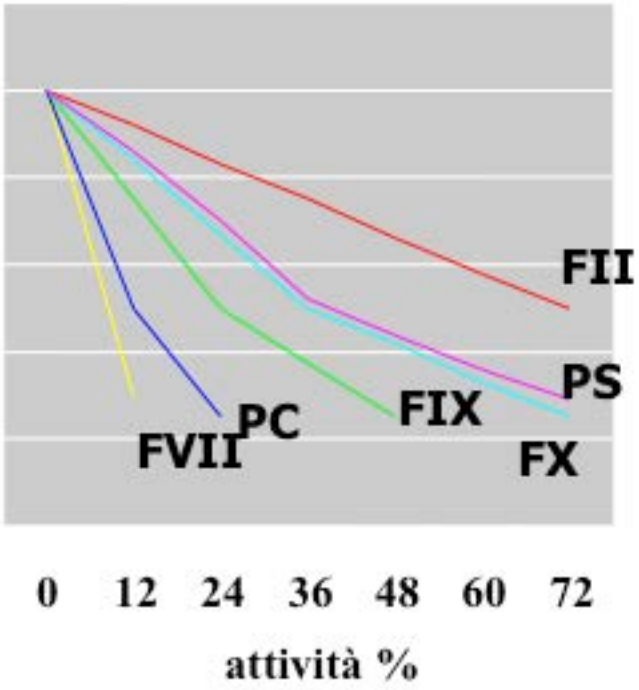
Coagulazione



I fattori Vit.K dipendenti sono carbossilati, come detto, tramite la reazione di trasformazione della Vit.K dalla sua forma ridotta a quella ossidata. Se questa carbossilazione non avviene si avrà il passaggio nel circolo di proteine incomplete, non funzionanti, in pratica si avrà una diminuzione nella sintesi di Fattori : II,VII,IX e X . Come conseguenza finale di tale situazione si viene a verificare una riduzione nella generazione di trombina, che poterà alla diminuzuine di formazione di fibrina.

Livello dei fattori emostatici vit. K dipendenti all'inizio della T.A.O.

MoakeJL, 1991



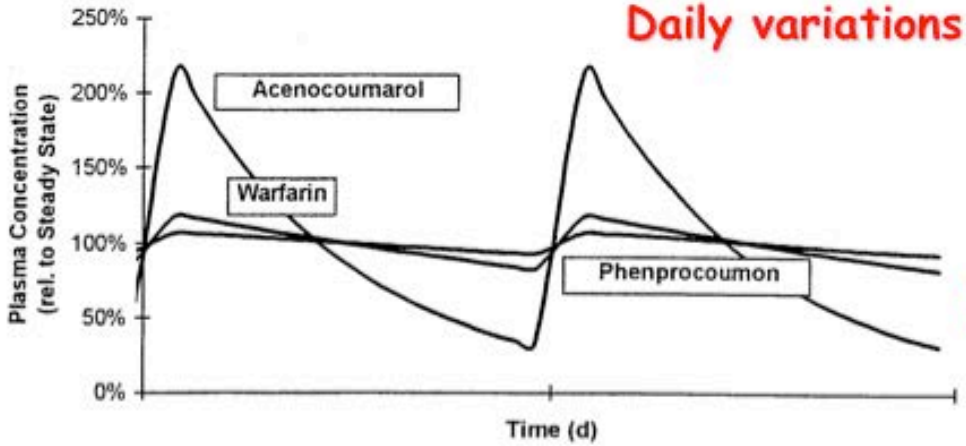
Emivita

Fattore II	42 - 72 ore
Fattore VII	4 - 6 ore
Fattore IX	21- 30 ore
Fattore X	27- 48 ore
Proteina C	9 ore
Proteina S	60 ore

Quando la sintesi dei fattori Vit.K dipendenti viene inibita o bloccata, la velocità della loro scomparsa dal plasma è direttamente proporzionale al tempo di emivita plasmatica di ciascun singolo fattore, diverso e caratteristico di ognuno di essi, come riportato nella figura.

Anticoagulanti orali: farmacocinetica

	Warfarin	Acenocumarolo
• picco plasmatico	1 - 9h	1 - 3h
• semivita	36 - 42h	12 - 18 h
• picco dell'effetto	36 - 72h	24 - 48 h
• durata dell'effetto	3 - 5 gg	1,5 - 2,5 gg



Plasma levels of oral anticoagulants (computer simulations)

Keller C, Sem Thromb Hem, 1999. (mod.)

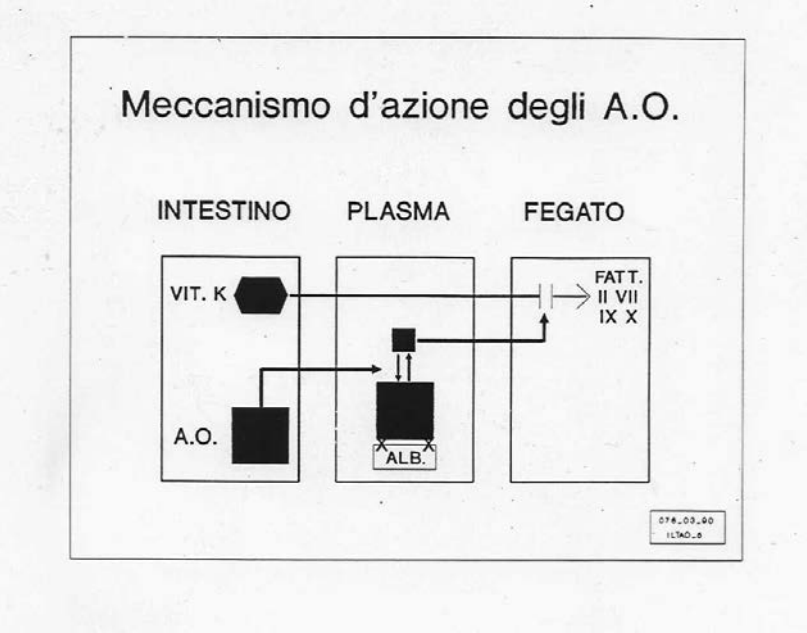
Anticoagulanti orali: farmacocinetica

- Le varie molecole dei farmaci anticoagulanti orali, dal punto di vista della loro farmacocinetica. In particolare per i farmaci anticoagulanti presenti in Italia grande differenza esiste fra Warfarin ed Acenocumarolo per quanto riguarda sia la rapidità di presenza in circolo e di picco dell'effetto, ma differenza sostanziale esiste per il tempo di semivita e la durata dell'effetto, come è riportato nella figura.
- Questo fatto potrebbe avere secondo molti esoerti, una notevole influenza sugli effetti antitrombotici dei farmaci, infatti i per i farmavci dotadi di breve emività (eliminati rapidamente), potrebbero causare delle fluttuazioni del livello di decoagulazione, che potrebbe essere clinicamente rilevante.

Anticoagulanti orali: farmacocinetica

- Questo in quanto se l'effetto del farmaco scompare "troppo" rapidamente alcuni fattori Vit.K dipendenti a rapida sintesi potrebbero vanificare l'effetto stesso degli anticoagulanti, come dimostrato nella simulazione computerizzata, che ipotizza una fluttazione circadiana(dopo singola assunzione giornaliera di anticoagulante, in paziente stabile) dell'effetto dell'acenocumarolo (farmaco a breve emivita plasmatica), molto più accentuata a differenza dell'effetto costante nell'arco della giornaata del warfarin ed ancor più del fenprocumane, farmaci a media e lunga emivita.

Anticoagulanti orali: farmacocinetica



Sia la Vit.K che gli anticoagulanti orali, introdotti per via orale, vengono assorbiti a livello intestinale, nel 95% della quantità introdotta. Gli anticoagulanti orali circolano nel plasma sotto forma di metaboli (enantiomeri) veicolati dall'albumina per il 95-98%, ma è la parte libera da legame (in equilibrio dinamico con quella legata) che produce l'effetto farmacologico.

Da ricordare che il legame fra metaboliti degli anticoagulanti orali ed albumina è un legame debole, per cui, a volte farmaci con una affinità maggiore per l'albumina, possono spiazzare gli anticoagulanti da questo legame e inaspettatamente causare un aumento in circolo di forma libera e quindi determinarne una maggiore attività, non desiderata, inibente i fattori emocoagulativi.

Anticoagulanti orali: cause di variabilità dell'effetto biologico

- **Affinità del recettore** (resistenza ereditaria)
- **Biodisponibilità vit K** (malassorbimento, diete dimagranti, erbe medicinali)
- **Sintesi fattori coagulativi vit K dipendenti** (epatopatia anche funzionale, stati ipermetabolici, gravidanza)
- **Interazioni farmacologiche**
- **Compliance del paziente**
- **Metodi di management** (usual care, self management, anticoagulation clinic)
- **Polimorfismi del Citocromo P450 -CYP2C9**

Hirsh J, 7th ACCP Consensus Conference, Chest 2005.

Anticoagulanti orali: cause di variabilità dell'effetto biologico

- Per gli anticoagulanti orali, come per una grande quantità di farmaci, l'attività farmacologica è proporzionale alla loro concentrazione a livello dei recettori specifici.
- La relazione fra concentrazione plasmatica ed effetto a livello recettoriale è molto complessa e dipende da svariati fattori, fatto questo che determina importanti implicazioni per quanto riguarda la scelta del modo di quantificare il loro effeto biologicico.

Anticoagulanti orali: cause di variabilità dell'effetto biologico

- Altri fattori che possono causare una variazione di effetto biologico sono le variazioni individuali di disponibilità di Vit.k, condizioni fisiopatologiche che influiscono sulla sintesi dei fattori Vit.K dipendenti, interferenze farmacologiche e da ultimo, ma di grande rilevanza clinica, gli effetti determinati dalla presenza o meno di polimorfismi geneticamente determinati.
- Gli anticoagulanti orali per l'interferenza nel loro effetto biologico determinato dalla presenza di polimorfismi costituisco un campo di applicazione di una recente specializzazione della genetica clinica : la farmaco genetica.

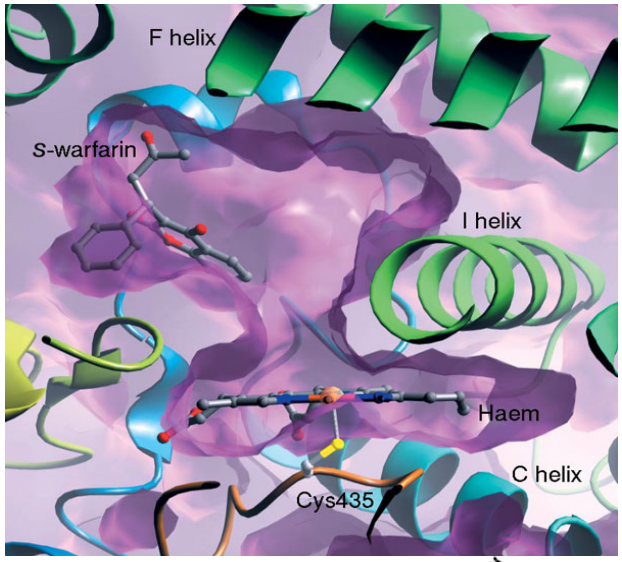
Farmacogenetica

Studio delle differenti risposte a trattamenti farmacologici, dovute alla presenza di polimorfismi genici all'interno della popolazione

- Obiettivo: predisporre una terapia farmacologica personalizzata, in relazione polimorfismi individuali.
- L'approccio "one drug fits all" dovrebbe essere oggi sostituito da terapie mirate a livello quali-quantitativo, effettuate cioè con farmaci e posologie specifiche per ogni individuo
- Ciò porterebbe sicuramente una rivoluzione nell'ambito della terapia medica con l'analisi dei profili genetici che consentirebbero di definire:

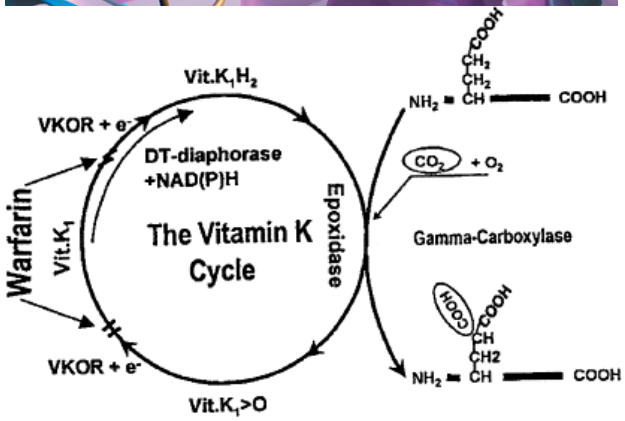
a. il rischio di sviluppo di effetti collaterali indesiderati
b. la migliore strategia terapeutica su base individuale

Enzimi deputati al metabolismo degli anticoagulanti orali



Il CYP2C9 è stato identificato come l'enzima polimorfico deputato al metabolismo degli anticoagulanti orali. La sua variabilità è associata con variazioni nella sua attività enzimatica.

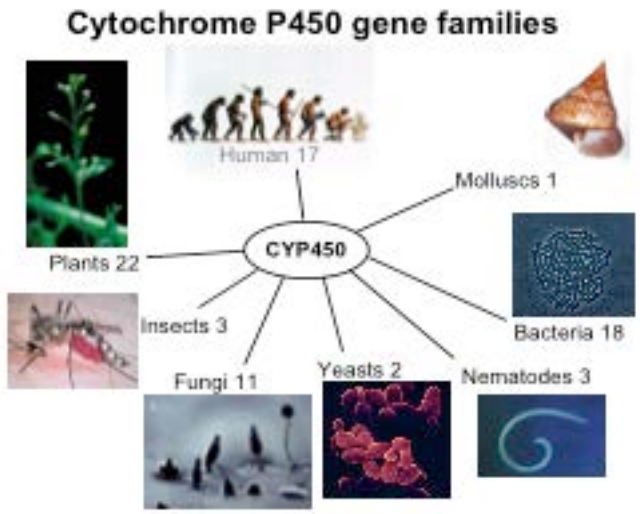
Recentemente è stato identificato il sito di legame sul CYP2C9 per il warfarin a dimostrazione dell'interazione metabolica di questo isoenzima con i farmaci anticoagulanti orali



Recenti studi, inoltre, hanno evidenziato che variazioni del gene responsabile della sintesi delle proteine emocoagulative Vitamina K-dipendenti (VKORC1) possono causare una variabilità alla risposta alla TAO

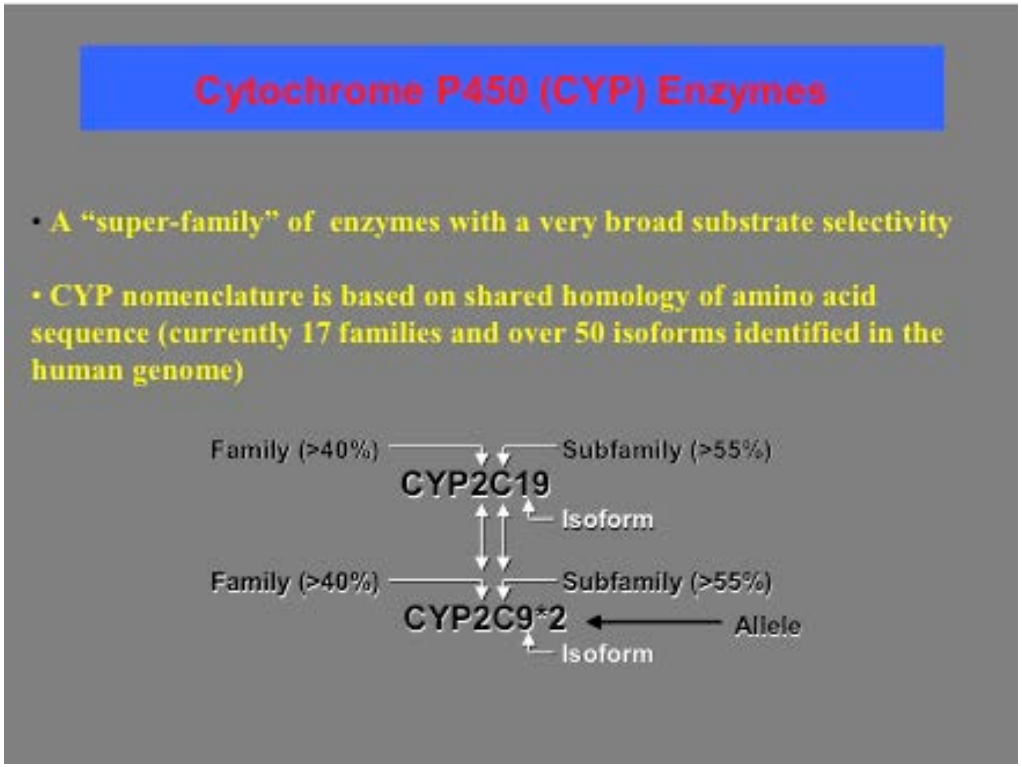
Farmacogenetica ed anticoagulanti orali

Il metabolismo dei farmaci Anticoagulanti Orali (WARFARIN E ACENOCUMAROLO) è sotto il controllo di un enzima del sistema del citocromo P450 (CYP 450 2C9)



Il Citocromo P 450 (CYP450) è un sistema di enzimi, presenti in in una larga serie dei microrganismi, piante e animali, deputati al fisiologico metabolismo di svariate sostanze (agenti chimici, farmagi, agenti tossici).
Il sistema del CYP450 è costituito da due importanti sottogruppi:
gli enzimi stereoidogenici e quelli xenobiotici .
Il gruppo degli steroidogenici non è implicato nel metabolismo dei farmaci.
Il gruppo degli xenobiotici sono coinvolti in un largo numero di funzioni metaboliche ma il loro ruolo principale è quello di metabolizzare i farmaci

Il sistema del citocromo p450 (CYP 450)



Il sistema enzimatico del CYP450 è costituito da una super famiglia suddivisa in famiglie mediante una classificazione con numeri arabi o romani (e.g., CYP3 or CYPIII).

Le sottofamiglie sono identificate con lettere maiuscole (e.g., CYP3A or CYPIIIA), secondo la sequenza degli amminoacidi codificati per i singoli isoenzimi. Il singolo gene è indicato con un numero arabo

Il polimorfismo CYP2C950 e metabolismo degli AO

Nell'uomo sono stati identificate tre variazioni alleliche del CYP2C9:

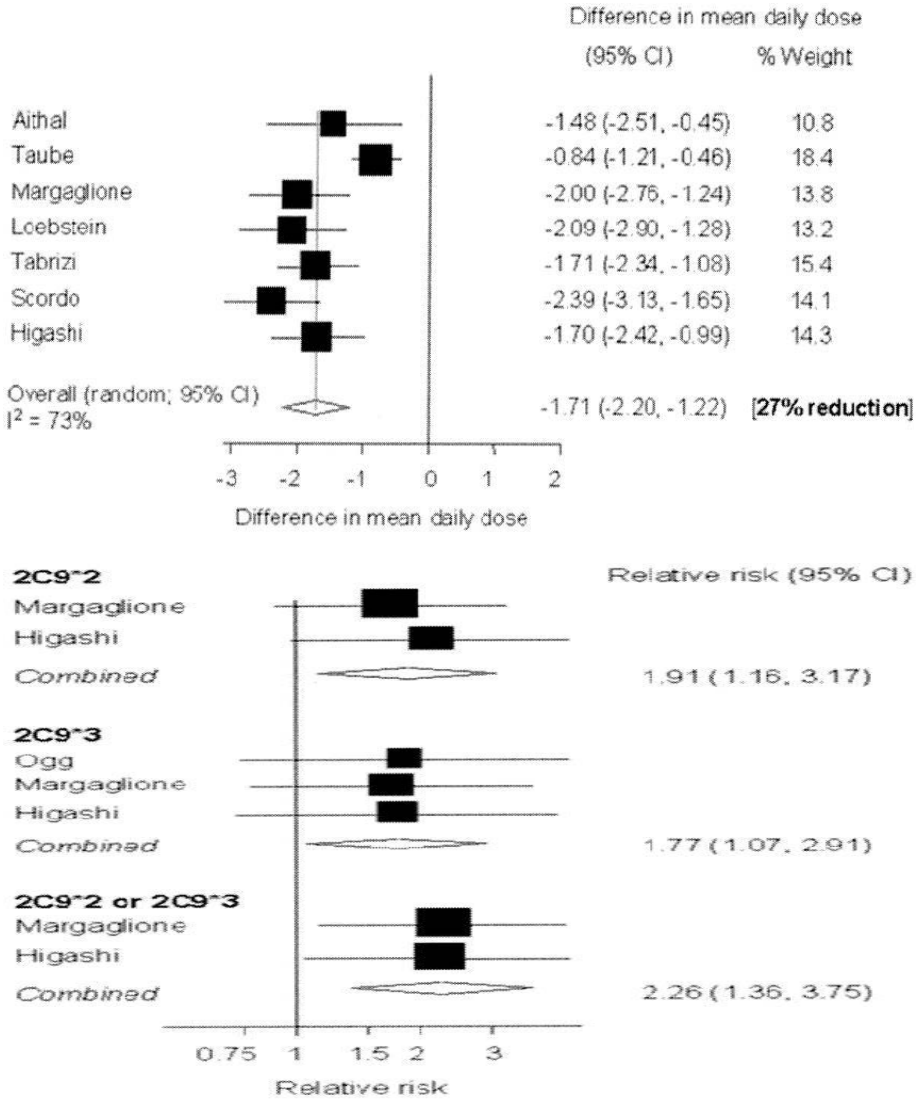
1) CYP2C9 *1 (wild type o allele di riferimento) Cys144/Leu359
2) CYP2C9 *2 Arg144/Leu359
3) CYP2C9 *3 Cys144/Ile359

Le due varianti sono note essere causa della riduzione del metabolismo del warfarin:

- CYP2C9*2 dal 30% al 50%
- CYP2C9*3 e intorno al 90%.

Circa il 25% degli europei e caucasici hanno una o entrambe le variazioni di CYP2C9*2 o CYP2C con una frequenza di of 0.1 and 0.08, rispettivamente

Il polimorfismo CYP2C950 e metabolismo degli AO



Complessivamente nei portatori di mutazione CYP2C9*2 o *3, la riduzione di anticoagulante era di 1.47 mg (1.24-1.71 mg), pari ad una riduzione rispetto alla popolazione wild tipe del 27%

Il rischio relativo di sanguinamento era per i portatori di mutazione CYP2C9*2 di 1.91 (1.16-3.17) e per quelli con CYP2C9*3 di 1.77 (1.07-2.91). Per entrambe le varianti il rischio relativo era di 2.26 (1.36-3.75)

Mutazione del gene VKOR e metabolismo degli AO

La variazione nell'introne 1173 di C con T del gene VKOR può essere associato ad una variazione nella dose degli AO.

VKORC1 Genotype *C1173T*	Acenocoumarol, mg/d (95% CI; *n*)	Phenprocoumon, mg/d (95% CI; *n*)
CC	3.2 (2.9–3.5; 55)	2.9 (2.6–3.2; 40)
CT	2.3 (2.1–2.5; 57)	2.6 (2.1–3.1; 29)
TT	1.7 (1.3–2.1; 23)	1.4 (1.1–1.7; 12)

The mean daily dose was calculated by dividing the sum of all daily doses by the number of treatment days.
DOI: 10.1371/journal.pmed.0020312.t001

I soggetti portatori dell'allele T richiedono una dose minore rispetto a quelli portatori dell'allele C (la dose media giornaliera diminuisce del 43% per gli omozigoti TT e del 22% per gli eterozigoti) (Reitsma et al, 2005)

Il polimorfismi e mutazioni geniche e metabolismo degli AO

Gli anticoagulanti orali forniscono un utile esempio della necessità di integrare informazioni del patrimonio genetico e dati non dipendenti dalla costituzione dell'individuo per stabilire la dose ottimale atta ad ottenere lo scopo terapeutico per cui vengono utilizzati. Gli studi disponibili dimostrano che :

1) esiste una stretta associazione fra il genotipo del CYP2C9 e la dose media di farmaco anticoagulante per raggiungere un effetto terapeutico. In particolare la presenza della mutazione *3 (I359L) su uno od entrambi gli alleli riduce il metabolismo degli anticoagulanti in maggior grado della presenza della mutazione *2 (R144C) .

2) fra le cause di variabilità nell'effetto dei farmaci anticoagulanti deve essere preso in considerazione il genotipo del CYP2C9 insieme ad altre considerazioni cliniche come l'età, il sesso, la superficie corporea e l'associazione di farmaci o altre sostanze metabolizzate tramite l'isoenzima CYP2C9.

3) anche la mutazione del gene VKORC1 ha un ruolo nella variabilità individuale alla risposta agli AO. I pazienti con variazione nell'introne 1173 di C con T richiedono una dose minore rispetto a quelli portatori dell'allele C.

Il polimorfismi e mutazioni geniche e metabolismo degli AO

4. la tipizzazione per il CYP2C9 può permettere di identificare i pazienti a maggior rischio che potrebbero beneficare di un regime di induzione più conservativo, maggior numero di controlli INR e più basse dosi di mantenimento.
5. la tipizzazione per il CYP2C9 può essere utile nella scelta del farmaco più adatto per il paziente che deve intraprendere una terapia antitrombotica. Pazienti con la variante genotipica 2C9*3 potrebbero utilizzare in alternativa l'aspirina.
6. non va tuttavia dimenticato che il sistema di scelta per monitorare gli effetti della terapia anticoagulante orale resta sempre il dosaggio del loro effetto biologico sul sistema emocoagulativo.

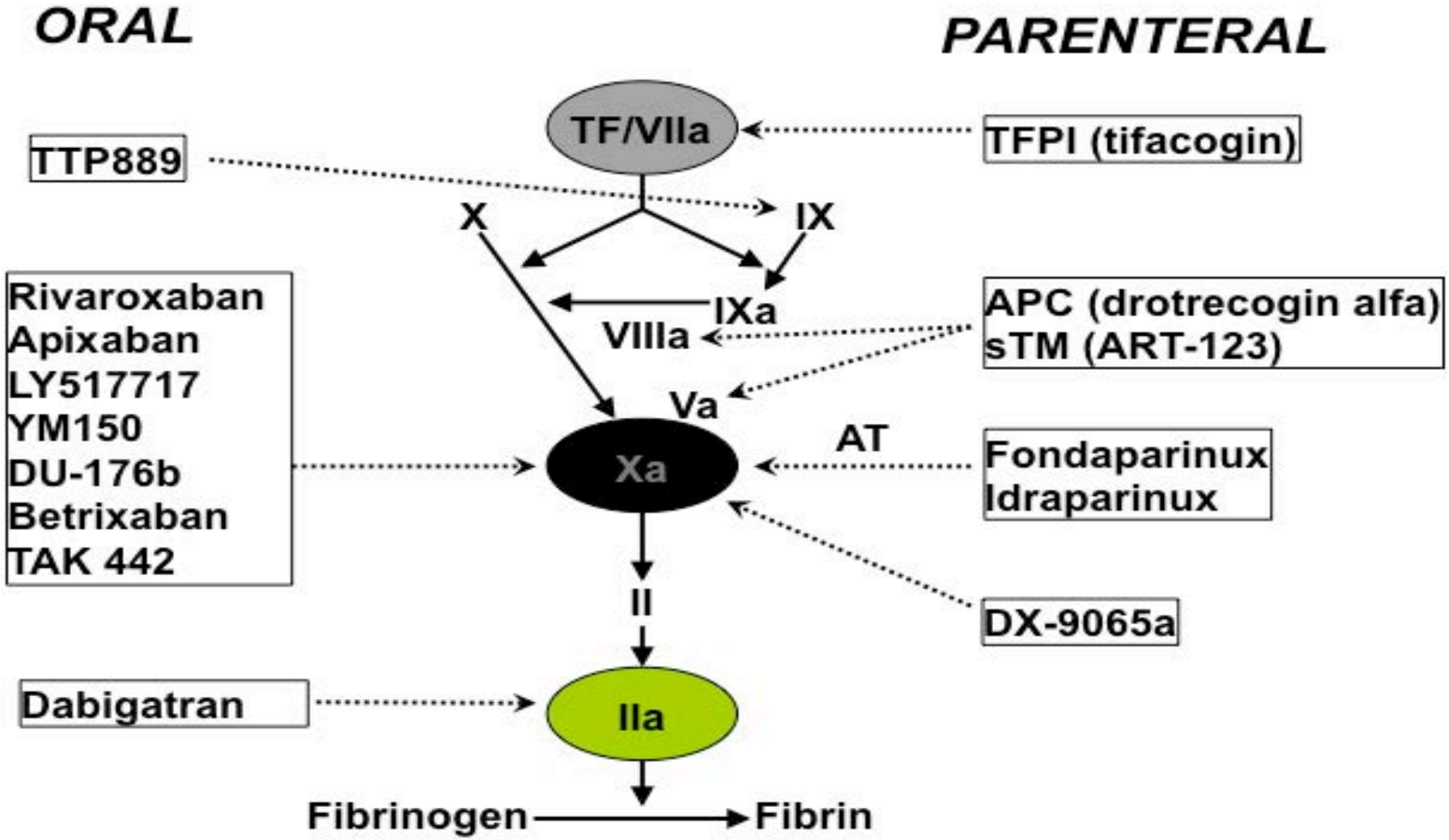
Limitations of vitamin K antagonists

- Narrow therapeutic window
- Wide variation in metabolism, with numerous food and drug interactions
- Need for regular coagulation monitoring and dose adjustment
- Slow onset/offset

Desirable qualities of a new anticoagulant

- As or more effective than current agents
- As or safer than current agents
- Oral, preferably once daily
- Fixed dosing
- Minimal food and drug interactions
- Predictable anticoagulant response (no monitoring)
- Rapid onset and offset of action
- Reversible

New Anticoagulants



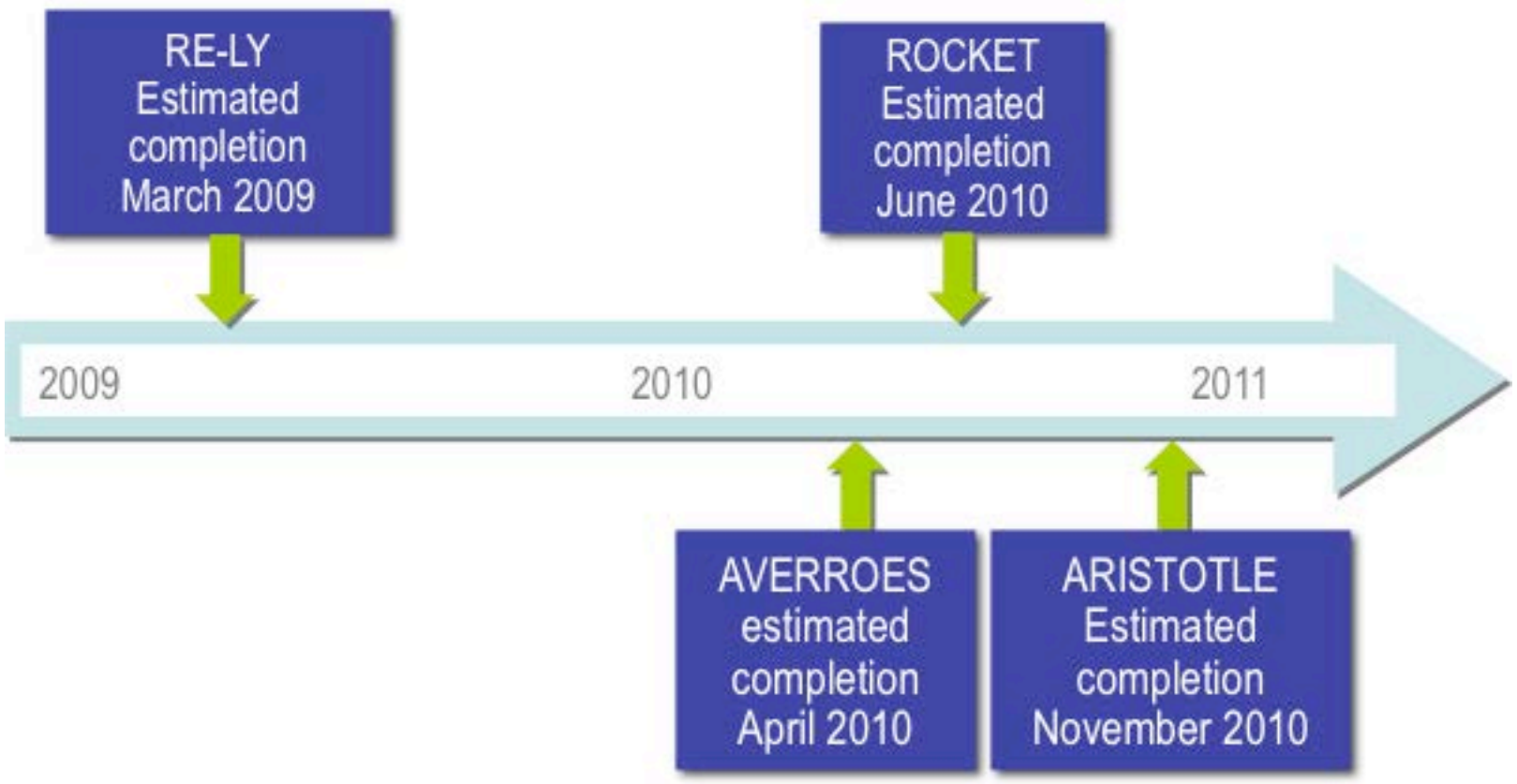
Weitz & Bates, J Thromb Haemost 2007; Garcia et al. Blood 2010; 115: 15

New Anticoagulants

There are many targets for novel anticoagulants in the coagulation pathway:

- Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) bound to Factor Xa inactivates the tissue factor (TF)–Factor VIIa complex, preventing initiation of coagulation
- Activated protein C (APC) degrades Factors Va and VIIIa, and thrombomodulin (soluble; sTM) converts thrombin (Factor IIa) from a procoagulant to a potent activator of protein C
- Fondaparinux and idraparinux indirectly inhibit Factor Xa, requiring antithrombin (AT) as a cofactor
- Direct (AT-independent) inhibitors of Factor Xa include rivaroxaban (BAY 59-7939), LY517717, YM150 and DU-176b (all orally available), and DX-9065a (intravenous)
- Oral, direct thrombin inhibitors include ximelagatran (now withdrawn) and dabigatran

Atrial Fibrillation Phase 3 Study Timelines

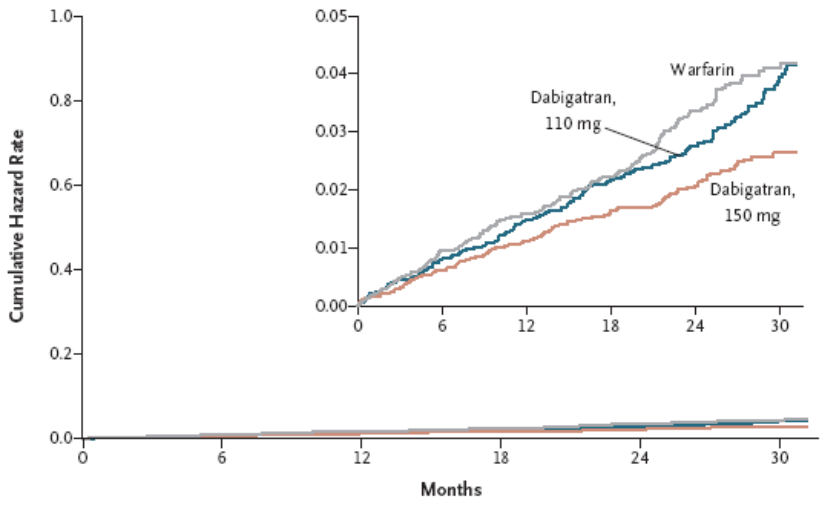


ClinicalTrials.gov. http://www.clinicaltrials.gov. Accessed February 27, 2009.

Dabigatran etexilate

- Dabigatran etexilate is an oral prodrug, converted to dabigatran in the liver
- No interaction with food
- No participation with CYP450
- Predictable anticoagulant effect
- Fixed dose
- No need for routine coagulation monitoring
- Half-life 14-17 hours
- Prevalent renal excretion (80%)

Dabigatran *vs* Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation



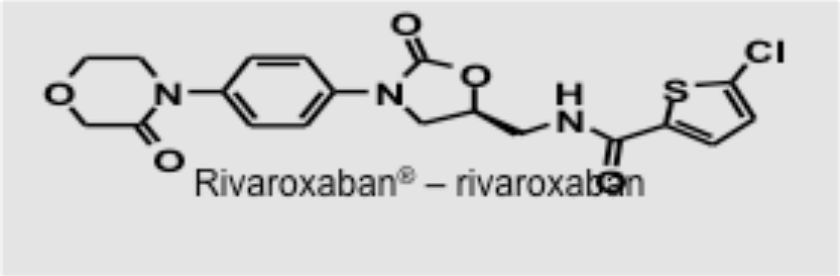
No. at Risk						
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

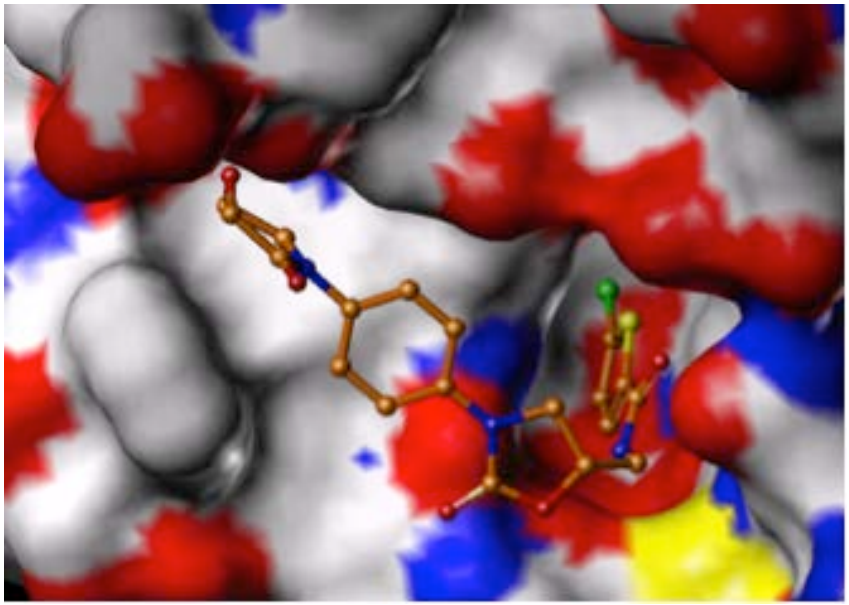
Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group.

CONCLUSIONS

In patients with atrial fibrillation, dabigatran given at a dose of 110 mg was associated with rates of stroke and systemic embolism that were similar to those associated with warfarin, as well as lower rates of major hemorrhage. Dabigatran administered at a dose of 150 mg, as compared with warfarin, was associated with lower rates of stroke and systemic embolism but similar rates of major hemorrhage. (ClinicalTrials.gov number, NCT00262600.)

Rivaroxaban: oral direct Factor Xa inhibitor





- Predictable pharmacology
- High bioavailability
- Low risk of drug–drug interactions
- Fixed dose
- No requirement for monitoring
- Half-life 4-9 hours (up to 12 hours in pts.>75 yrs.)
- Prevalent renal excretion (66%)

Perzborn *et al.* **2005; Kubitza** *et al.* **2005; 2006; 2007; Roehrig** *et al*, **2005**

Rivaroxaban: oral direct Factor Xa inhibitor

- Rivaroxaban is a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor1
- Rivaroxaban has predictable dose-proportional pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects, and showed no evidence of accumulation after multiple dosing2
- Studies in healthy subjects showed that rivaroxaban had no clinically relevant interactions with acetylsalicylic acid or naproxen.3,4 Further studies demonstrated that the pharmacology of rivaroxaban was not affected by age, gender or weight to a clinically relevant degree, suggesting that fixed dosing should be possible for all patients5,6
- The phase II development programme of rivaroxaban involved four studies of rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism (VTE) after major orthopaedic surgery7–10
- All of the doses investigated in the three double-blind studies of rivaroxaban in this indication (5–60 mg), had similar efficacy compared with the low molecular weight heparin enoxaparin8–10

Rivaroxaban: oral direct Factor Xa inhibitor

- There were dose–response relationships between rivaroxaban and major bleeding in all of the studies; however, there were no significant differences in the observed incidence of major bleeding between rivaroxaban and enoxaparin in any study8–10
- These findings suggest that rivaroxaban has a wide therapeutic window
- When efficacy and safety were considered together, rivaroxaban 10 mg once daily (od) was selected for further investigation in the RECORD programme10

1. Perzborn E et al. J Thromb Haemost 2005;3:514–521.
2. Kubitza D et al. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:873–880.
3. Kubitza D et al. J Clin Pharmacol 2006;46:981–990.
4. Kubitza D et al. Br J Clin Pharmacol 2007;63:469–476.

Rivaroxaban: oral direct Factor Xa inhibitor

6. Kubitza D et al. J Clin Pharmacol 2007;47:218–226.
7. Kubitza D et al. Blood 2006;108:Abstract 905.
8. Eriksson BI et al. Thromb Res 2007;doi:10.1016/j.thromres.2006.12.025.
9. Eriksson BI et al. J Thromb Haemost 2006;4:121–128.
10. Turpie AG et al. J Thromb Haemost 2005;3:2479–2486.
11. Eriksson BI et al. Circulation 2006;114:2374–2381.

Rivaroxaban *vs* Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

ABSTRACT

BACKGROUND

The use of warfarin reduces the rate of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation but requires frequent monitoring and dose adjustment. Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, may provide more consistent and predictable anticoagulation than warfarin.

METHODS

In a double-blind trial, we randomly assigned 14,264 patients with nonvalvular atrial fibrillation who were at increased risk for stroke to receive either rivaroxaban (at a daily dose of 20 mg) or dose-adjusted warfarin. The per-protocol, as-treated primary analysis was designed to determine whether rivaroxaban was noninferior to warfarin for the primary end point of stroke or systemic embolism.

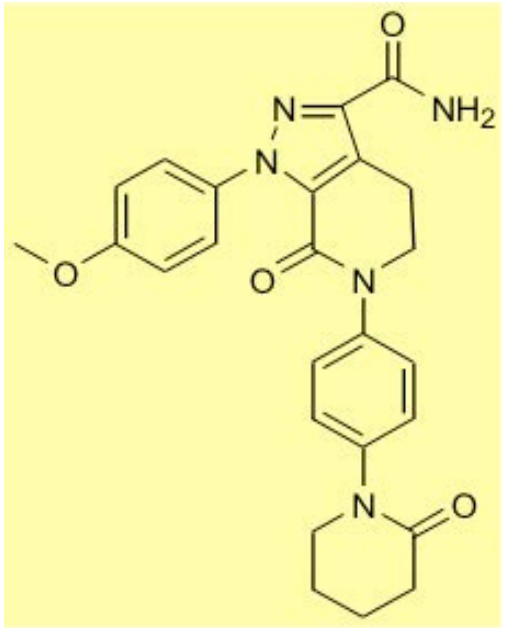
RESULTS

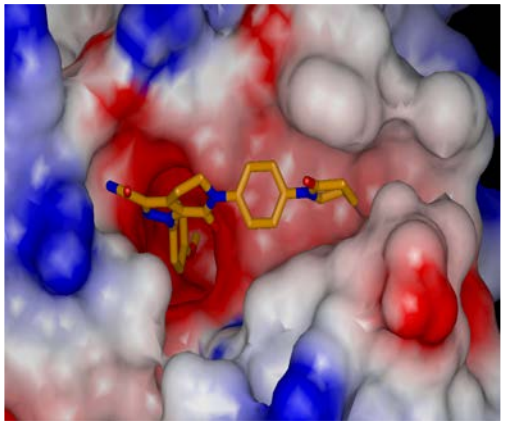
In the primary analysis, the primary end point occurred in 188 patients in the rivaroxaban group (1.7% per year) and in 241 in the warfarin group (2.2% per year) (hazard ratio in the rivaroxaban group, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.66 to 0.96; $P<0.001$ for noninferiority). In the intention-to-treat analysis, the primary end point occurred in 269 patients in the rivaroxaban group (2.1% per year) and in 306 patients in the warfarin group (2.4% per year) (hazard ratio, 0.88; 95% CI, 0.74 to 1.03; $P<0.001$ for noninferiority; $P=0.12$ for superiority). Major and nonmajor clinically relevant bleeding occurred in 1475 patients in the rivaroxaban group (14.9% per year) and in 1449 in the warfarin group (14.5% per year) (hazard ratio, 1.03; 95% CI, 0.96 to 1.11; $P=0.44$), with significant reductions in intracranial hemorrhage (0.5% vs. 0.7%, $P=0.02$) and fatal bleeding (0.2% vs. 0.5%, $P=0.003$) in the rivaroxaban group.

CONCLUSIONS

In patients with atrial fibrillation, rivaroxaban was noninferior to warfarin for the prevention of stroke or systemic embolism. There was no significant between-group difference in the risk of major bleeding, although intracranial and fatal bleeding occurred less frequently in the rivaroxaban group. (Funded by Johnson & Johnson and Bayer; ROCKET AF ClinicalTrials.gov number, NCT00403767.)

Apixaban





- Oral, direct, selective factor Xa inhibitor
- Produces concentration-dependent anticoagulation
- No formation of reactive intermediates
- No organ toxicity or LFT abnormalities in chronic toxicology studies
- Low likelihood of drug interactions or QTc prolongation
- Good oral bioavailability
- No food effect
- Balanced elimination (~25% renal)
- Half-life ~12 hrs

Rivaroxaban *vs* Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

ABSTRACT

BACKGROUND

Vitamin K antagonists are highly effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation but have several limitations. Apixaban is a novel oral direct factor Xa inhibitor that has been shown to reduce the risk of stroke in a similar population in comparison with aspirin.

METHODS

In this randomized, double-blind trial, we compared apixaban (at a dose of 5 mg twice daily) with warfarin (target international normalized ratio, 2.0 to 3.0) in 18,201 patients with atrial fibrillation and at least one additional risk factor for stroke. The primary outcome was ischemic or hemorrhagic stroke or systemic embolism. The trial was designed to test for noninferiority, with key secondary objectives of testing for superiority with respect to the primary outcome and to the rates of major bleeding and death from any cause.

RESULTS

The median duration of follow-up was 1.8 years. The rate of the primary outcome was 1.27% per year in the apixaban group, as compared with 1.60% per year in the warfarin group (hazard ratio with apixaban, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.66 to 0.95; P<0.001 for noninferiority; P=0.01 for superiority). The rate of major bleeding was 2.13% per year in the apixaban group, as compared with 3.09% per year in the warfarin group (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 to 0.80; P<0.001), and the rates of death from any cause were 3.52% and 3.94%, respectively (hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.99; P=0.047). The rate of hemorrhagic stroke was 0.24% per year in the apixaban group, as compared with 0.47% per year in the warfarin group (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.35 to 0.75; P<0.001), and the rate of ischemic or uncertain type of stroke was 0.97% per year in the apixaban group and 1.05% per year in the warfarin group (hazard ratio, 0.92; 95% CI, 0.74 to 1.13; P=0.42).

CONCLUSIONS

In patients with atrial fibrillation, apixaban was superior to warfarin in preventing stroke or systemic embolism, caused less bleeding, and resulted in lower mortality. (Funded by Bristol-Myers Squibb and Pfizer; ARISTOTLE ClinicalTrials.gov number, NCT00412984.)

Metodologia da adottare di fronte alle Nuove TAT

- Conoscere gli aspetti positivi delle TAT
- Confutare la "banalizzazione" del trattamento
- Non confondere la "semplificazione" (per il controllo di laboratorio) con la non opportunità/necessità di controlli clinici e laboratoristici (periodicità 4-6 mesi)
- Prepararsi per un loro uso appropriato e qualitativamente ottimale (impiegando strumenti informatici aggiornati)
- Osservare e registrare prospetticamente gli eventi (emorragie, trombosi, reazioni avverse)

Le nuove terapie antitrombotiche

- Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim)
- Rivaroxaban (Xarelto, Bayer AG)
- Apixaban (Eliquis, Pfizer, BMS)
- Non inferiori o superiori agli anti-vitamina K nella prevenzione dell'ictus cardioembolico nella FA senza aumentare il rischio di sanguinamento.
- Dal 3 novembre 2010 Dabigatran è disponibile in Canada, USA, Australia, Nuova Zelanda, Giappone ed altri paesi per la prevenzione dell'ictus nella FA.
- In Inghilterra Dabigatran è stato approvato per l'impiego in paz.con FA, ma non ancora distribuito a carico del SSN
- Nell'aprile 2011 è stato approvato per questa indicazione dall'EMA (European Medicines Agency)
- Rivaroxaban è attualmente in valutazione presso FDA ed EMEA
- Apixaban sottoporrà richiesta presso FDA in queste settimane

Metodologia da adottare di fronte alle Nuove TAT

- Conoscere gli aspetti positivi delle "nuove" TAT
- Confutare la "banalizzazione" del trattamento
- Non confondere la "semplificazione" (per il controllo di laboratorio) con la opportunità/necessità di controlli clinici e laboratoristici (periodicità 4-6 mesi)
- Prepararsi per un loro uso appropriato e qualitativamente ottimale (impiegando strumenti informatici aggiornati)
- Osservare e registrare prospetticamente gli eventi (emorragie, trombosi, reazioni avverse)

FARMACOVIGILANZA indipendente

(collaborazione AIFA CENTRI TROMBOSI ACCREDITATI da FCSA)

New Oral Anticoagulants

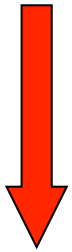
Table 2 Potential advantages and disadvantages of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors

Advantages	Disadvantages
Immediate onset of action potentially eliminates need for initially treating thrombosis or 'bridging' patients at high risk of thrombosis with a parenteral anticoagulant	Renal elimination contraindicates use or necessitates dose reduction in patients with kidney dysfunction
Absence of food interactions, relatively wide therapeutic index, limited hepatic metabolism and few drug interactions enables fixed dosing in adults without need for laboratory monitoring	Limited availability of assays for measuring drug levels and absence of validated monitoring strategies prevent dose titration or determination of failure of therapy vs. poor compliance
Greater convenience for patients and providers with potential for greater use than vitamin K-antagonists, particularly in atrial fibrillation	Potential for overuse (e.g. long term treatment of VTE patients at low recurrence risk)
May be more cost-effective than vitamin K-antagonists (no routine monitoring, fewer serious adverse events requiring hospitalization)	High acquisition cost of drug in comparison to vitamin K-antagonists
	Short half-life leads to rapid decline in anticoagulant/antithrombotic effect if doses are missed affecting efficacy
	No specific antidote in case of major bleeding

Generalization of data: from trials to "real world"

In AF trials

1. Mean age: 71 (re-ly), 73 (rocket-af), 70 years (aristotele)
2. Chads 2 score: 2.1 (re-ly), 3.4 (rocket-af), 2.1 (aristotele)
3. Exclusion criteria: creatinine clearance less than 30 ml/min, liver disease, cancer.
4. Dypepsia, age, compliance



CAN WE GENERALIZE TO ALL PATIENT POPULATION? ARE New OAC = "THE IDEAL ANTIGOAGULANTS"?

Desirable qualities of a new anticoagulant

- As or more effective than current agents
- As or safer than current agents
- Oral, preferably once daily
- Fixed dosing
- Minimal food and drug interactions
- Predictable anticoagulant response (no monitoring)
- Rapid onset and offset of action
- Reversible

Main pharmacological characteristics of selected new oral anticoagulants

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Direct thrombin inhibitor	Direct Factor Xa inhibitor	Direct Factor Xa inhibitor	Direct Factor Xa inhibitor
T_{max}(hr)	1.5	2-4	1.5-3.5	1.5
Half-life (hr)	14-17	7-11	8-15	6-11
Bioavailability (%)	6.5	80-100	34-88	~50
Renal Excretion (%)	~80	66	25	41
Dosage	bid	od	bid	od

Bid= twice daily; od= once daily; Tmax= time to peak plasma concentration

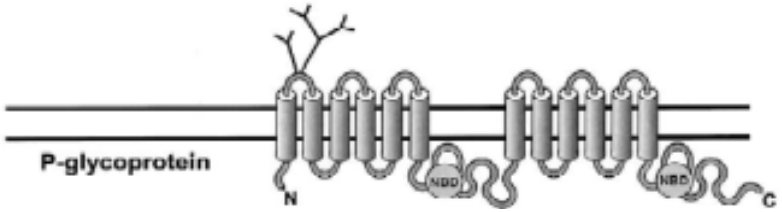
T. Mavrakanas, H. Bounameaux Pharmacology & Therapeutics 2011

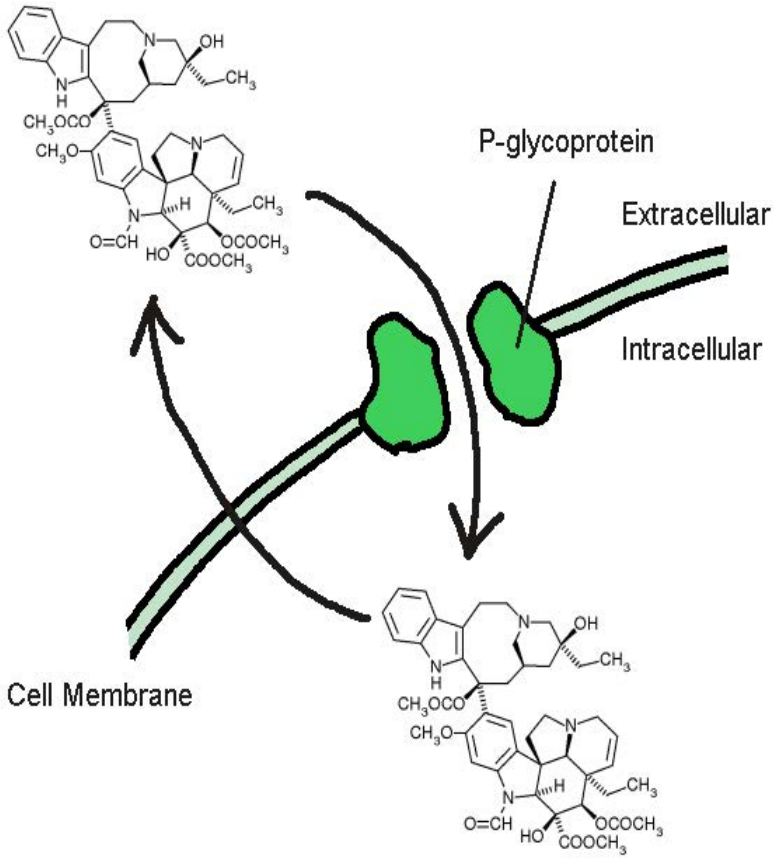
Desirable qualities of a new anticoagulant

- As or more effective than current agents
- As or safer than current agents
- Oral, preferably once daily
- Fixed dosing
- **Minimal food and drug interactions**
- Predictable anticoagulant response (no monitoring)
- Rapid onset and offset of action
- Reversible

P-glycoprotein

E' una glicoproteina transmembrana. Regola l'assorbimento dei farmaci limitandolo. Alcuni farmaci possono inibirla e quindi l'assorbimento di altri farmaci può aumentare.





Should we expects significant drug interactions?

	Dabigatran	Rivaroxaban, edoxaban, apixaban
P-glycoprotein inhibitors (amiodarone, phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	Yes	Yes
P-glycoprotein inducers (dexamethasone, rifampicin, St. John's Wort)	Yes	Yes
CYP3A4 inhibitors (phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, erythromycin, telithromycin, nefazodone, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	No	Yes
CYP3A4 inducers (carbamazepine, efavirenz, nevirapine, phenytoin, phenobarbitone, rifabutin, rifapentine, rifampicin, St. John's Wort, alcohol, eucalyptol)	No	Yes
NSAIDS (aspirin, naproxen, diclofenac)	Yes	Yes
Antiplatelet agents (clopidogrel)	Yes	Yes

Interactions should be properly evaluated. Whenever a concomitant therapy is ongoing with a drug likely to interfere with NAO, a lab control should be performed

Desirable qualities of a new anticoagulant

- As or more effective than current agents
- As or safer than current agents
- Oral, preferably once daily
- Fixed dosing
- Minimal food and drug interactions
- Predictable anticoagulant response (**no monitoring**)
- Rapid onset and offset of action
- Reversible

E’ mai indicato un controllo di laboratorio?

Normalmente no, come hanno dimostrato gli studi clinici di fase III, ma in certe condizioni può essere utile.

MA NECESSARIO QUANDO

- Pazienti che arrivano in PS con eventi avversi (trombosi o emorragie)
- Immediato e urgente reverse dell’anticoagulazione (chirurgia
- o procedure invasive urgenti)
- Insufficienza renale (acuta)
- Insufficienza epatica
- Sospetta interazione con altri farmaci

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Fisiopatologia della coagulazione

Lezione 3

Principi generali delle terapie antiaggreganti

Farmaci antiaggreganti

- I farmaci antiaggreganti piastrinici sono molecole di origine ed azione diversa, i cui effetti in profilassi e in terapia sono particolarmente rilevanti nella prevenzione e nel trattamento della trombosi arteriosa, patologia in cui le piastrine hanno un ruolo fondamentale nella formazione del trombo.
- I farmaci antiaggreganti inibiscono la funzionalità piastrinica, in particolare la fase di attivazione e conseguentemente l'aggregazione, con meccanismi differenti in relazione al tipo di molecola.
- In base al loro meccanismo di azione, possono essere classificati in quattro diversi gruppi, come sotto descritto.

Farmaci antiaggreganti

- Molecole di origine ed azione diversa, efficaci nella prevenzione e nel trattamento della trombosi arteriosa,
- Inibiscono la funzionalità piastrinica, in particolare la fase di attivazione e conseguentemente l'aggregazione, con meccanismi differenti in relazione al tipo di molecola.
- In base al loro meccanismo di azione, possono essere classificati in quattro diversi gruppi

I Gruppo

- Il primo gruppo comprende i farmaci antiaggreganti che antagonizzano i recettori dell'adenosin-difosfato (ADP), come i composti tienopiridininci quali ticlopidina e clopidogrel.
- Questi raggiungono la loro massima attività dopo 3-5 giorni dall'inizio della somministrazione ed hanno un effetto antiaggregante prolungato (7-10 giorni) dovuto alla loro lunga emivita.
- Nuovi antagonisti dei recettori dell' ADP comprendono il prasugrel (un tienopiridinico) ed il cangrelor, che vengono somministrati rispettivamente per os e per via endovenosa.

I Gruppo

- Come il clopidogrel, il prasugrel è un pro-farmaco che deve essere convertito a livello epatico e che richiede una dose da carico per accelerare l'onset dell'inibizione piastrinica.
- Il cangrelor, subito dopo somministrazione parenterale, produce l' inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-dipendente, in misura direttamente proporzionale alla dose: la sua emivita è di 3-5 minuti ed il ripristino della funzionalità piastrinica compare entro 60 minuti dalla fine della terapia.

I Gruppo

- Farmaci antiaggreganti che antagonizzano i recettori dell'adenosin-difosfato (ADP), come i composti tienopiridininci quali ticlopidina e clopidogrel. Questi raggiungono la loro massima attività dopo 3-5 giorni dall'inizio della somministrazione ed hanno un effetto antiaggregante prolungato (7-10 giorni) dovuto alla loro lunga emivita.
- Nuovi antagonisti dei recettori dell'ADP comprendono il prasugrel (un tienopiridinico) ed il cangrelor, che vengono somministrati rispettivamente per os e per via endovenosa.

II Guppo

Il secondo gruppo comprende agenti in grado di antagonizzare i recettori della glicoproteina IIb/IIIa (GP IIb/IIIa): eptifibatide, abciximab e tirofiban. Possono essere somministrati solo per via endovenosa, hanno un'azione più efficace, ma più breve (24 ore).

- Agenti antagonisti dei recettori della glicoproteina IIb/IIIa (GP IIb/IIIa): eptifibatide, abciximab e tirofiban
- Somministrazione solo endovenosa
- Azione più efficace, ma più breve (24 ore)

III Gruppo

Il terzo gruppo comprende agenti in grado di aumentare i livelli di cAMP (adenosina monofosfato ciclica). L'agente meglio conosciuto è il dipiridamolo (moderata azione antiaggregante della durata approssimativa di 24 ore). Altri agenti sono le prostaglandine I-2 epoprostenolo ed il suo analogo iloprost, entrambi somministrati per via endovenosa e con breve durata d'azione antiaggregante (<3 ore)

III Gruppo

- Agenti in grado di aumentare i livelli di cAMP (adenosina monofosfato ciclica).
- Il dipiridamolo è l'agente più conosciuto (moderata azione antiaggregante della durata approssimativa di 24 ore).
- Altri agenti sono le prostaglandine I-2 epoprostenolo ed il suo analogo iloprost, entrambi somministrati per via endovenosa e con breve durata d'azione antiaggregante (<3 ore).
- A volte associato vantaggiosamente in terapia con acido acetil salicilico, specie nei trattamenti post ictus.

IV Gruppo

Il quarto gruppo comprende gli inibitori dell'enzima ciclossigenasi 1 (COX-1). I più noti sono l'acido acetilsalicilico (ASA) ed i farmaci antiinfiammatori non steroidei (NSAIDs). In questo gruppo l'ASA è il più studiato ed inibisce l'aggregazione attraverso il blocco irreversibile della COX-1; pertanto la sua azione ha durata pari alla durata delle piastrine (7-10gg). I NSAIDs determinano un'inibizione piastrinica variabile a seconda del tipo di molecola, con meccanismo simile a quello dell'ASA, con la differenza che l'inibizione della COX-1 è reversibile. Per questo motivo, una volta eliminato il farmaco, viene ripristinata la normale funzionalita' piastrinica. E' anche importante sottolineare che gli inibitori della COX-2 bloccano la produzione della prostaciclina vasale (che ha effetto vasodilatatore e di inibizione dell'aggregazione piastrinica), ma non bloccano la produzione di trombossano (che promuove l'aggregazione piastrinica); quindi gli inibitori della COX-2 non hanno effetto antiaggregante, anzi possono contribuire ad aumentare il rischio protrombotico.

IV Gruppo

- Comprende gli inibitori dell'enzima ciclossigenasi 1 (COX-1). I più noti sono l'acido acetilsalicilico (ASA) ed i farmaci antiinfiammatori non steroidei (NSAIDs).
- l'ASA è il più studiato ed inibisce l'aggregazione attraverso il blocco irreversibile della COX-1; pertanto la sua azione ha durata pari alla durata delle piastrine (7-10gg).
- I NSAIDs determinano un'inibizione piastrinica variabile a seconda del tipo di molecola, con meccanismo simile a quello dell'ASA, con la differenza che l'inibizione della COX-1 è reversibile.

Antiaggreganti (I)

- La seguente tabella riassume le caratteristiche dei principali agenti antiaggreganti in uso e riporta il tipo di effetto inibitorio (reversibile o irreversibile) dei farmaci antiaggreganti somministrati per via orale o parenterale sulla funzionalità piastrinica ed il tempo di sospensione richiesto prima di eventuali procedure chirurgiche

Antiaggreganti (I)

Drug	Mechanism of action	Time to maximum level	Elimination half life	Notes
Aspirin	Irreversible inhibition of COX-1, 2	30-40 min	15-30 min	Effect appears within 1h and persist for at least 4 days after stopping
Clopidogrel	Irreversible inhibition of P2Y12	1hr; 3-7d for max effect	8hs	Effect lasts up to 10 days
Ticlopidine	Irreversible inhibition of P2Y12	1-3hs	24-36 hs	Effect lasts for 5-7d

Antiaggreganti (II)

Drug	Mechanism of action	Time to maximum level	Elimination half life	Notes
Prasugrel	Irreversible inhibition of P2Y12	30 min	7hs	Effect lasts for 5-7d
Ticagrelor	Reversible inhibition of P2Y12	1.5hs	7 hs	Residual effect decreased to 30% after 2-5 days
Cangrelor	Reversible inhibition of P2Y12	Seconds with IV administration	2-5 min	Normal platelet function returns by 60 min after infusion is stopped
Tirofiban	Reversible inhibition GIIB-IIIA	Seconds with IV administration	2h	Normal platelet function returns by 4h after infusion is stopped

“Recovery” piastrinico

E’ importante ricordare che per avere un’emostasi efficace è necessario che almeno il 20% delle PLT circolanti abbiano una funzionalità normale.

I tempi per ripristinare l’emostasi dalla sospensione della terapia antiaggregante sono:

- 3-5 giorni per ASA
- 5-7 giorni per clopidogrel
- 7 giorni per prasugrel
- 48-60 h per abciximab
- 2-4 h per tirofiban e eptifibatide
- 7-10 giorni per ticlopidina

Indicazioni cliniche
CONDIZIONI CARDIOLOGICHE

- Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento dell'ST (STEMI)
- IMA senza sopraslivellamento dell'ST (NSTEMI)
- Angina stabile
- Angina instabile
- Angioplastica coronarica percutanea con stent
- Fibrillazione atriale (in pazienti che hanno meno di 65 anni senza altri fattori di rischio associati. CHADS 0-1)
- Pazienti da sottoporre a chirurgia cardiaca
- In alcuni pazienti con patologia valvolare

Indicazioni cliniche
CONDIZIONI NEUROLOGICHE

- Stroke in fase acuta
- Prevenzione secondaria dello stroke in pazienti nei quali è stata esclusa l'eziologia cardioembolica

Indicazioni cliniche
ALTRE CONDIZIONI

- Pazienti portatori di protesi valvolari biologiche (dopo circa 3 mesi di terapia anticoagulante dicumarolica)
- Ateromasia carotidea
- Endoarterectomia carotidea
- Pazienti con anticorpi antifosfolipidi (con o senza associazione alla terapia dicumarolica)
- Arteriopatia periferica con o senza claudicatio intermittens
- Prevenzione primaria in pazienti con rischio cardiovascolare
- Trombocitemia essenziale

Effetti indesiderati dei FANS

Il blocco non selettivo delle cicloossigenasi può alterare molti effetti mediati dai vari prodotti della trasformazione dell'acido arachidonico:

- mancata produzione di prostaglandine (PGE) gastroprotettive ⇒ danni gastrointestinali
- eccesso di prodotti del metabolismo via lipoossigenasi, come leucotrieni ad azione broncocostrittiva ⇒ induzione di crisi asmatiche in soggetti predisposti

Effetti indesiderati dei FANS

Il blocco non selettivo delle cicloossigenasi (irreversibile per l'acido acetilsalicilico) comporta alterazioni di molti effetti mediati dai vari prodotti della trasformazione dell'acido arachidonico.

Per esempio, vi sono gli effetti indesiderati dovuti a mancanza di produzione di prostaglandine (PGE) gastroprotettive (danni gastrointestinali).Oppure, per l'eccesso di prodotti del metabolismo via lipoossigenasi, come leucotrieni ad azione broncocostrittiva (induzione di crisi asmatiche in soggetti predisposti).

Effetti indesiderati delle TIENOPIRIDINE

Tra gli effetti indesiderati delle tienopiridine (ticlopidina e clopidogrel) sono stati riportati casi di porpora trombocitopenica anche molto gravi e pancitopenie (soprattutto da ticlopidina). Per tali motivi, soprattutto nel caso dell'inizio di una terapia con ticlopidina, si raccomanda il controllo dell'emocromo ogni due settimane per i primi due mesi di trattamento. Il clopidogrel è generalmente preferibile rispetto alla ticlopidina per un miglior profilo di sicurezza

- Casi di porpora trombocitopenica anche molto gravi e grave leucopenia (1% circa)
- E' raccomandato il controllo dell'emocromo ogni due settimane per i primi due mesi di trattamento
- Pancitopenie (soprattutto da ticlopidina)

Rischio emorragico GI

Table 2: Individual and combined effects of the study drugs on the risk of gastrointestinal bleeding

Drug use	No. (%) of cases *n* = 4 028	No. (%) of controls *n* = 40 171	Rate ratio (95% confidence interval) Crude	Adjusted*
Individual				
None†	2 124 (52.7)	28 264 (70.4)	1.00†	1.00†
Warfarin	281 (7.0)	1 130 (2.8)	2.64 (2.31-3.03)	1.94 (1.61-2.34)
Clopidogrel	160 (4.0)	532 (1.3)	3.16 (2.63-3.79)	1.67 (1.27-2.20)
ASA	1 122 (27.9)	7 350 (18.3)	1.85 (1.71-2.00)	1.39 (1.26-1.53)
NSAID‡	678 (16.8)	3 707 (9.2)	2.02 (1.84-2.21)	1.78 (1.61-1.97)
COX-2 inhibitor	129 (3.2)	630 (1.6)	2.12 (1.74-2.58)	1.64 (1.31-2.06)
Combination			Adjusted interaction term§	Adjusted effect for drug combination¶
None†	2 124 (52.7)	28 264 (70.4)	1.00†	1.00†
Warfarin + ASA	48 (1.2)	82 (0.2)	2.23 (1.46-3.41)	6.48 (4.25-9.87)
Warfarin + NSAID‡	30 (0.7)	53 (0.1)	1.33 (0.78-2.25)	4.79 (2.79-8.21)
Warfarin + COX-2 inhibitor	6 (0.2)	9 (0.0)	1.37 (0.44-4.30)	4.62 (1.48-14.43)
Clopidogrel + ASA	73 (1.8)	133 (0.3)	1.75 (1.17-2.64)	3.90 (2.78-5.47)
Clopidogrel + NSAID‡	22 (0.6)	43 (0.1)	1.04 (0.56-1.93)	2.90 (1.58-5.35)
Clopidogrel + COX-2 inhibitor	9 (0.2)	19 (0.1)	0.98 (0.40-2.44)	2.60 (1.09-6.23)

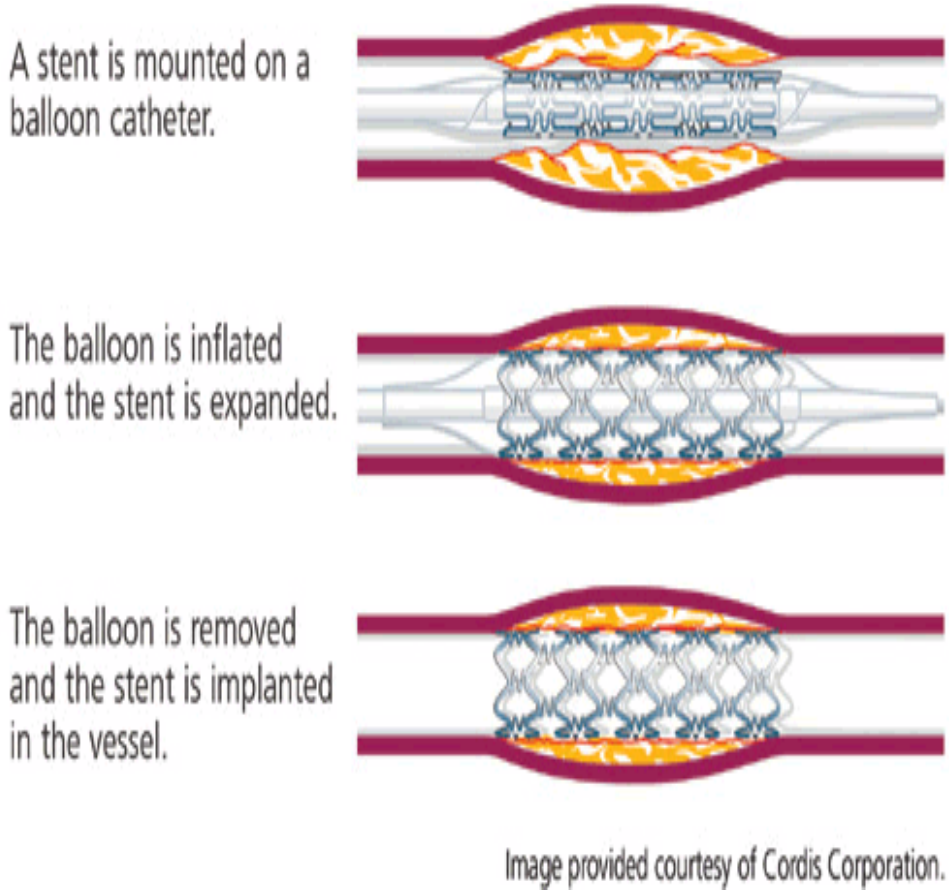
Joseph A, CMAJ 2007

Rischio emorragico GI

- Accanto al vantaggio, espresso in termini di prevenzione cardiovascolare, dei trattamenti antiaggreganti, emerge il rischio emorragico ad essi associato, che risulta variabile in relazione al tipo di molecola ed all'uso singolo o in associazione, come evidenziato nella tabella
- Nella tabella è riportato il Rischio emorragico gastrointestinale valutato per la singola molecola ed in combinazione (*RR corretto per sesso, età, fumo e BMI)

Le dimensioni del problema

USA, Europe: PCI>1.000.000/anno, di cui 85% posizionamento di stent



STENT METALLICO
bare metal stent (BMS)

STENT MEDICATO
drug eluting stent (DES)

Roger VL et al, Circulation 2012; Moschovitis A et al Eurointervention 2010

Le dimensioni del problema

- Il numero di pazienti in terapia antiaggregante e' in contina crescita.
- Stime italiane del 2010 tratte da " L'uso dei farmaci" indicano che circa il 4% della popolazione generale assume farmaci antiaggreganti e se si considerano pazienti di eta' superiore ai 75 anni tale percentuale cresce a 11%.

Schema di protocollo per la preparazione dei pazienti in terapia antiaggregante

◆ extends also to patients on clopidogrel monotherapy

Minor Surgery: do not stop antiplatelet therapy.

Implement **mulitdisciplinary consult** in patients with (potential) bleeding complications.
Low molecular weight heparin: NOT a substitute for platelet inhibiting drugs.
Avoid plasmatic anticoagulation (LMWH, OAC) during surgery.

major surgery and	how to proceed	exception	how to proceed with exception
aspirin for primary prevention ◆	stop aspirin 5 days before surgery ◆		
aspirin in high-risk patients ◆ (diabetes, history of CV events, documented CV disease, increased global risk)	continue aspirin ◆	surgery in closed space, expected major bleeding complications	• stop aspirin 5 days before surgery ◆ • consider restarting within 24h ◆
aspirin **plus** clopidogrel in high risk patients	1. elective surgery: delay until no dual inhibition necessary 2. semi-urgent surgery: continue aspirin ± clopidogrel on a case by case basis 3. urgent surgery (within 24 h): continue aspirin and clopidogrel	surgery in closed space, expected major bleeding complications	*If delaying surgery not possible / semi-urgent surgery necessary:* • stop clopidogrel 5 days before surgery, consider bridging (short acting GPIIb/IIIa antagonist) • consider stopping also aspirin in particular patients • consider resuming dual antiplatelet therapy asap

© HICC

Schema di protocollo per la preparazione dei pazienti in terapia antiaggregante

- Si stima che chirurgia/manovre invasive siano 4 volte piu' frequenti negli anziani che nella popolazione piu' giovane.
- Sebbene non siano disponibili i dati esatti del numero di interventi chirurgici in Europa , si stima che il numero di interventi crescera' del 25% entro il 2020 e che nello stesso periodo la popolazione anziana sara' cresciuta del 50%

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

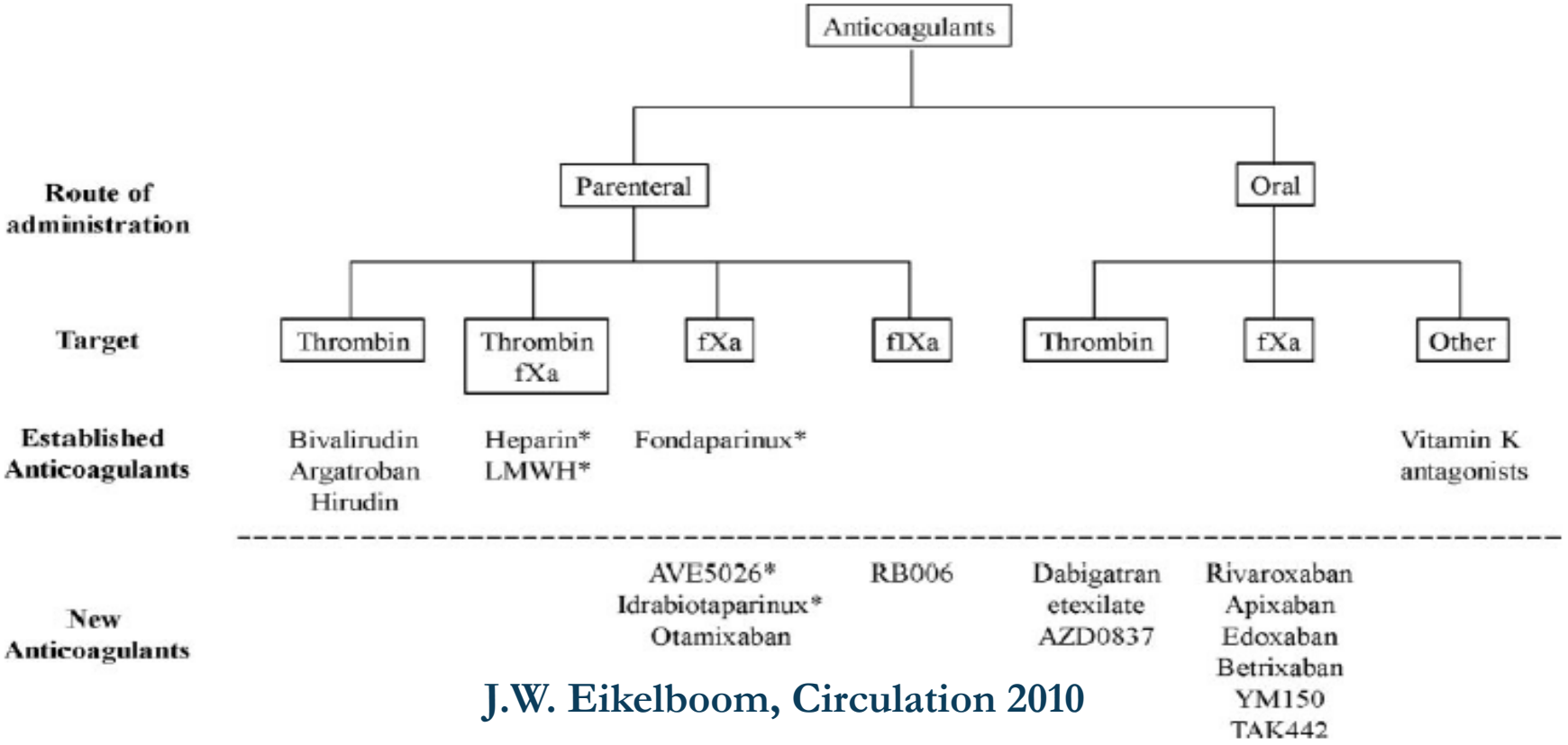
Formazione a Distanza per MMG

Fisiopatologia della coagulazione

Lezione 4

Principi generali delle terapie anticoagulanti per via parenterale

Anticoagulants



J.W. Eikelboom, Circulation 2010

Gli anticoagulanti somministrati per via parenterale comprendono:

- Inibitori della trombina (fattore II), come l'irudina, la bivalirubina e l'Argatroban;
- Inibitori sia della trombina che del fattore Xa, come le eparine (non frazionate e a basso peso molecolare);
- Inibitori del Fattore Xa come il Fondaparinux

Le Eparine

Famiglia dei glicosaminoglicani: mucopolisaccaridi acidi tra loro distinguibili per il ripetersi di una specifica sequenza disaccaridica:

- Ac. D-glucosamina/L-iduronico
- Ac. D-glucosamina/D-glucuronico

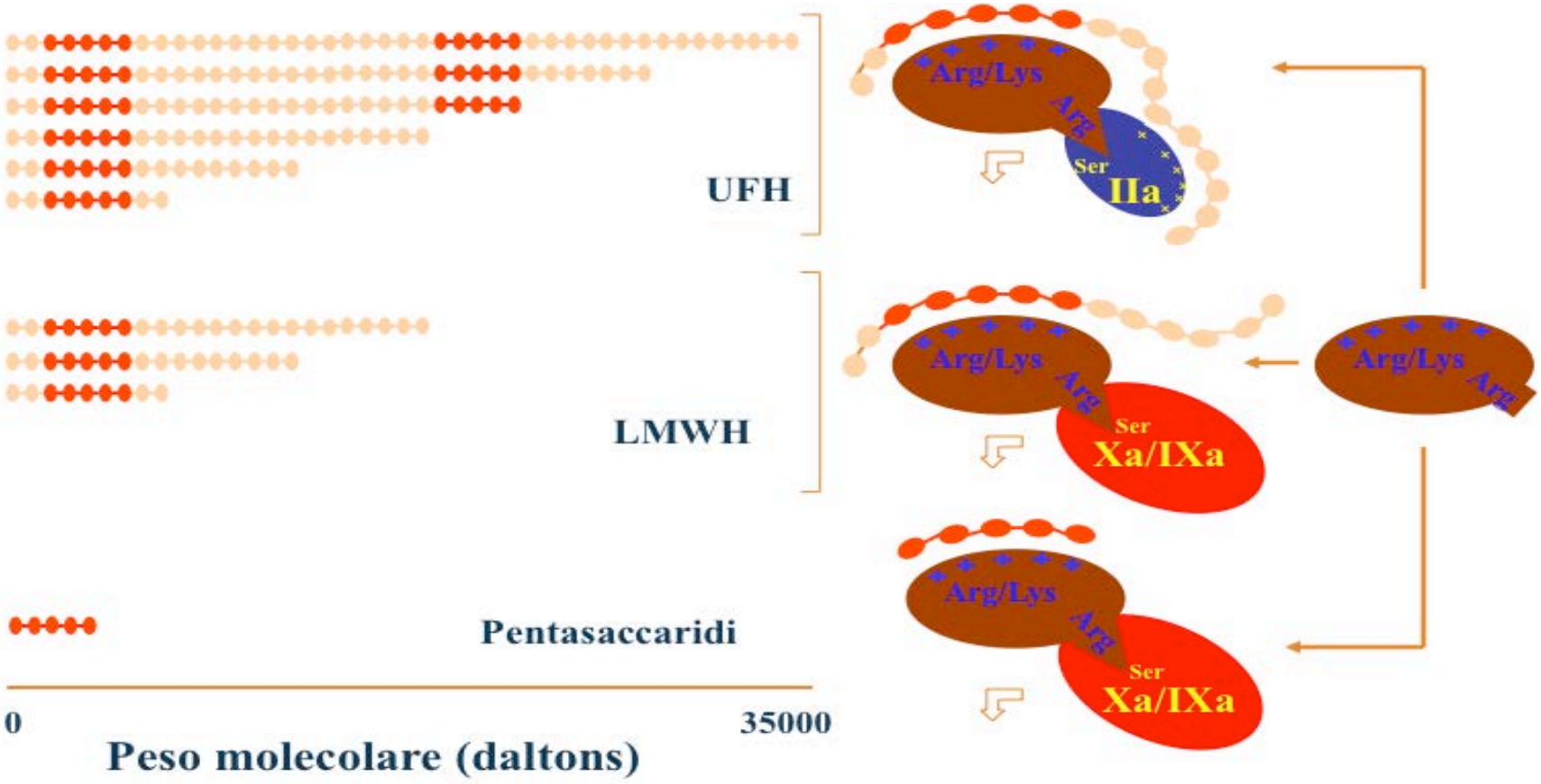
Dalla degradazione enzimatica dell'eparina non frazionata (UH) si ottengono le eparine a basso peso molecolare (LMWH).

Le Eparine

- Sono anticoagulanti indiretti molto diffusi. L'eparina non frazionata (UHF), è un glicosamminoglicano solfato costituito da catene polisaccaridiche con pesi molecolari variabili da 5000 a 30000 Kd ed è di derivazione animale (suina o bovina). Ha un' emivita di circa 1 ora, viene escreta da parte del sistema reticoloendoteliale e renale e puo' essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea. La risposta anticoagulante è altamente variabile perché le eparine non frazionate legano anche le proteine plasmatiche, le piastrine, il fattore piastrinico 4, i macrofagi e le cellule endoteliali
- Le eparine a basso peso molecolare (LMWH) derivano dall'UHF mediante depolimerizzazione enzimatica o chimica con formazione di catene più brevi con peso molecolare medio di circa 5000 kD. La risposta anticoagulante è più prevedibile rispetto all'UHF perché non legano le proteine plasmatiche e altre cellule.
- Hanno un' emivita di circa 4-6 ore, vengono eliminate per via renale. La somministrazione è per via sottocutanea.

Antitrombina ed Eparine

Le eparine sono anticoagulanti indiretti, ovvero esplicano la loro azione anticoagulante utilizzando l'antitrombina (AT) come cofattore. L'UHF inattiva i Fattori IIa (trombina) e Xa (più sensibili all'azione del complesso eparina-AT) ma anche i fattori IXa, XIa e XIIa. Le LMWH inibiscono il Fattore Xa ed in misura minore il Fattore IIa.



UHF: monitoraggio di laboratorio

- Il monitoraggio non è necessario per il dosaggio profilattico. I dosaggi terapeutici devono essere invece monitorati utilizzando l'aPTT, che deve essere mantenuto tra 1.5-2.5 il valore basale o l'attività anti-Xa che deve essere compresa tra 0.3-0.7 UI/mL
- Deve essere effettuato il controllo della conta piastrinica, per valutare l'eventuale insorgenza di piastrinopenia da eparina (HIT)

UHF: monitoraggio di laboratorio

- aPTT ratio rappresenta il test piu' diffuso per il monitoraggio della terapia eparinica
- Range terapeutico ottimale = 1.5-2.5 v.n., corrispondenti a livelli di antiXa = 0.35-0.70 UI/Ml
- Controllo della conta piastrinica

Piastrinopenia da Eparina

- La piastrinopenia da eparina (HIT II) è una reazione avversa dovuta alla formazione di complessi immuni eparina-PF4 di classe IgG che causa l'attivazione delle piastrine provocando, nella maggior parte dei casi tra la la 5° e la 10° giornata di trattamento, un'improvviso calo (maggiore al 50%) del numero di PLT e la comparsa di trombosi venose e/o arteriose.
- E' una complicanza che si osserva più frequentemente con l'uso di eparine non frazionate rispetto alle eparine a basso peso molecolare. Si consigliano pertanto controlli periodici dell'emocromo, ogni 3-4 giorni per i primi 15 giorni di trattamento (dopo il 15° giorno di terapia non sono segnalati casi).

Piastrinopenia da Eparina

Reazione avversa all'eparina, anticorpo-mediata (complessi immuni **eparina-PF4-IgG** attivano le PLTs), che può provocare:

- Improvvisa ed inspiegabile ⇓ >50% PLTs
- Trombosi venose e/o arteriose
- Lesioni cutanee nel sito d'iniezione

- Più frequente con UH (1-5%) che con LMWH (0-1%)
- Controlli periodici dell'emocromo durante la terapia eparinica****

LMWH

- Somministrazione in dosi aggiustate in base al peso.
- Generalmente non è necessario il monitoraggio delle eparine a basso peso molecolare, che avviene misurando, 4 ore dopo l'iniezione s.c. l'attività anti-Xa, tranne in situazioni come particolari come,ad es., in pazienti affetti da insufficienza renale (lieve-moderata), in donne in gravidanza, nei pazienti pediatrici, neii pazienti obesi e sottopeso ed in caso di terapie prolungate.

LMWH

- Si somministra a dosi fisse, stabilite in base al peso del paziente.
- In genere non è necessario il monitoraggio fatta eccezione per alcuni sottogruppi:

✓ Insufficienza renale
✓ Obesità
✓ Sottopeso
✓ Gravidanza
✓ Bambini, Neonati
✓ Terapie prolungate

Monitoraggio LMWH (I)

Come e quando effettuare il controllo di laboratorio

- Viene misurato il FXa residuo con metodo cromogenico; la quantita' residua di FXa e' inversamente proporzionale alla quantita' di LMWH o UFH.
- Il Range profilattico varia tra 0.2-0.5 UI/mL, quello terapeutico tra 0.5-1.2 UI/mL
- La comparabilità tra le varie metodiche anti-Xa disponibili in commercio è modesta

Monitoraggio LMWH (I)

Come e quando effettuare il controllo di laboratorio

- Dosaggio FXa, (metodo cromogenico)
  - Profilassi v.rif. 0.2-0.5 anti-Xa UI/ml
  - Terapia v. rif < 1.2 anti-Xa UI/ml
- Prelievo alla 3°-4° h dalla somministrazione
- Emocromo, in seconda giornata di trattamento con LMWH

LMWH

La seguente diapositiva riporta l'elenco delle molecole disponibili in commercio ed i relativi nomi commerciali

- Nadroparina (Fraxiparina, Seleparina)
- Enoxaparina (Clexane, Trombenox)
- Dalteparina (Fragmin)
- Parnaparina (Fluxum)
- Reviparina (Clivarin)
- Tinzaparina (Logiparin, Innohep)
- Ardeparina (Normiflo)
- Certoparina (Monoembolex NM)
- Bemiparina Sodica (Ivor)

Limiti delle Eparine

Confronto tra eparine non frazionate e eparine a basso peso molecolare

UHF

- Risposta anticoagulante altamente variabile (legame con proteine plasmatiche, PLT, fattore piastrinico 4, macrofagi e cellule endoteliali)
- Origine animale (rischio di contaminazioni)
- Somministrazione solo parenterale (e.v. o s.c.)
- Rischio di HIT e osteopenia
- Reazioni allergiche (es. dermatiti da contatto)
- Necessità di monitoraggio laboratoristico

LMWH

- Somministrazione solo parenterale (s.c.)
- Rischio di HIT e osteopenia (< rispetto all'UHF)
- Reazioni allergiche (es. dermatiti da contatto nel sito di iniezione)
- Necessità di monitoraggio laboratoristico in alcuni casi

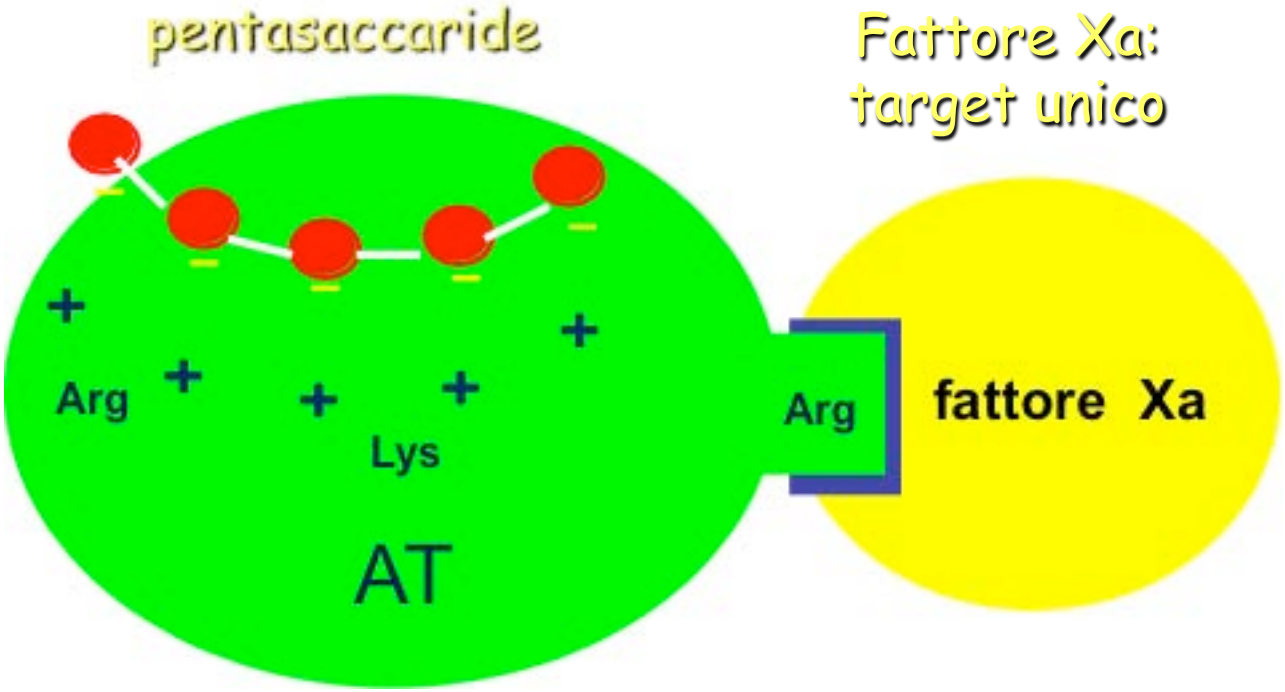
Indicazioni terapeutiche

Le eparine sono utilizzate da molti anni per la profilassi ed il trattamento del tromboembolismo venoso (trombosi venose profonde ed embolie polmonari) e trovano impiego anche in cardiologia per il trattamento delle sindromi coronariche acute.

- Profilassi del TEV nei pazienti sia chirurgici che internistici ad alto rischio
- Trattamento del TEV (TVP/EP)
- Trattamento della sindrome coronarica acuta (con o senza sopraslivellamento del tratto S-T)

Pentasaccaride

E' un analogo sintetico di una sequenza pentasaccaridica ,sito di legame per l'AT, contenuta all'interno dell'eparina, che accellera la velocità con cui l'AT inattiva il FXa. Il legame è reversibile: dopo legame con il complesso AT-FXa il pentasaccaride si dissocia e può essere riutilizzato. E' inattivo verso il FXa legato nel compesso protrombinasico (costituito dai Fattori Xa e Va).



Arixtra® (fondaparinux)

- Il fondaparinux e' il pentasaccaride sintetico ad attivita' indiretta aXa. Presenta una buona biodisponibilità, una lunga emivita plasmatica (circa 17 ore) e viene escreto per via renale.
- Teoricamente non determina HIT (per le piccole dimensioni che non provocano la formazione dei complessi con il fattore piastrinico 4).
- In condizioni normali non è richiesto il monitoraggio. In casi selezionati si può utilizzare il dosaggio dell'attivita' anti-Xa (utilizzando come calibratore il Fondaparinux), determinato 3-4 ore dopo l'iniezione s.c.

Arixtra® (fondaparinux)

- Non interferisce con la funzione piastrinica
- Studi in vitro non evidenziano reazioni con il fattore piastrinico 4, eliminando il rischio potenziale di HIT
- Lunga emivita = circa 17h
- Escrezione renale
- Manca un antidoto

Monitoraggio

- APTT e PT poco o nulla sensibili
- L'attivita' anti FXa dovrebbe essere misurata con test calibrati con fondaparinux

Arixtra® (fondaparinux)

- E' indicato nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori (frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca), chirurgia addominale considerati ad alto rischio tromboembolico (es. pazienti neoplastici).
- E' indicato anche nella prevenzione del TEV in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio (es. pz immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute).

Arixtra® (fondaparinux)

Le indicazioni cardiologiche comprendono:

- Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto-ST (UA/ NSTEMI) in pazienti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non e' indicato
- Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in pazienti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.

Arixtra® (fondaparinux)

- Profilassi del TEV nei pazienti sia chirurgici che internistici ad alto rischio
- Trattamento del TEV (TVP/EP)
- Trattamento della sindrome coronarica acuta (con o senza sopraslivellamento del tratto S-T)

Inibitori indiretti del fattore Xa
IDRAPARINUX

- L'idraparinux è un pentasaccaride sintetico che inibisce il Fattore Xa e si differenzia dal fondaparinux per l'emivita molto più lunga che consente la somministrazione di una dose fissa per via sottocutanea una volta alla settimana. Gli studi clinici presenti in letteratura hanno mostrato analoga efficacia nel trattamento e prevenzione della TVP rispetto alla terapia standard (UHF o LMWH seguita da Warfarin), ma minore efficacia nel trattamento e prevenzione della embolia polmonare rispetto al trattamento standard.

Inibitori indiretti del fattore Xa
IDRAPARINUX

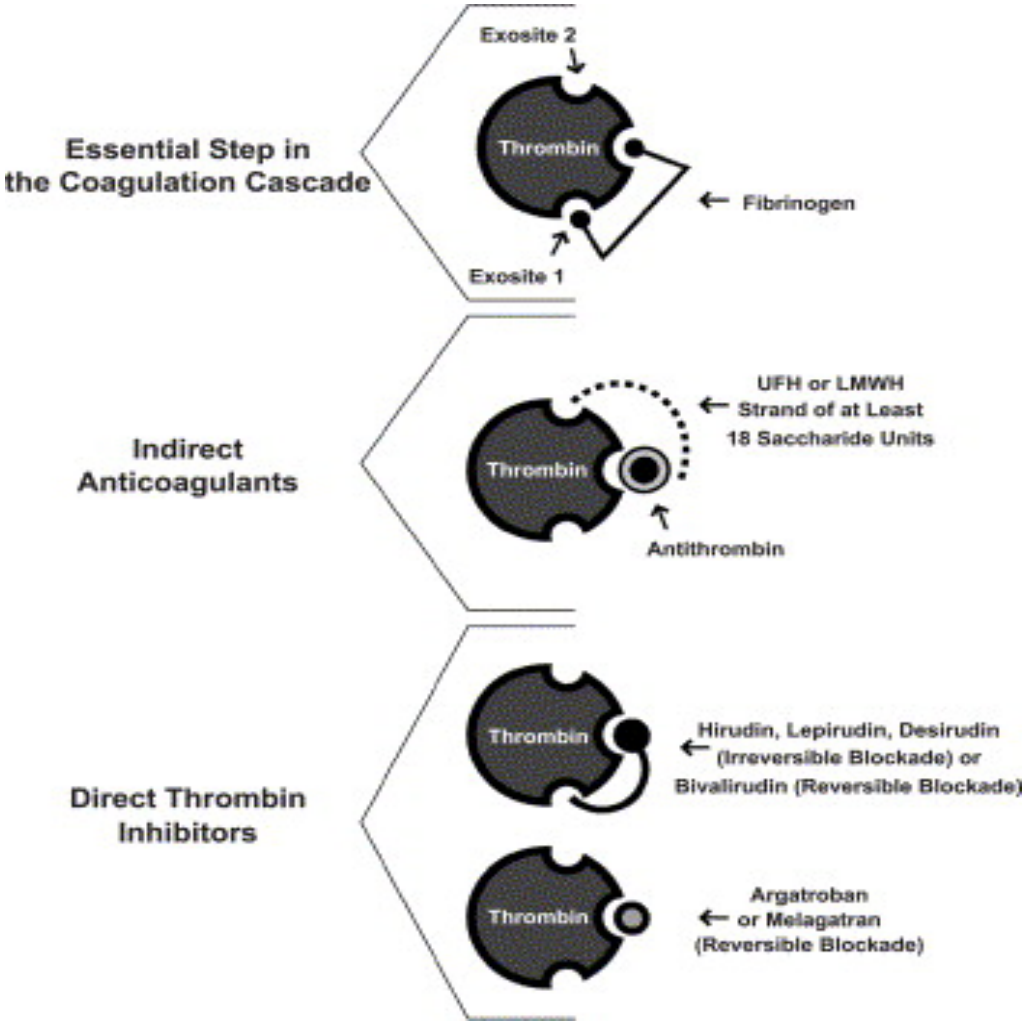
- Pentasaccaride sintetico di 2° generazione
- Derivato ipermetilato del Fondaparinux
- Alta affinità di legame per l'AT
- Emivita di circa 80-140 ore ⇒ richiede 1 somministrazione s.c/settimana
- Non esiste antidoto ⇒ per risolvere il problema è stato sviluppato SSR 126517, versione biotinilata del Fondaparinux che permette la reversibilità dell'effetto anticoagulante mediante la somministrazione ev di avidina (proteina con elevata affinità per la biotina ⇒ complesso stabile eliminato per via renale entro alcuni minuti

Inibitori diretti della Trombina

Gli inibitori diretti della trombina comprendono la lepirudina, attualmente non più prodotta e commercializzata in Italia e nell'Unione Europea (fornitura interrotta dal 1° Aprile 2012), l' argatroban e la bivalirudina.

- Refludan® (lepirudin)
- Novastan® (argatroban)
- Angiomax® (bivalirudin)

Trombina



1.Active site: fibrinogen binding

2.Exosite I: major docking site--interaction with fibrinogen and other receptors; fibrinogen recognition site

3. Exosite II: interacts with heparin

La trombina presenta 3 siti catalitici:

1) Il sito attivo, deputato al legame con il fibrinogeno
2) Exosito I deputato al riconoscimento del fibrinogeno ed altri recettori come la trombomodulina e l'inibitore irudina
3) Exosito II, che interagisce con l'eparina

Irudina

Polipeptide ricombinante ottenuta originariamente dalla sanguisuga, di PM di circa 7000 Dalton



HIRUDO MEDICINALIS

Enzima estratto dalle ghiandole salivari delle sanguisughe:

Egizi, Greci

Massimo utilizzo nel 19° secolo

R-Irudine

Si legano a livello del sito attivo ed exosite I della trombina. Il legame della lepirudina è irreversibile, mentre quello della Bivalirudina è reversibile.
Emivita di circa 60 min dopo iniezione e.v. e 120 min dopo somministrazione s.c.
Escrezione renale (necessità di aggiustamento delle dosi nell'insufficienza renale).



- Tutte legano sito attivo e exosite I
- Legame irreversibile: Lepirudin, Desirudin
- Reversibile: Bivalirudin
- Differenze minori nella struttura molecolare

Refludan® (lepirudin)

- Non noto l'antidoto
- Utilizzo limitato per la stretta finestra terapeutica con conseguente alto rischio emorragico (rischio di sanguinamento maggiore = 18.8%) e alto potenziale immunogenico (il 40-70% circa dei pazienti trattati sviluppa anticorpi in 5-10 giorni anche se l'efficacia del farmaco non ne sembra influenzata)

Refludan® (lepirudin)

- Primo IDT
- Per l'irreversibilita' del legame con la trombina e' associato AD ALTO RISCHIO EMORRAGICO
- Alto potenziale immugenico: Ab anti Irudina possono svilupparsi nel 40-70% dei casi
- Monitoraggio attento con aPTT (aPTT ratio= 1.5-2.5 rispetto al basale)
- Antidoti: non disponibili

R-Irudine

- Le irudine ricombinanti erano approvate in Italia come anticoagulanti alternativi in caso di HIT, ma la loro produzione e commercializzazione è stata interrotta in Italia e nell'Unione Europea nell'Aprile 2012; la cessazione della produzione non è però correlata a problemi di sicurezza del farmaco (nota AIFA 2012)

Approvato in Italia per:

- Patienti con Piastrinopenia da eparina con o senza trombosi
- 89% dei pazienti mostrano rapido incremento del numero di plts

Inibitori diretti della trombina (fattore IIa)

ARGATROBAN

- Derivato sintetico della L-arginina
- Inibitore diretto reversibile della trombina che inibisce sia la trombina solubile che quella legata al trombo
- Emivita plasmatica di circa 45 min
- Metabolismo principalmente epatico (il 66% è escreto con le feci ed il 22% con le urine); controindicato nelle disfunzioni epatiche gravi
- Indicazioni: anticoagulazione in pz con HIT di tipo II
- Non disponibile l'antidoto

L'argatroban è un derivato sintetico della L-arginina (PM=526.65 Da) e agisce come inibitore diretto e reversibile della trombina. È in grado di inibire l'azione della trombina sia libera che legata e non interagisce con gli anticorpi indotti dall'eparina. Viene metabolizzato nel fegato ed eliminato principalmente attraverso le feci, presumibilmente per secrezione biliare. L'emivita è di 45 minuti.

Indicazioni terapeutiche autorizzate a carico del SSN: anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina, che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale.

Inibitori diretti della trombina (fattore IIa)

BIVALIRUDINA

- Inibitore irreversibile della trombina
- Approvata come farmaco alternativo alle eparine nell'intervento coronarico percutaneo ed in aggiunta alla streptochinasi nell'IMA
- Emivita plasmatica di circa 25 min

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Fisiopatologia della coagulazione

Lezione 5

Il controllo di Laboratorio della terapia con antagonisti della vitamina K

Il controllo di laboratorio

PERCHÉ?

- Scopo della terapia è mantenere il livello di decoagulazione entro un intervallo terapeutico ottimale.
- La dose di farmaco necessaria è variabile da paziente a paziente e nello stesso paziente in tempi diversi.
- Il controllo di laboratorio consente di valutare il livello di decoagulazione ed aggiustare la terapia

COME?

- Tempo di Protrombina (PT) definito come:
- Tempo di coagulazione del sangue (o plasma) dopo aggiunta di un estratto tissutale (tromboplastina) e ioni Calcio

Vantaggi e Svantaggi del PT

VANTAGGI DEL PT

- E' relativamente semplice
- Costa poco
- E' un test globale sensibile al difetto della coagulazione indotto dai farmaci anticoagulanti.

SVANTAGGI DEL PT

- Il risultato (tempo di coagulazione) dipende dalla tromboplastina usata.

Conseguenze e Soluzioni del PT

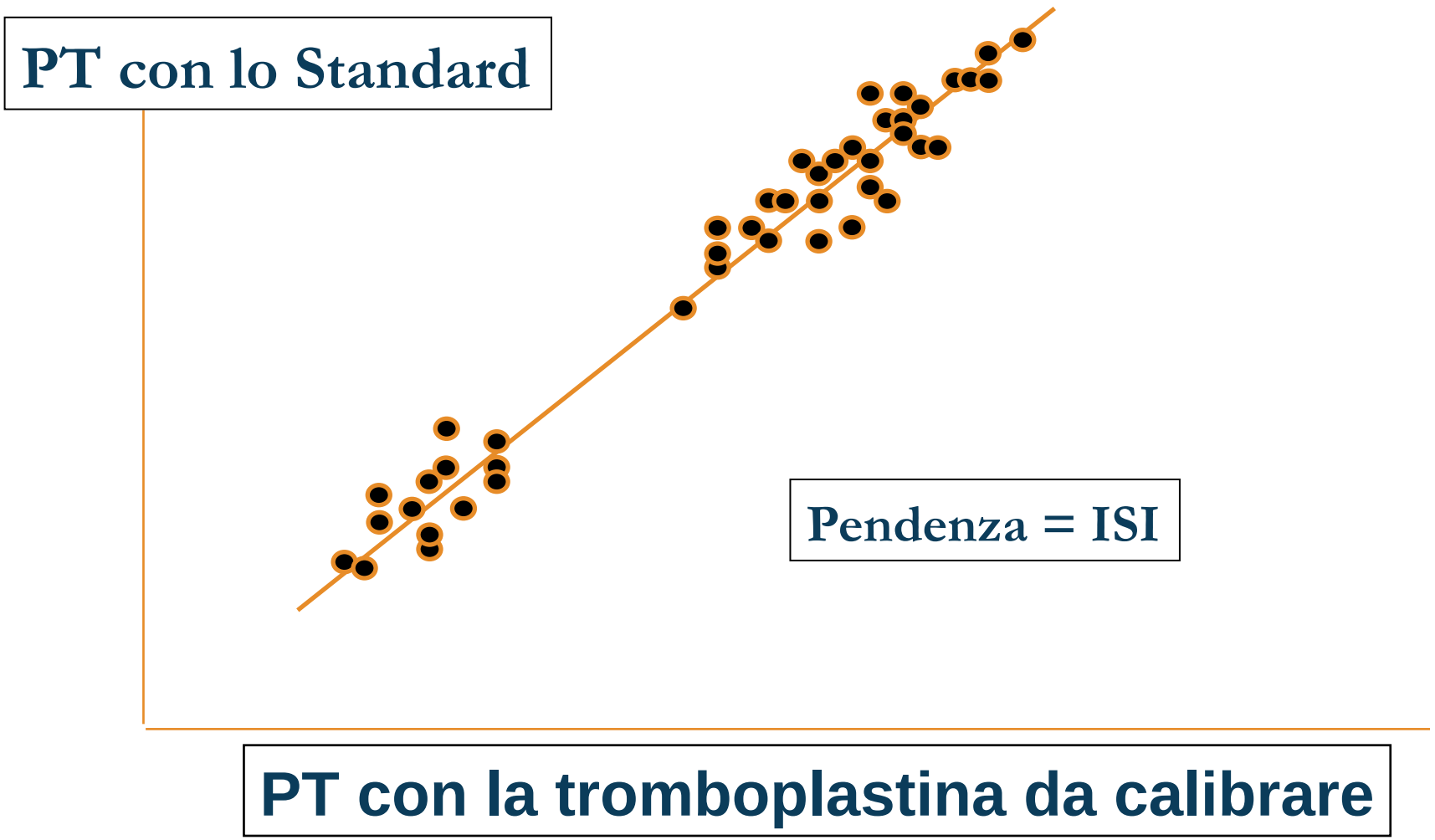
CONSEGUENZE

- Diverso livello di anticoagulazione nei diversi ospedali
- Impossibilità di determinare intervalli terapeutici "universali".
- Difficile mobilità per i pazienti

SOLUZIONI

- Utilizzare la stessa tromboplastina in tutti i laboratori.
- Calibrare tutte le tromboplastine contro uno standard comune di riferimento distribuito dall'OMS e convertire i risultati in una scala comune denominata INR

CALIBRAZIONE

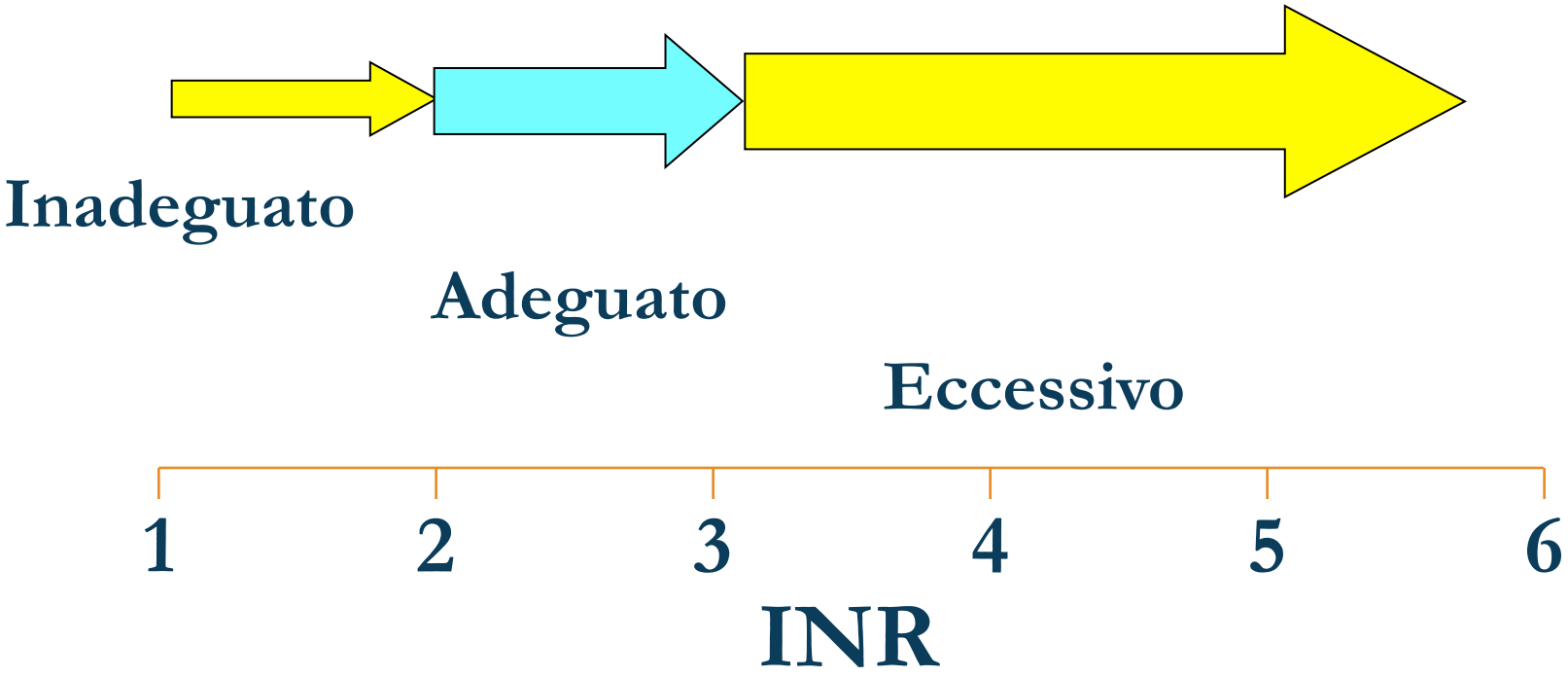


Conversione dei valori di PT nella scala comune (INR)

$$PT_{Rapporto} = \frac{\text{PT paziente}}{\text{PT normale}}$$

$$INR = (PT_{Rapporto})^{ISI}$$

Relazione fra il Livello di Decoagulazione e l'INR



Vantaggi dell'INR

Armonizza i risultati ottenuti sullo stesso paziente, anche con diverse tromboplastine

- Possibile stabilire intervalli terapeutici universali.
- Facilita gli spostamenti dei pazienti

Nessun'altra modalità di espressione del risultato presenta tanti vantaggi.

Modelli Alternativi per il Controllo della Terapia

PERCHÉ

- Il numero di pazienti aumenta a ritmo sostenuto.
- Le strutture deputate al loro controllo non sono più adeguate.
- I pazienti ancora in età lavorativa non possono dedicare il tempo necessario al controllo

COME

- Autodeterminazione dell'INR
- Autoprescrizione della terapia

Modelli Alternativi per il Controllo della Terapia

Requisiti per l'Autodeterminazione dell'INR

- Apparecchi portatili per la misura dell'INR
- Di uso semplice
- Cartucce reattive usa e getta
- Capaci di lavorare con piccole quantità di sangue ottenuto da puntura del dito.
- Calibrati all'origine
- Corso di formazione per l'uso dell'apparecchio portatile.
- Autodeterminazione dell'INR
- Trasmissione del risultato al medico prescrittore

Modelli Alternativi per il Controllo della Terapia

Requisiti per l'Autoprescrizione

- Corso di formazione per l'uso dell'apparecchio portatile.
- Corso di formazione per l'autoprescrizione
- Autodeterminazione dell'INR
- Autoprescrizione della terapia

Modelli Alternativi per il Controllo della Terapia

RACCOMANDAZIONI

- Contatto continuo con il medico responsabile della terapia.
- Controllo regolare del funzionamento dell'apparecchio portatile.
- Corretta determinazione dell'INR
- Aderenza responsabile alle istruzioni ricevute

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (FCSA)

Acura di: Armando Tripodi

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Fisiopatologia della coagulazione

Lezione 6

Il Laboratorio nella Gestione degli Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC)

Il Laboratorio nella gestione dei DOAC

- I DOAC non necessitano di un aggiustamento posologico sulla base di un test di laboratorio
- La misura della loro azione anticoagulante è però utile in molte situazioni

PERCHÈ MISURARE L'EFFETTO DEI DOAC

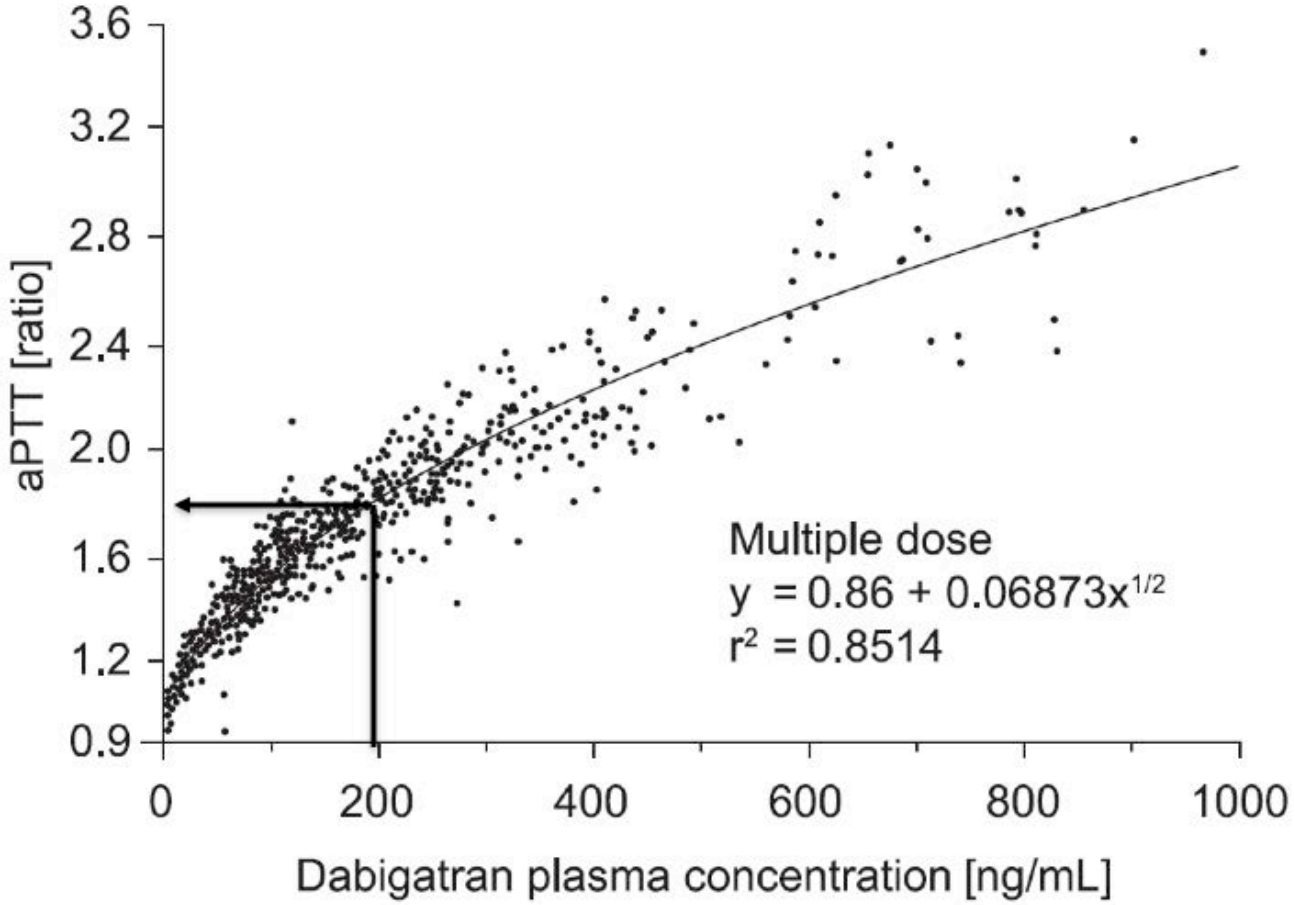
- Valutare l'aderenza alla terapia
- Valutare la quantità in circolo
  - Pazienti con sanguinamento
  - Screening pre-chirurgico
  - Neutralizzazione dell'anticoagulazione
- Controllare l'effetto in particolari condizioni
  - Insufficienza renale, o epatica
  - Interazioni fra farmaci
  - Basso peso corporeo

Criteri per la scelta del test per misurare l'effetto dei DOAC

- I Pronta disponibilità
- Facilità di esecuzione
- Sensibilità all'effetto

Test potenzialmente utili i per il Dabigatran

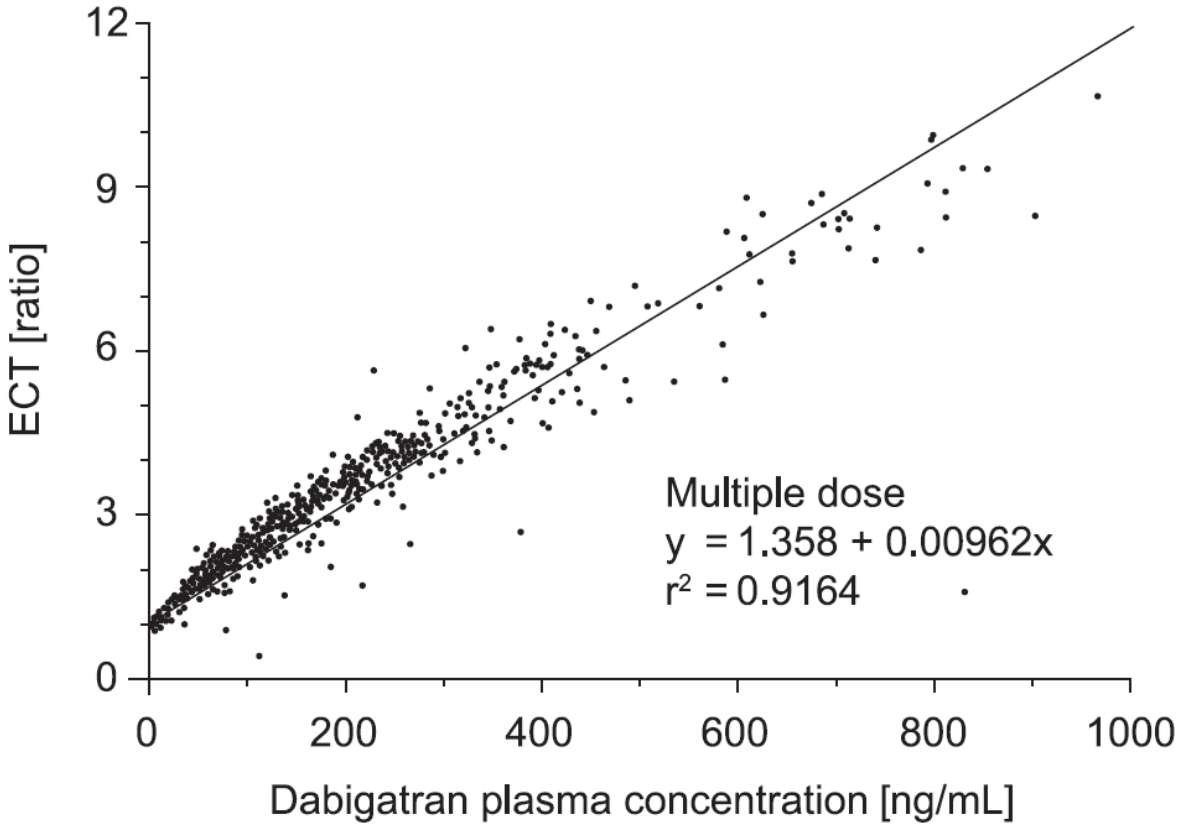
- Tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT)
- Tempo di coagulazione all'ecarina (ECT)
- Tempo di trombina diluito (dTT)



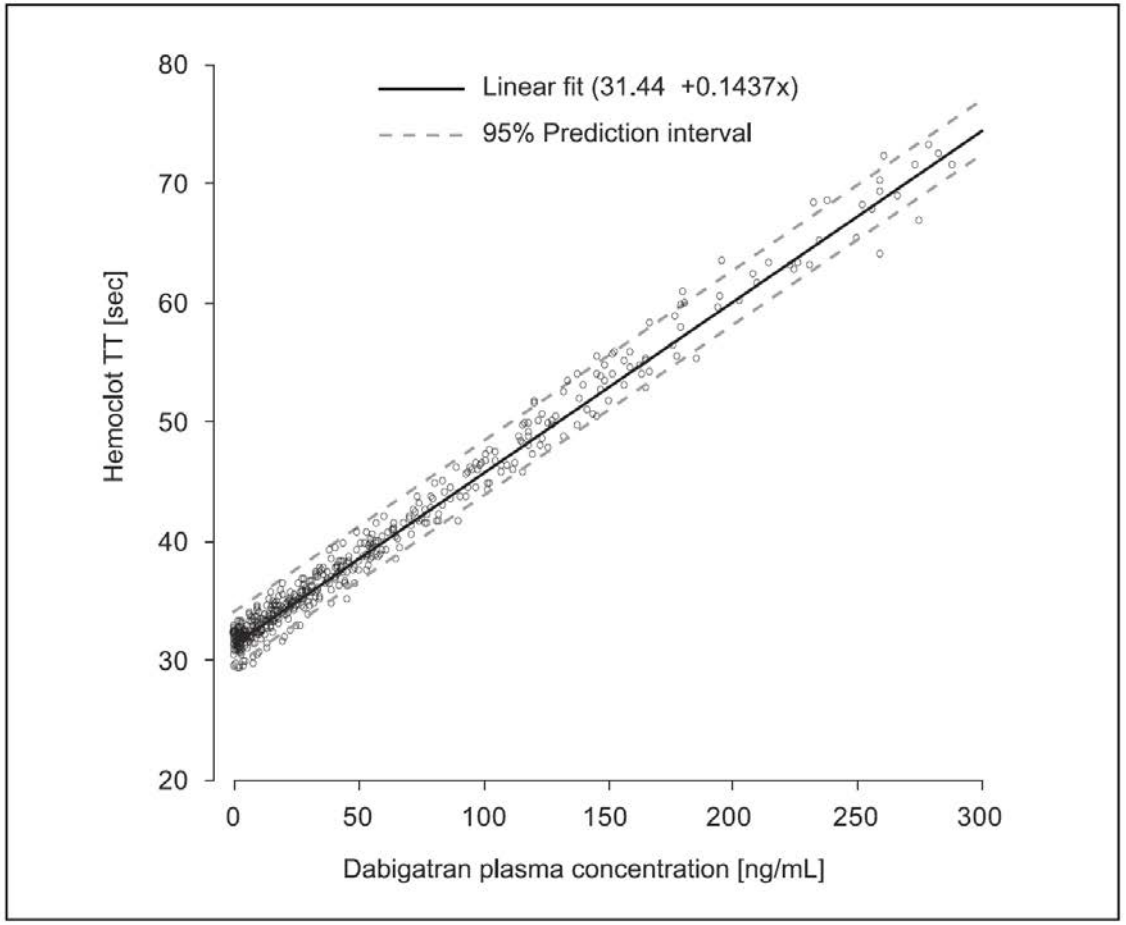
Van Ryn et al, 2010

Raccomandazioni per l'interpretazione dei risultati dell'APTT per il Dabigatran

- Non tutti gli APTT commerciali sono sensibili al Dabigatran
- Se si usa un APTT sensibile, la sua normalità suggerisce, (ma non conferma) assenza di farmaco in circolo
- APTT fortemente prolungati suggeriscono la presenza di alte concentrazioni di farmaco in circolo



Van Ryn et al, 2010



Van Ryn et al, 2010

Test di scelta per il Dabigatran

Tempo di Trombina diluito (dTT)

oppure

Tempo di Ecarina (ECT)

Raccomandazioni per l'espressione del risultato del DTT o ECT per il Dabigatran

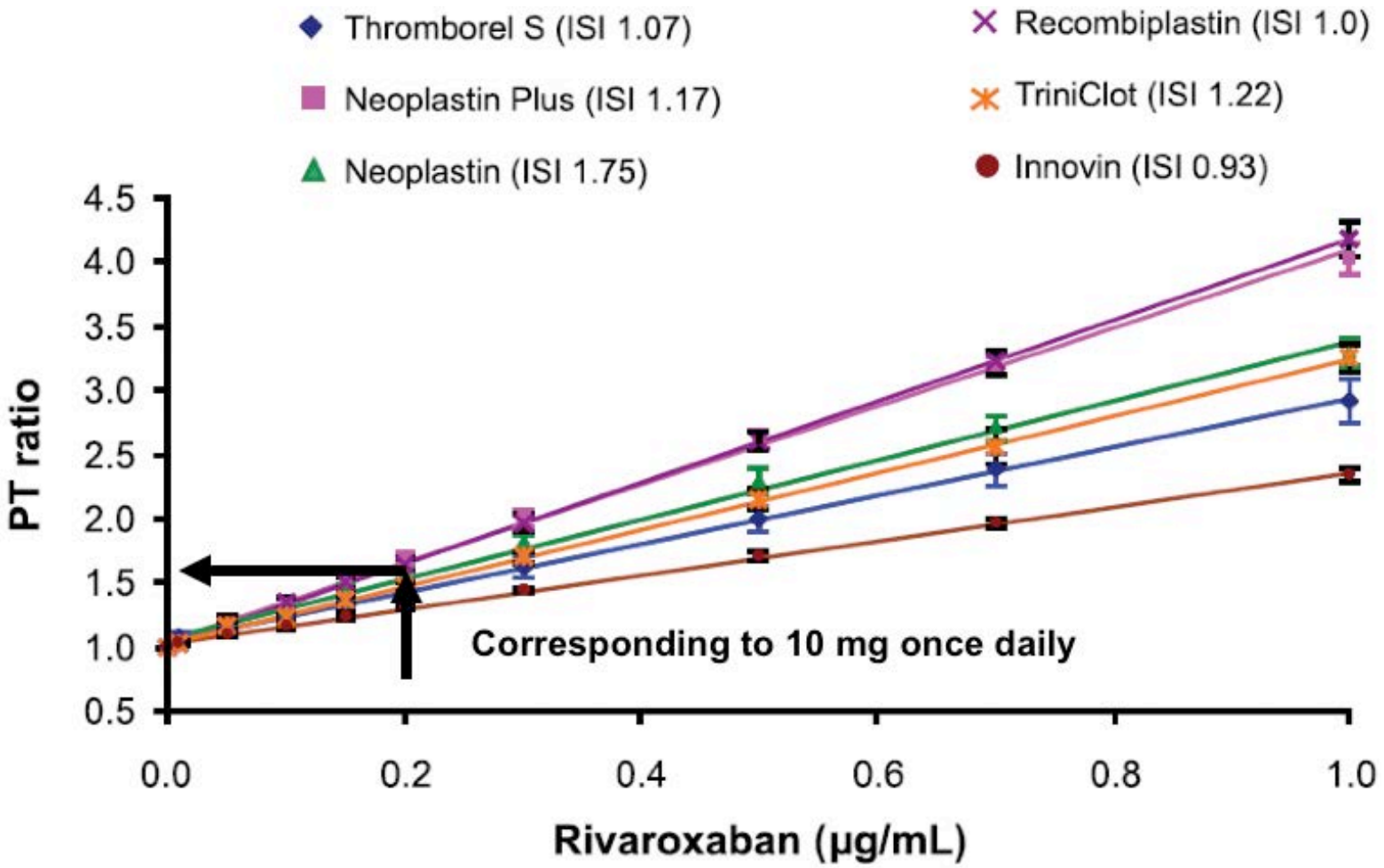
- Costruzione di una curva di taratura con plasmi standard a concentrazione nota di Dabigatran
- Estrapolazione della concentrazione del farmaco circolante nel paziente, espressa come ng/mL

CONCENTRAZIONI ATTESE DI DABIGATRAN

- La concentrazione plasmatica attesa in un soggetto che assume 150 mg x 2, è 200 ng/mL circa, ma esiste una notevole variabilità inter-individuale

Test potenzialmente utili per il Rivaroxaban

- Tempo di protrombina (PT)
- Anti-Xa



Samama et al, 2010

Possibili espressioni del risultato per il PT

PT-ratio = PTpaziente/PTnormale

oppure

INR

RACCOMANDAZIONI PER L'ESPRESSIONE DEL PT PER IL RIVAROXABAN

- **Si** PT-ratio
- **No** INR

Raccomandazioni per l'interpretazione dei risultati del PT per il Rivaroxaban

- Non tutti i PT commerciali sono sensibili al Rivaroxaban
- Se si usa un PT sensibile, la sua normalità suggerisce, (ma non conferma) assenza di farmaco in circolo
- PT fortemente prolungati (PT-ratio >3.5) suggeriscono la presenza di alte concentrazioni di farmaco in circolo

Raccomandazioni per l'espressione del risultato dell'anti-Xa per il Rivaroxaban

- Costruzione di una curva di taratura con plasmi standard a concentrazione nota di Rivaroxaban
- Estrapolazione della concentrazione del farmaco circolante nel paziente, espressa come ng/mL

Concentrazioni attese per il Rivaroxaban

La concentrazione plasmatica attesa in un soggetto che assume 20 mg/die, è 200 ng/mL circa, ma esiste una notevole variabilità inter-individuale

Raccomandazioni ulteriori

- I DOAC sono farmaci a pronta azione, ma di durata relativamente breve
- Picco plasmatico 2 ore dopo l'assunzione
- Livelli relativamante bassi 12 (assunzione 2 volte/die) o 24 ore (assunzione 1 volta/die), se la funzione renale è buona
- Pertanto, l'interpretazione del risultato dipende dal tempo intercorso fra l'assunzione del farmaco ed il prelievo di sangue

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (FCSA)

Acura di: Armando Tripodi

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Indicazioni ai trattamenti antitrombotici

Argomenti Modulo 3

Lez. 3.1	La fibrillazione atriale
Lez. 3.2	Il tromboembolismo venoso
Lez. 3.3	Le protesi valvolari cardiache
Lez. 3.4	Altre indicazioni
Lez. 3.5	Controindicazioni alla TAO
Test finale	Test di verifica finale

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Indicazioni ai trattamenti antitrombotici

Lezione 1

Le indicazioni al trattamento anticoagulante: La Fibrillazione Atriale

Fibrillazione Atriale

La definizione del tipo di FA riportata è quella indicata dalle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) nel 2012.

La FA colpisce 1-2% della popolazione generale e la sua incidenza aumenta con l'età fino al 5-15% dei soggetti di età >80 anni. Circa 6.000.000 di europei sono affetti da questa patologia e la sua prevalenza si stima che raddoppi nei prossimi 50 anni.

Viene classificata in:

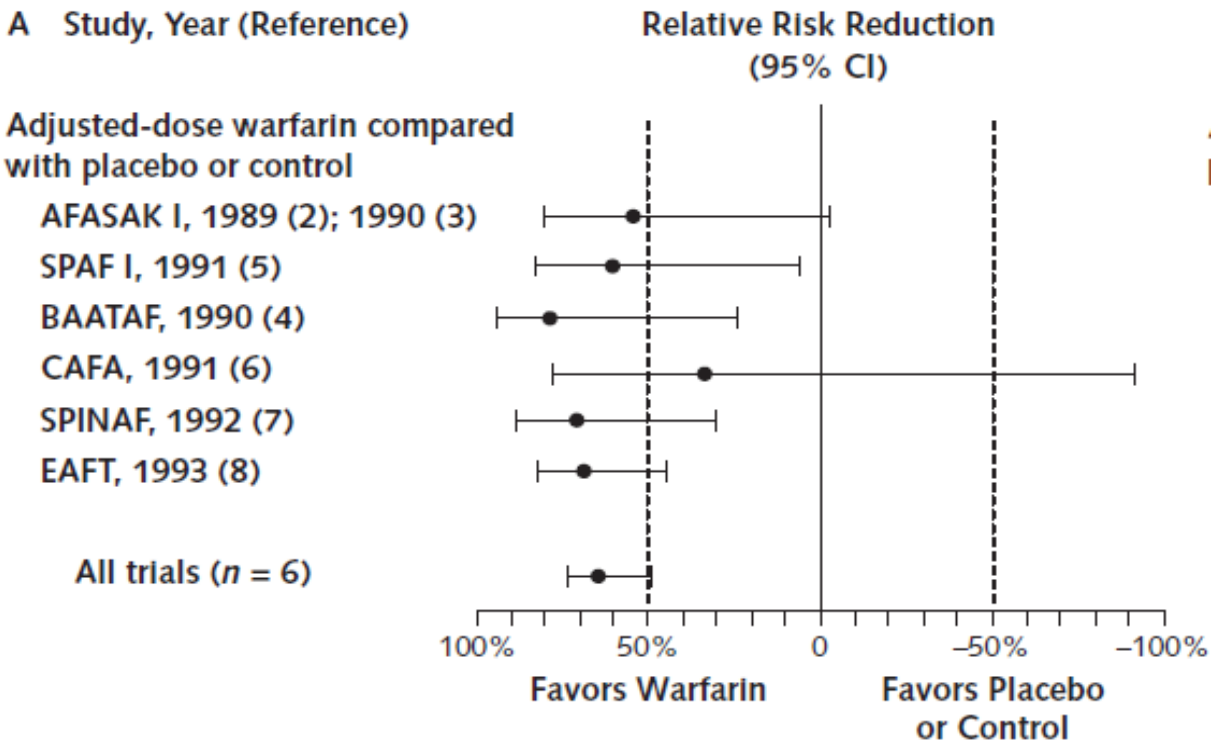
1. Parossistica quando l'episodio di FA si risolve spontaneamente in <7 giorni (anche se dopo 48 ore è difficile che si abbia una conversione spontanea al ritmo sinusale).
2. Persistente quando dura>7 g o recede dopo cardioversione.
3. Permanente quando la presenza di FA è accetta dal paziente e dal medico.

Da Camm et al. Eur Heart J 2012

Fibrillazione Atriale: il rischio tromboembolico

- La presenza di FA conferisce un rischio di stroke complessivo di circa 5 volte e circa il 20% di tutti gli stroke è correlato alla presenza di FA.
- Lo stroke nei soggetti con FA è più frequentemente fatale o determinante una severa disabilità dello stroke non cardioembolico.
- Il rischio cardioembolico da FA è analogo nel paziente con FA paorssistica o permanente. La profilassi dello stroke deve pertanto essere effettuata indipendentemente dal tipo di FA.

Metanalisi di 6 trials, 2900 pazienti con Fibrillazione Atriale: La terapia anticoagulante orale con farmaci anti Vitamina K è molto efficace nella prevenzione dello stroke



RRR 64%
(95% CI 49-74)

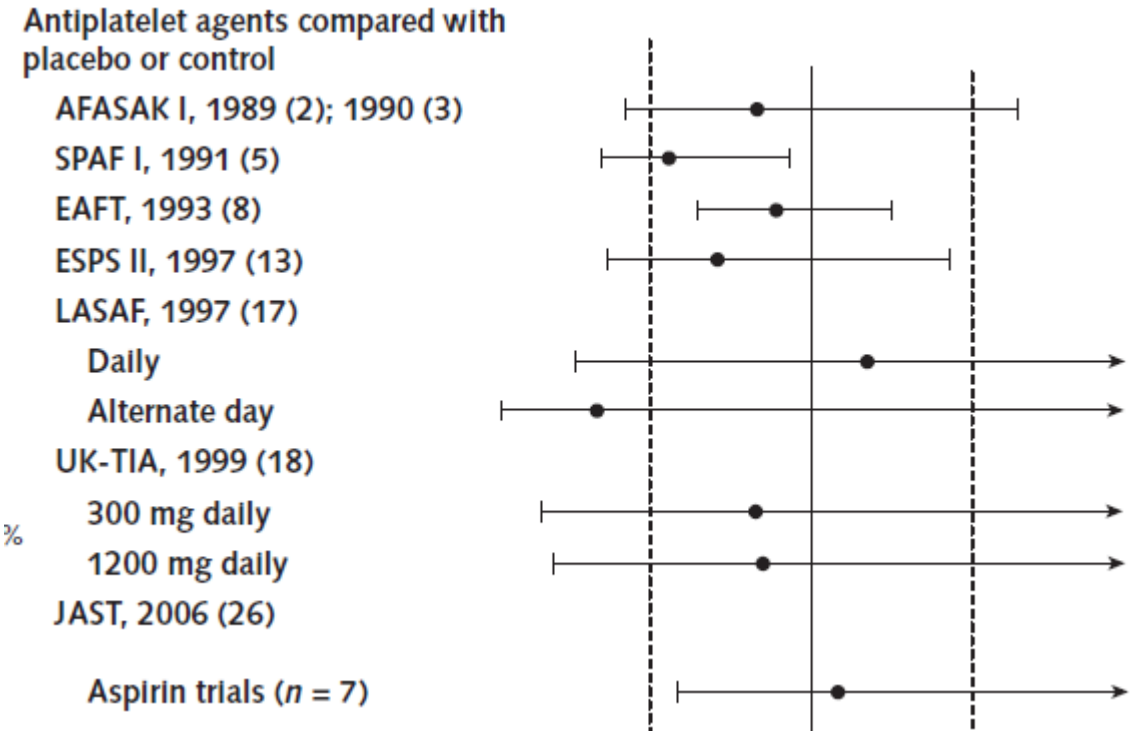
Tutti gli studi sono concordi nell'attribuire un vantaggio agli inibitori della vit K nella prevenzione dello stroke

Hart et al. Ann Intern Med 2007

Metanalisi di 6 trials, 2900 pazienti con Fibrillazione Atriale: La terapia anticoagulante orale con farmaci anti Vitamina K è molto efficace nella prevenzione dello stroke

Nel corso dei primi anni '90 sono stati portati a termine 6 grandi studi volti a valutare l'efficacia della terapia con anti Vitamina K (VKA) per la prevenzione dello stroke nei pazienti con fibrillazione atriale (FA). Gli studi hanno considerato sia pazienti in prevenzione primaria, sia pazienti che avessero già avuto uno stroke e pertanto in prevenzione secondaria. Alcuni studi hanno confrontato i VKA verso placebo, altri verso aspirina. I risultati ottenuti sono riassunti nella dispositiva e dimostrano un vantaggio chiaro del trattamento con VKA con una riduzione complessiva del rischio relativo (RRR) di stroke dimostrata da una metanalisi di tutti i dati del 64%. Questi dati rappresentano una forte evidenza che la terapia anticoagulante è indicata nei pazienti con FA per la prevenzione della peggiore e più temibile complicanza di questa: lo stroke cardioembolico.

Metanalisi di 7 trials, la terapia con atiaggreganti piastrinici in 4876 pazienti con Fibrillazione Atriale



RRR 19%
(95% CI -1-35)

Ciò non vale per l'aspirina

Hart et al. Ann Intern Med 2007

Metanalisi di 7 trials, la terapia con atiaggreganti piastrinici in 4876 pazienti con Fibrillazione Atriale

Il trattamento con aspirina invece dimostra una efficacia moltro ridotta, se non nulla, nella prevenzione dello stroke nei pazienti con FA. Come dimostrato dalla metanalisi riportata in diapositiva, l'uso di aspirina si associa ad una riduzione del rischio di stroke di circa 19%, tuttavia con un intervallo di confidenza che si approssima a 0, indicando quindi un effetto molto labile (se non nullo) di questo trattamento nella profilassi dello stroke.

L'aspirina negli anziani ha la stessa probabilità della warfarina di determinare stroke ischemico

	Warfarin (n=488)		Aspirin (n=485)		Warfarin *vs* aspirin	
	n	Risk per year	n	Risk per year	RR (95% CI)	p
Stroke	21	1·6%	44	3·4%	0·46 (0·26–0·79)	0·003
By severity						
Fatal	13	1·0%	21	1·6%	0·59 (0·27–1·24)	0·14
Disabling non-fatal	8	0·6%	23	1·8%	0·33 (0·13–0·77)	0·005
Type of stroke*						
Ischaemic	10	0·8%	32	2·5%	0·30 (0·13–0·63)	0·0004
Haemorrhagic	6	0·5%	5	0·4%	1·15 (0·29–4·77)	0·83
Unknown	5	0·4%	7	0·5%	0·69 (0·17–2·51)	0·53
Other intracranial haemorrhage†	2	0·2%	1	0·1%	1·92 (0·10–113·3)	0·65
Systemic embolism‡	1	0·1%	3	0·2%	0·32 (0·01–3·99)	0·36
Total number of events	24	1·8%	48	3·8%	0·48 (0·28–0·80)	0·0027

RR=relative risk. *Type of stroke was determined by the endpoint committee on the basis of brain imaging or post-mortem findings. If neither of these was available, the stroke was classified as unknown. †The three other intracranial haemorrhages were subdural; two of these were fatal (one in each treatment group). ‡Two of the systemic emboli were fatal (one in each treatment group).

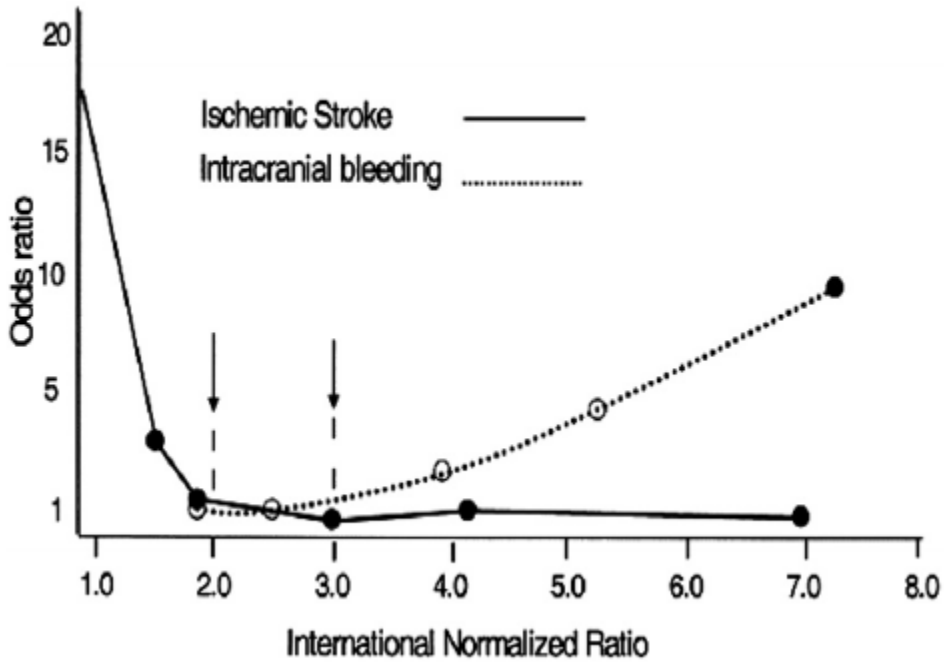
Table 3: **Nature of primary events**

Mant et al; Lancet 2007

L'aspirina negli anziani ha la stessa probabilità della warfarina di determinare stroke ischemico

- In uno studio prospettico (BAFTA Study) in cui pazienti con FA di età>75 anni erano randomizzati all'uso di warfarin o di aspirina, la superiorità del warfarin nella prevenzione dello stroke è confermata. Inoltre da tale studio emerge come il rischio emorragico dei 2 trattamenti nell'anziano non sia diverso. L'uso di aspirina pertanto nel soggetto di età>75 anni si associa ad una efficacia nettamente minore con un rischio emorragico analogo a quello del warfarin, suggerendo che questo trattamento debba essere sempre preferito.

Rischio di stroke ischemico ed emorragico nel paziente con FA in relazione all'intensità dell'anticoagulazione



Il limite di sicurezza cion warfarin è piuttosto stretto

Fuster et al, Circulation 2011

Rischio di stroke ischemico ed emorragico nel paziente con FA in relazione all'intensità dell'anticoagulazione

Nei pazienti trattatati con farmaci VKA il livello di anticoagulazione viene misurato come Tempo di protrombina - International Normalized Ratio (PT-INR). I valori di intervallo terapeutico consigliati sono compresi tra 2.0 e 3.0 in quanto questo intervallo è associato alla minore indicenza di stroke ischemico e al più basso rischio emorragico. Per valori di PT-INR<2.0 il rischio di stroke crese gradualmente, mentre valori di >3.0 si associano ad un progressivo aumento del rischio emorragico. Peranto è necessaria una adeguata gestione della terapia con VKA al fine di ottenere una elevata percentuale di tempo trascorsa all'interno del range terapeutico (TTR). Valori di TTR>60 sono associati con il maggiore beneficio clinico della terapia.

Fibrillazione Atriale

- Il rischio complessivo di stroke dei pazienti con FA è di circa 4-5 volte superiore rispetto a soggetti di controllo della stessa età. Tuttavia è emerso che tale rischio varia molto in relazione alle condizioni cliniche associate alla FA, andando da 1.0-2.0% a circa il 20%. Pertanto la strategia terapeutica dovrà essere modulata in relazione al rischio, per ottenere il miglior rapporto rischio/beneficio del trattamento stesso.
- Sono quindi stati analizzate le condizioni cliniche associate alla FA per identificare quali si associassero al rischio di stroke. Come riportato in tabella, molti parametri sono stati identificati. Per quanto riguarda l'età, il rischio di stroke aumenta con l'aumentare di questa con andamento progressivo e continuo. Pertanto si è cercato di identificare dei punti soglia di aumento del rischio che consentissero una applicabilità clinica pratica di questa informazione. Il rischio è basso in soggetti di età < a 65 anni, sale successivamente e in maniera significativa aumenta oltre i 75 anni.

Fibrillazione Atriale

Il rischio di stroke varia molto a seconda delle caratteristiche del paziente. Nei dati del Framinghan Heart Study il rischio varia grandemente, da 1.0 a 27.7 per 100 anni-paziente a seconda dei fattori di rischio associati.

FATTORI DI RISCHIO PER STROKE NEL PAZIENTE CON FA:

- Età
- Sesso
- Ipertensione
- Diabete Mellito
- Scompenso cardiaco
- Malattie vascolari
- Storia di pregresso stroke o TIA

Fattori di rischio per stroke nel paziente con FA

Analizziamo ora i fattori di rischio per stroke in corso di FA per i quali sono disponibili dati in molte coorti di pazienti. Sulla base di questi dati sono stati proposti molti modelli di stratificazione del rischio di stroke nel paziente con FA, allo scopo di favorire una rapida ed efficace stratificazione del rischio del singolo paziente da parte del clinico che deve indicare la strategia antitrombotica più adeguata.

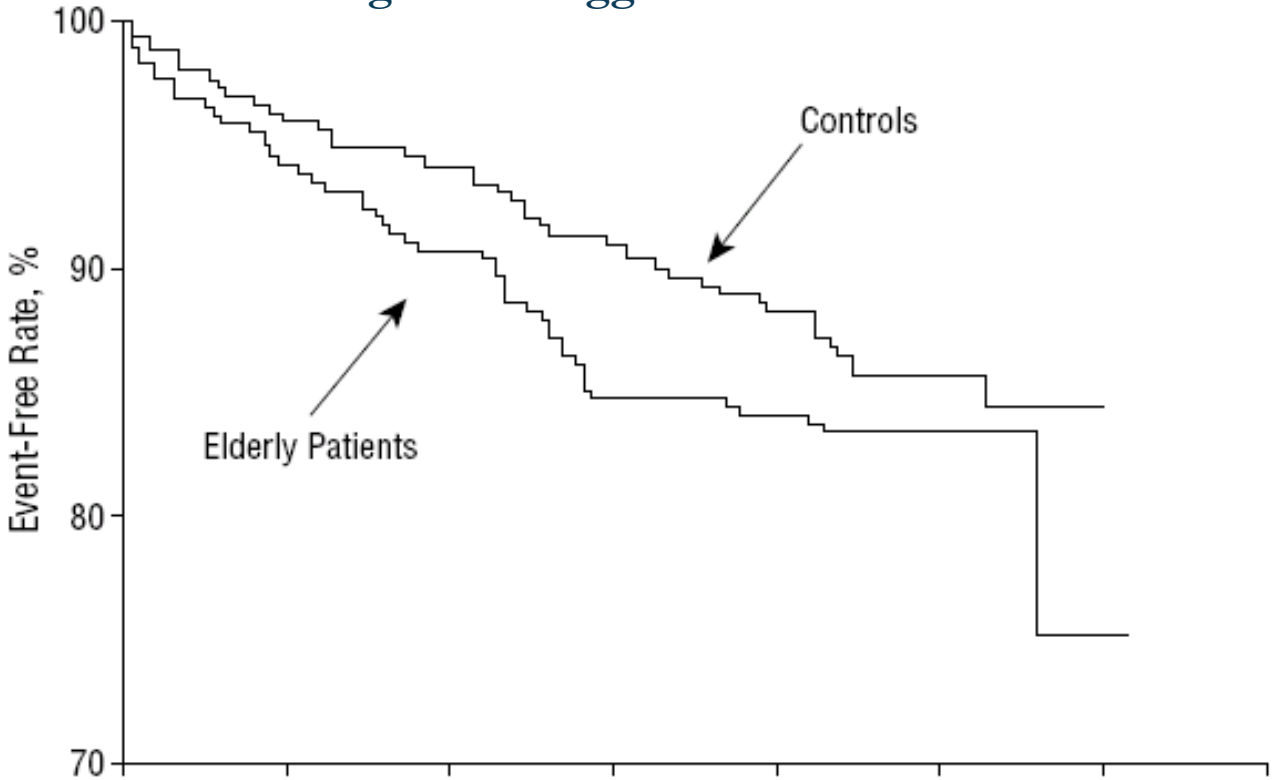
Fattori di rischio per stroke nel paziente con FA

- **ETÀ**

Il rischio di stroke nei pazienti con FA cresce progressimante con il crescere dell'età. Tuttavia, per rendere più agevole la decisione del clinico, sono stati individuate delle età soglia. Il rischio diventa significativo all'età di 65 anni e molto più elevato dopo i 75 anni. Tuttavia anche il rischio emorragico aumenta con l'età e una elevata pertentuale di pazienti anziani non viene trattato con farmaci anticoagulanti proprio per timore dell'aumentato rischio emorragico.

Oral Anticoagulation Treatment in the Elderly

Numerosi studi confermano l'aumento del rischio emorragico nell'anziano. In diapositiva sono riportati i dati dello studio italiano ISCOAT che conferma l'aumentato rischio emorragico dei soggetti trattati con farmaci VKA.



Event-free rates (Kaplan-Meier curves) of total bleeding

Arch Intern Med. 2000;160:470-478

Bleeding risk in very old patients on treatment: results from the prospective collaborative EPICA Study

Tuttavia il rischio assoluto di eventi emorragici anche nel paziente molto anziano resta accettabilmente basso, come dismotrano i dati dello studio EPICA condotto recentemente nei centri italiani per la sorveglianza dei pazienti in terapia con VKA.

Bleeding events

Total, n (rate per 100 patient-y)	179 (1.87)
Mean age (range), y	85 (80–94)
Time elapsed from start of VKA treatment, mo	14.2 (0.1–109)
Median INR (range)	2.5 (1.0–13.8)
Bleeds with INR of 2.0–3.0, n (%)	147 (82.1)
Patients <85 y, n (rate per 100 patient-y)	115 (1.71)
Patients ≥85 y, n (rate per 100 patient-y)	64 (2.22)*

VKA indicates vitamin K antagonist; INR, international normalized ratio.

*Patients ≥85 versus <85 years of age: relative risk, 1.3; 95% confidence interval, 1.0 to 1.65; P=0.048.

sopra gli 85 si sanguina di più che sotto gli 85

Poli D et al. Circulation, 2011

The Net Clinical Benefit of Warfarin Anticoagulation in Atrial Fibrillation

Daniel E. Singer, MD, Yuchiao Chang, PhD, Margaret C. Fang, MD, MPH, Leila H. Borowsky, MPH, Niela K. Pomernacki, RD, Natalia Udaltsova, PhD, and Alan S. Go, MD

Un tipo di definizione del Beneficio Clinico Netto

Net Clinical Benefit—We defined the core net clinical benefit of warfarin therapy in atrial fibrillation as the annualized rate of thromboembolic events (TE rate) prevented minus the annualized rate of intracranial hemorrhages (ICH rate) induced multiplied by a weighting factor. The following equation illustrates this definition:

$$\text{Net Clinical Benefit} = (\text{TE rate}_{\text{off warfarin}} - \text{TE rate}_{\text{on warfarin}}) - \text{Weight} \times (\text{ICH rate}_{\text{on warfarin}} - \text{ICH rate}_{\text{off warfarin}})$$

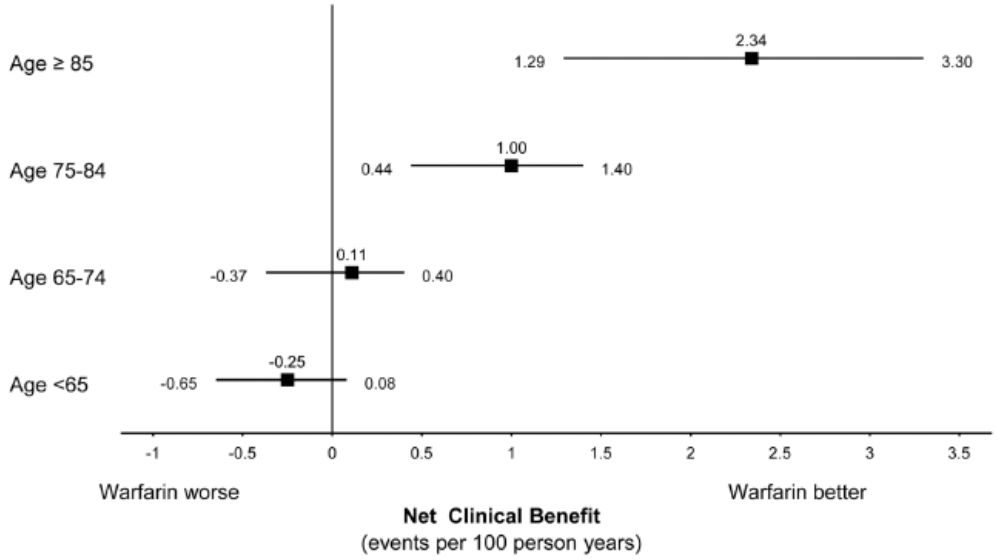
Allo scopo di valutare complessivamente vantaggi e svantaggi del trattamento anticoagulante, è stato proposto un indicatore definito com 'beneficio clinico netto'. Come indicato in diapositiva, questo è definito come il tasso di eventi tromboembolici per anno meno il tasso di emorragie intracraniche per anno in corso di trattamento anticoagulante.

Ann Intern Med. 2009

The Net Clinical Benefit of Warfarin Anticoagulation in Atrial Fibrillation

Daniel E. Singer, MD, Yuchiao Chang, PhD, Margaret C. Fang, MD, MPH, Leila H. Borowsky, MPH, Niela K. Pomernacki, RD, Natalia Udaltsova, PhD, and Alan S. Go, MD

Beneficio clinico netto in base alla età



Lo studio riportato in diapositiva dimostra come il beneficio clinico netto del trattamento con farmaci VKA aumenti progressivamente con l'aumentare dell'età. Questo dato insieme al basso rischio emorragico assoluto nel paziente anziano trattato con farmaci VKA dimostrato nello studio EPICA, indica come l'anziano tragga un considerevole vantaggio da tale terapia nella prevenzione dello stroke.

Ann Intern Med. 2009

- Lo studio riportato in diapositiva dimostra come il beneficio clinico netto del trattamento con farmaci VKA aumenti progressivamente con l'aumentare dell'età. Questo dato insieme al basso rischio emorragico assoluto nel paziente anziano trattato con farmaci VKA dimostrato nello studio EPICA, indica come l'anziano tragga un considerevole vantaggio da tale terapia nella prevenzione dello stroke.

Fattori di rischio per stroke nel paziente con FA

- **Ipertensione arteriosa**

Definita come: ipertensione sistolica, sisto-diastolica, storia di ipertensione o trattamento antipertensivo in atto.

Nella maggior parte degli studi si associa ad un aumento di rischio di stroke ed è pertanto accettata come fattore di rischio.

- **Diabete mellito**

L'associazione del Diabete mellito con il rischio di stroke ha dato risultati meno concordi nei diversi studi. Tuttavia è considerato un fattore di rischio consolidato.

- **Scompenso cardiaco**

Definito come: storia clinca di scompenso cardiaco o come ridotta frazione di eiezione all'ecocardiogramma. Anche questo parametro, per quanto meno solidamente associato al rischio di stroke, è considerato un fattore di rischio consolidato.

Fattori di rischio per stroke nel paziente con FA

- **Sesso femminile**

Le donne presentano un rischio di stroke superiore ai maschi di circa il 30%, tuttavia questo si verifica solo in soggetti di età >65 anni.

- **Malattie Vascolari**

Definito come: cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica o presenza di placche aortiche. Tali condizioni cliniche si associano ad un moderato aumento del rischio di stroke, anche se questo dato non è conferamto da tutti gli studi**.**

- **Storia di pregresso stroke o TIA**

Si tratta del principale fattore di rischio per recidiva di eventi ischemici cerebrali. Come emerge in maniera concordemente da tutti gli studi, i pazienti che hanno avuto un pregresso stroke o TIA presentano un rischio di recidiva di 2 volte e mezzo superiore rispetto ai pazienti in prevenzione primaria.

.

Risk factors for ischaemic stroke/TIA/systemic embolism in patients with AF

Table 3 Risk factors for ischaemic stroke/TIA/systemic embolism in patients with AF: the Swedish Cohort Atrial Fibrillation study (adapted from Friberg *et al.*[25])

	Multivariate hazard ratios (95% CI)
Age (years) <65 65–74 ≥75	 1.0 (Reference) 2.97 (2.54–3.48) 5.28 (4.57–6.09)
Female sex	1.17 (1.11–1.22)
Previous ischaemic stroke	2.81 (2.68–2.95)
Intracranial bleeding	1.49 (1.33–1.67)
Vascular disease (any) • Myocardial infarction • Previous CABG • Peripheral artery disease	1.14 (1.06–1.23) 1.09 (1.03–1.15) 1.19 (1.06–1.33) 1.22 (1.12–1.32)
Hypertension	1.17 (1.11–1.22)
Heart failure (history)	0.98 (0.93–1.03)
Diabetes mellitus	1.19 (1.13–1.26)
Thyroid disease Thyrotoxicosis	1.00 (0.92–1.09) 1.03 (0.83–1.28)

In questa tabella sono riassunti i diversi fattori di rischio per stroke e l'entità di aumento del rischio associato ad ognuno di essi (Hazard Ratio e intervalli di confidenza). Come si può osservare, l'età >75 anni si associa ad un aumento del rischio di circa 5 volte, mentre la storia di pregresso stroke/TIA di circa 2.8 volte.

Modelli di stratificazione del rischio per stroke nel paziente con FA

$CHADS_2$ SCORE	
Congestive heart failure	1 punto
Hypertension	1 punto
Age >75 years	1 punto
Diabetes Mellitus	1 punto
Stroke/TIA	2 punti
Punteggio 0-6 punti	

CHA_2DS_2VASc SCORE	
Congestive heart failure	1 punto
Hypertension	1 punto
Age 65-74 years	1 punto
Age >75 years	2 punto
Diabetes Mellitus	1 punto
Stroke/TIA	2 punti
Vascular disease	1 punto
Female sex	1 punto
Punteggio 0-9 punti	

Gage BF, JAMA 2001

Lip G et al, Chest 2010

Sono riportati in questa diapositiva i 2 modelli di rischio oggi più utilizzati. Lo score CHADS2 è un semplice e pratico meodello di stratificazione del rischio, basato su 5 items ad ognuno dei quali viene attribiito 1 punto ad eccezione della storia di stroke o TIA che si associano a 2 punti. Tuttavia una larga parte dei pazienti (stimata intorno al 50%) presenta score CHADS2 molto basso, compreso tra 0 e 1. Questo gruppo di soggetti a basso rischio necessita pertanto di una migliore stratificazione, in quanto solo una parte di questi è veramente a basso rischio. Per questo è stato recentemente proposto lo score CHA2DS2Vasc che include anche fattori di rischio minore. Vengono inclusi in questo modello 7 items (1 punto per ciascuno, 2 punti per storia di stroke/TIA e età >75 anni) fino ad un massimo di 9 punti.

Rischio di stroke associato ad ogni punteggio

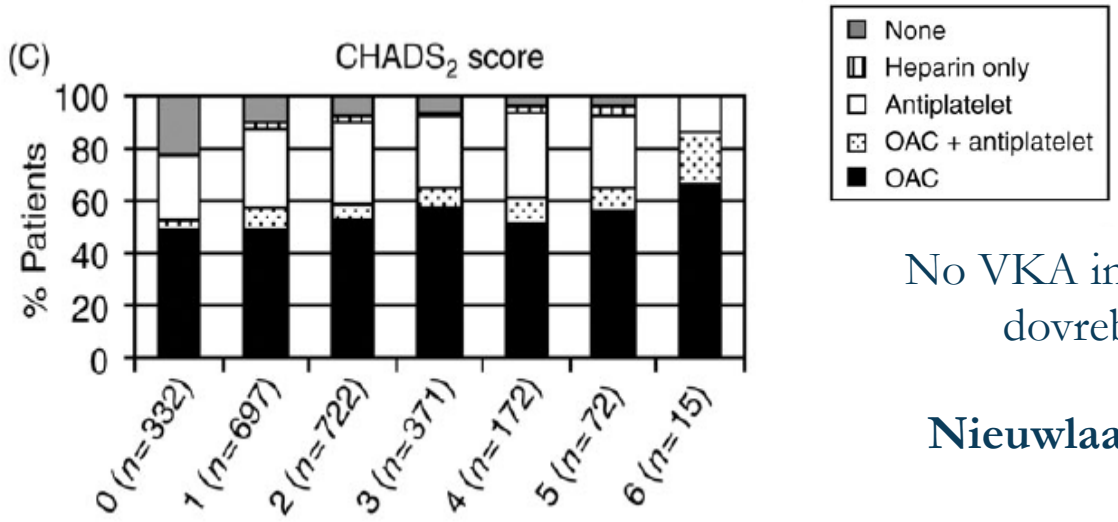
IN questa diapositiva si riporta il rischio di stroke associato ad ogni punteggio di rischio dei 2 modelli CHADS2 e CHA2DS2Vasc.

Table 7 $CHADS_2$ score and stroke rate

$CHADS_2$ score	Patients (n=1733)	Adjusted stroke rate (%/year)[a] (95% confidence interval)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

(c) Adjusted stroke rate according to CHA_2DS_2-VASc score		
CHA_2DS_2-VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year)[b]
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Utilizzo della terapia anticoagulante nel paziente con FA: risultati della Euro Heart Survey (2003-2004)



No VKA in ca 40% dei pazienti che dovrebbero essere trattati

Nieuwlaat et al, Eur Heart J 2006

Le linee guida internazionali e nazionali consigliano che la profilassi dello stroke nei pazienti con FA venga effettuata in relazione alla presenza di fattori di rischio associati e non in base alla presenza di FA di per sè. Tuttavia nella pratica clinica si assiste ad un importante sotto-utilizzo di questo trattamento e l'uso dei VKA è spesso indipendente dalla severità del rischio trombotico, invece di essere guidato da questo.
I dati riportati in tabella si riferiscono ad uno studio condotto in molti paesi europei e dimostrano come molto spesso il medico scelga il trattamento profilattico sulla base di criteri non corrispondenti al rischio di stroke del singolo paziente.

HAS-BLED bleeding risk score

HAS-BLED bleeding risk score

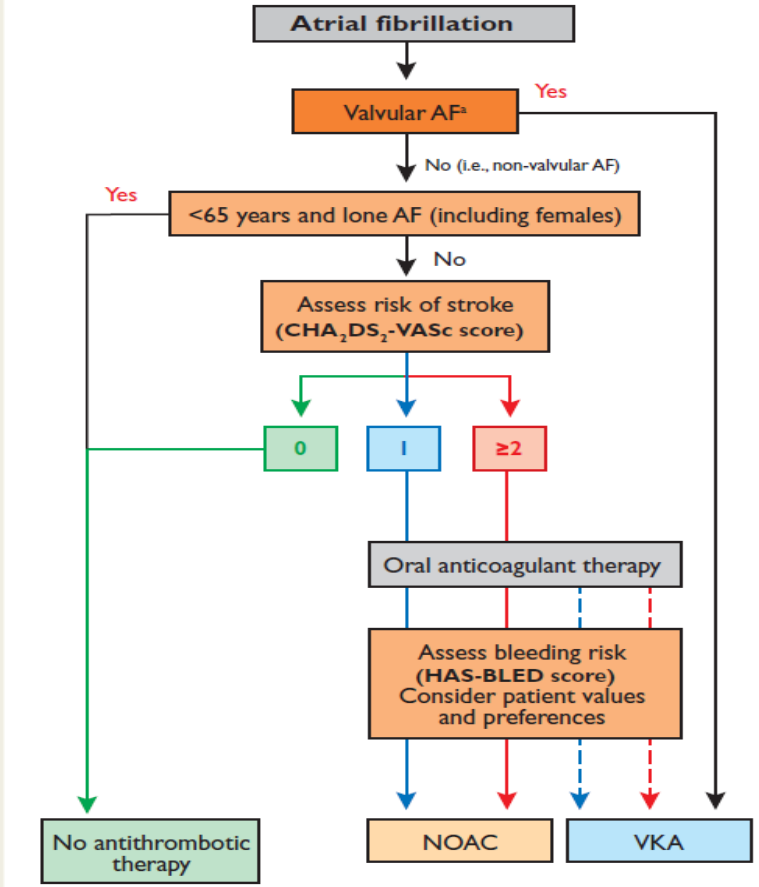
Letter	Clinical characteristic[a]	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Low risk = 0-1
Intermediate risk = 2
High risk = ≥ 3

Pisters et al 2009

Nella valutazione dell'indicazione al trattamento anticoagulante è necessario considerare anche il rischio emorragico del paziente. A tale proposito sono stati proposti numerosi modelli di stratificazione che tuttavia si sono dimostrati in gran parte di scarsa utilità pratica. Inoltre i principali fattori di rischio per stoke, l'età avanzate e la storia di stroke/TIA, sono anche fattori di rischio emorragico. In aggiunta altri fattori riconosciuti di aumentato rischio emorragico come l'insifficienza renale, aumentano anche il rischio di stroke. Pertanto la valutazione del rischio emorragico del paziente è necessaria soprattutto per attuare una attenta sorveglianza clinica e per correggere le condizioni favorenti l'emorragia (ad es. il danno gastrico e l'ipertensione).
Nella dispositiva è riportato lo score HASBLED il cui uso è suggerito nelle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia. Gli autori di tali linee Guida sottolineano tuttavia che non deve essere mai usato per non effettuare un trattamento anticoagulante, ma per identificare i pazienti a rischio e mettere in atto startegie preventive del sanguinamento.

Choice of antithrombotic therapy



Camm J et al, Eur Heart J
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

La diapositiva riporta le Linee guida della Società Europea di Cardiologia. I pazienti con CHA2DS2Vasc=0 non richiedono alcuna profilassi antitrombotica. Per i soggetti con uno score di 1 o superiore, la terapia anticoagulante con farmaci VKA o con i nuovi anticoagulanti orali, è indicata. L'uso di aspirina deve essere considerata solo in soggetti per cui l'uso di anticoagulanti sia controindicato o che ne rifiutino l'assunzione. Una valutazione del rischio emorragico mediante lo score HAS-BLED, è suggerita per sorvegliare con particolare attenzione i soggetti ad elevato rischio emorragico. In ogni caso un elevato HAS-BLED score non deve mai portare ad escludere un paziente dalla profilassi con un farmaco anticoagulante.

Linee Guida- Società Europea di Cardiologia (ESC) 2012

Nella presentazione sono stati esposti i dati relativi alla terapia anticoagulante condotta con farmaci VKA. Nel corso degli ultimi 3 anni sono stati pubblicati i risultati di grandi studi condotti con i nuovi anticoagulanti orali (NOA) nei pazienti con fibrillazione atriale. Nella diapositiva seguente sono riassunte le indicazioni della ESC riguardante il loro uso nel paziente con FA. Questi, che saranno a breve disponibili anche nel nostro paese, dovranno essere considerati nel trattamento del paziente con FA, secondo le indicazioni ogni qualvolta sia indicata una terapia anticoagulante.

Linee Guida- Società Europea di Cardiologia (ESC) 2012

- I nuovi farmaci anticoagulanti orali (NOA) (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) offrono una migliore efficacia, sicurezza e comodità rispetto ai farmaci VKA.
- Al momento c'è una evidenza insuffciente per raccomandare l'uso di un NOA rispetto da un altro, benchè alcune caratteristiche del paziente, la compliance, la e I costi siano considerazioni rilevanti della scelta del farmaco.
- Rimangono dubbi circa l'utilizzazione dei NOA nei pazienti molto anziani. Inoltre nei pazienti con insufficienza renale che sono stati esclusi dai trial. Inoltre si deve considerare che in particolare dabigatran presenta una eliminazione prevelentemente renale.

Camm J et al, Eur Heart J
doi:10.1093/eurheartj/ehs253

ESC Guidelines2012

- NOAC sono largamente preferibili rispetto agli inibitori della vitamina K nella maggior parte dei pazienti con FA non valvolare quando siano utilizzati come negli studi clinici di fase III

- Si raccomanda di rispettare le indicazioni approvate e la sorveglianza post-marketing

Per un trattamento efficace e sicuro (NOAC)

- Educazione del Paziente
- Controllo di qualità del Laboratorio
- Controllo di qualità della Terapia
- Controllo clinico Specifico

Per un trattamento efficace e sicuro (NOAC)

- Educazione del Paziente
- Educazione del prescrittore
- Aderenza al trattamento
- Controllo clinico Specifico

Prescrizione NOAC
Valutazione clinica iniziale

- Valutare le indicazioni al trattamento (come da scheda tecnica)
- Età e peso corporeo
- Escludere le controindicazioni assolute ad un trattamento anticoagulante (Gravidanza, emorragia pericolosa per la vita nel mese precedente)
- Valutare le controindicazioni relative
- Anamnesi farmacologica (possibili interazioni)

Prescrizione NOAC
Valutazione di laboratorio iniziale I

Richiedere i seguenti test per valutare:

- lo stato emostatico del paziente (PT, a PTT, emocromo completo con piastrine)
- la funzione epatica e renale mediante il calcolo della clearance della creatinina*

*clearance della creatinina (ml/min) può essere csalcolata utilizzando il valore della creatininemia value mediante la formula di Cockroft-Gault: [(140-age) x peso corporeo in Kg /72 x creatininemia mg/dl] x (0.85, se si tratta di un soggetto di sesso femminile)

Prescrizione NOAC
Valutazione di laboratorio iniziale II

- In caso di clearance della creatinina <30ml/min (grave insufficienza renale) è sconsigliabile l'uso dei NAO in quanto i pazienti con insufficienza renale sono stati esclusi dagli studi di fase III
- In caso di clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min (insufficienza renale moderata) va considerato un dosaggio ridotto dei NAO ed un controllo sistematico della funzione renale.
- In caso di clearance della creatinina > 50 ml/min si possono utilizzare i dosaggi standard

Piano Terapeutico NOAC

Farmaco prescrivibile da specialisti in cardiologia, ematologia, neurologia, medicina interna, angiologia e dai medici di Centri Trombosi accreditati dalla Federazione dei Centri Trombosi (FCSA) e individuati dalla Regione, ospedalieri o di Aziende Sanitarie. Il medico prescrittore si impegna a:

- Farsi carico del follow up (al 3, 6, 12 mese nel primo anno e poi semestralmente dal secondo anno) del paziente controllandone la compliance e la funzione renale

ovvero

- Affidare il paziente ad un Centro Trombosi accreditato per il suddetto follow up.

ovvero

- Attivare una procedura di gestione integrata con il Medico di Medicina Generale

Dabigatran (Pradaxa)

Dabigatran (Pradaxa)150mg x2
CHADS2 score ≥ 1 E TUTTE LE SEGUENTI CONDIZIONI:
Creatinina clearance >50ml/min
Età < 75 anni
Peso corporeo >50 Kg

Dabigatran 110mg x2
CHADS2 score ≥ 1 E UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:

Creatinina clearance > 30 <50ml/min
Età > 75 anni
Peso corporeo <50 Kg

Rivaroxaban (Xarelto)

Rivaroxaban (Xarelto) 20 mg 1cp al dì

CHADS2 score ≥ 1 E TUTTE LE SEGUENTI CONDIZIONI:

Creatinina clearance >50ml/min
Età < 75 anni
Peso corporeo > 50 Kg

Rivaroxaban (Xarelto) 15 mg 1cp al dì

CHADS2 score ≥ 1 E UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:

Creatinina clearance > 30 <50ml/min
Età > 75 anni
Peso corporeo <50 Kg

Apixaban (Eliquis)

Apixaban (Eliquis) 5mg 1cp x 2al dì

CHADS2 score ≥ 1 E TUTTE LE SEGUENTI CONDIZIONI:

Creatinina clearance >50ml/min
Età < 75 anni
Peso corporeo > 50 Kg

Apixaban (Eliquis) 2.5 mg 1cp x 2 al dì

CHADS2 score ≥ 1 E UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:

Creatinina clearance > 30 <50ml/min
Età > 75 anni
Peso corporeo <50 Kg

Pazienti nei quali i NOAC dovrebbero rimpiazzare i VKA

- Pazienti con un TTR < 50-55%
- Pazienti con difficoltà ad eseguire regolari controlli di laboratorio
- Pazienti con pregressa emorragia cerebrale
- Pazienti trattati con farmaci che interferiscono con VKA e rendono difficile la stabilizzazione del trattamento
- Pazienti con chiara preferenza per i NAO

La qualità del trattamento con VKA influenza il beneficio clinico derivato dall'uso dei NOAC

Wallentin L, Lancet 2010

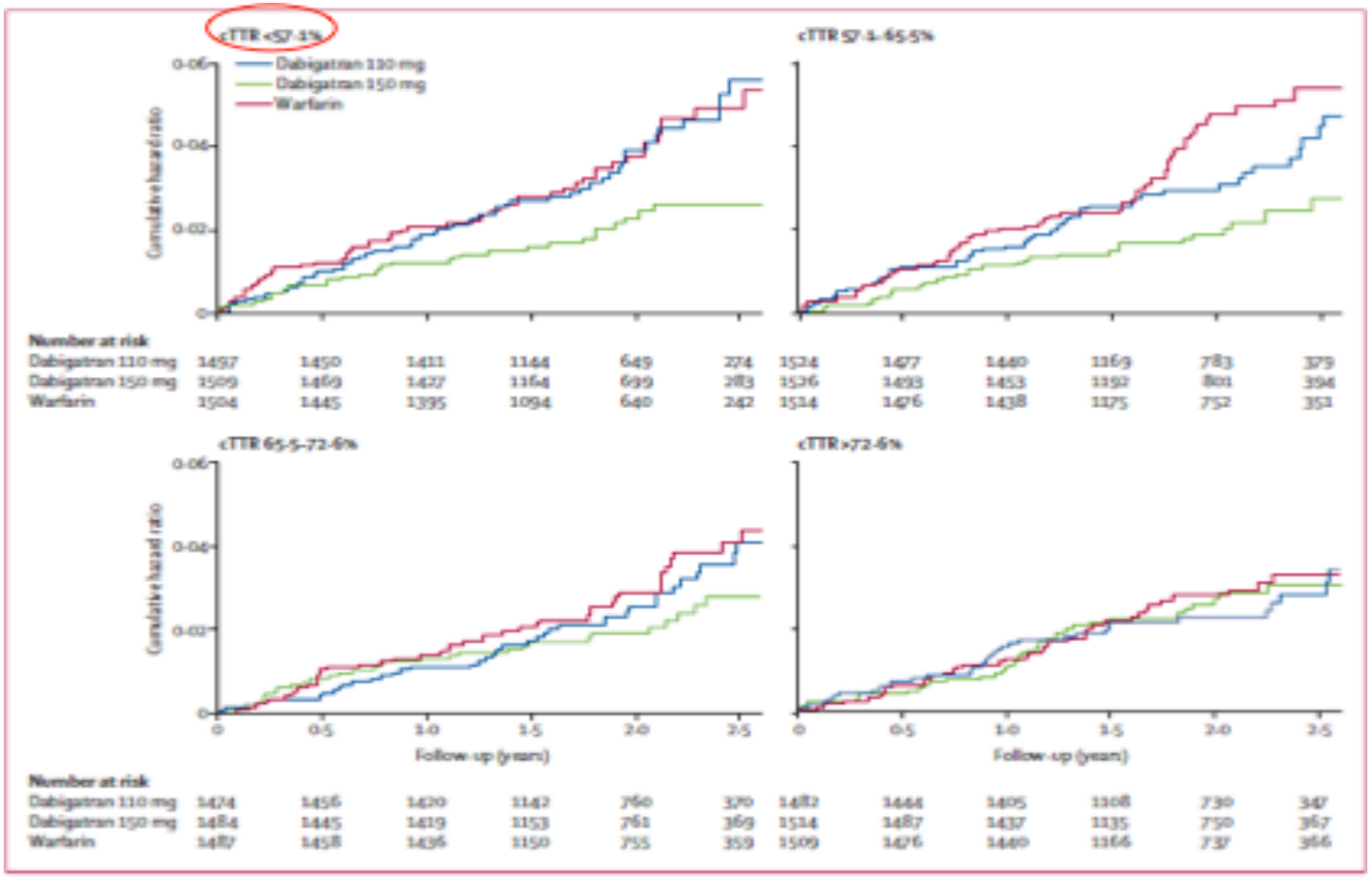


Figure 2: Time to primary outcome in each quartile of centre's mean time in therapeutic range
cTTR=centre's mean time in therapeutic range.

Quando il TTR cioè la qualita della terapia è ottima non ci sono risultati migliori con l'uso di dabigatran nella FA

Check list arruolamento pazienti a NOAC

Controindicazioni alla terapia anticoagulante	√
Età e peso	√
Funzionalità renale: CrCl*:-_____ mL/min	√
Aderenza/persistenza al trattamento	√
SE GIA IN AVK: difficoltà logistiche al monitoraggio periodico di laboratorio	√
SE GIA IN AVK: valutazione stabilità trattamento **< 50% (INR in range ultimi 6 mesi)** **< 55% (TTR ultimi 6 mesi))**	√
Ischemia cerebrale acuta recente	√
Storia di patologie maggiori GI o emorragie GI nell'ultimo anno	√
Concomitante utilizzo cronico di induttori/inibitori P450-CYP3A4	√
Concomitante utilizzo cronico di induttori/inibitori P-gp	√
Storia di infarto miocardico o cardiopatia ischemica	√

Possibili interazioni farmacologiche

	Dabigatran	Rivaroxaban, edoxaban, apixaban
P-glycoprotein inhibitors (amiodarone, phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	Yes	Yes
P-glycoprotein inducers (dexamethasone, rifampicin, St. John's Wort)	Yes	Yes
CYP3A4 inhibitors (phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, erythromycin, telithromycin, nefazodone, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	No	Yes
CYP3A4 inducers (carbamazepine, efavirenz, nevirapine, phenytoin, phenobarbitone, rifabutin, rifapentine, rifampicin, St. John's Wort, alcohol, eucalyptol)	No	Yes
NSAIDS (aspirin, naproxen, diclofenac)	Yes	Yes
Antiplatelet agents (clopidogrel)	Yes	Yes

Pengo V et al 2011

Come passare da VKA a NOAC

- Se INR <2 sospendere warfarina e si può iniziare direttamente il NAO
- Se INR tra 2.0 e 3.0 si sospende warfarina e si inizia NAO dopo 2gg
- Se INR >3 si sospende la warfarina e si esegue INR dopo 48 h

Informazione e consegna materiale al paziente

Spiegare al paziente:

- Le caratteristiche del NOAC
- Le modalità di assunzione del NOAC
- Le possibilità di interazione con altri farmaci
- La necessità di portare con sé un documento che attesti che è in corso un trattamento con un NOAC (specificandone il nome) e un numero di telefono a cui rivolgersi in caso di urgenza/emergenza.

Compliance

- Spiegare al paziente l'importanza di assumere scrupolosamente il nuovo farmaco alle dosi e con le modalità indicate.
- Spiegare che la mancata assunzione anche temporanea potrebbe avere gravi conseguenze
- Spiegare che a differenza dell'aspirina, la mancata assunzione del nuovo farmaco lascia rapidamente il paziente non protetto
- Spiegare che non si deve interrompere spontaneamente il farmaco in caso di emorragie trascurabili (emorragia congiuntivale o gengivale). Rivolgersi sempre al medico.

Per chi dimentica una dose

- Per dabigatran*: Si raccomanda di proseguire come se la dose giornaliera fosse stata assunta correttamente.

- Per rivaroxaban*: Per il paziente in terapia con rivaroxaban 20 mg al giorno, la dose omessa dovrebbe essere assunta immediatamente nella stessa giornata anche se non nell'orario abituale, proseguendo dal giorno successivo l'assunzione raccomandata.

*non è invece possibile raddoppiare la dose il giorno successivo per compensare la dimenticanza

In caso di chirurgia elettiva

Sospendere dabigatran*:

- Il giorno prima se clearance creatinina >80ml/min
- 1-2gg prima se clearance creatinina >50 - <80ml/min
- 2-3gg prima se clearance creatinina >50 - <80ml/min

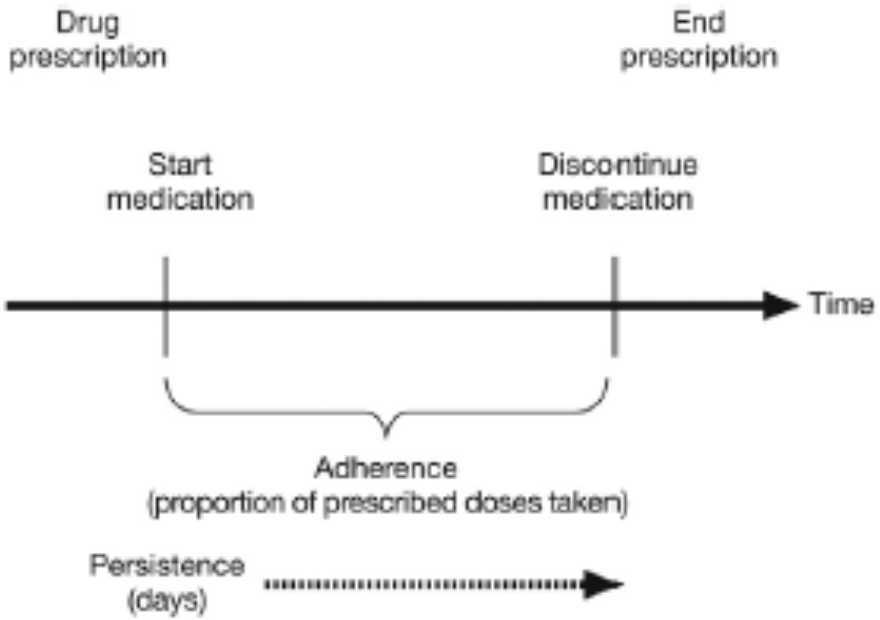
*La sospensione va prolungata in caso di elevato rischio emorragico o chirurgia maggiore (secondo test di laboratorio: dTT)

Sospendere rivaroxaban:**

- Il giorno prima se clearance creatinina >50ml/min
- Due giorni prima se clearance creatinina >30 - <50ml/min

** Valutare il tempo di protrombina in caso di alto rischio emorragico

Aderenza e persistenza alla terapia



Aderenza: percentuale di assunzione del farmaco sul totale prescritto in un determinato intervallo di tempo

Persistenza: la durata complessiva della terapia nel tempo

Esempio di inadeguata persistenza

Dopo sindrome coronarica acuta:

L' uso continuativo dei farmaci dopo 6-12 mesi:

- Aspirina 71%
- beta-bloccanti 46%
- statine 44%
- Tutti e tre i farmaci 21%

Newby LK, Circulation 2006

Come migliorare aderenza e persistenza

- Visite di follow up da parte del prescrittore*
- Visite di follow up da parte del MMG***
- Visite di follow up da parte di medici del Centro Trombosi*****
- Farmacie del territorio (refill frequency)****
- Visite di follow up da parte degli Infermieri sul territorio***
- Telefonate di richiamo da parte di infermmieri***
- Quaderno della terapia compilato dal paziente*
- Educazione al tempo della prescrizione***
- Educazione specifica con depliant e questionari****

Registro START

Un registro per valutare l'efficacia e la sicurezza dei nuovi anticoagulanti rispetto a warfarina

- Indipendente
- Aperto a tutti
- Multisponsor
- E' stato costruito un database centrale in connessione con i database periferici dei centri partecipanti.
- Registra gli eventi in modo prospettico nei pazienti che iniziano il trattamento con anticoagulanti vecchi e nuovi

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (FCSA)

Acura di: Armando Tripodi

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Indicazioni ai trattamenti antitrombotici

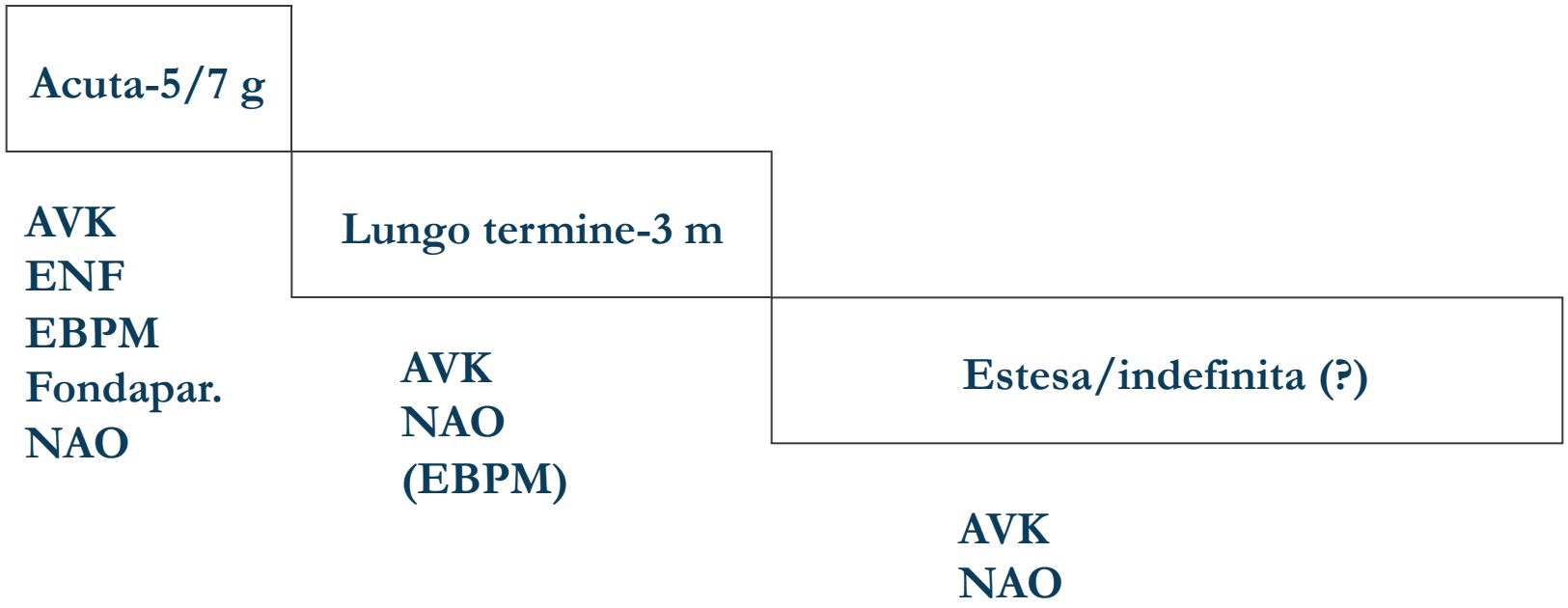
Lezione 2

Le protesi Valvolari Cardiache

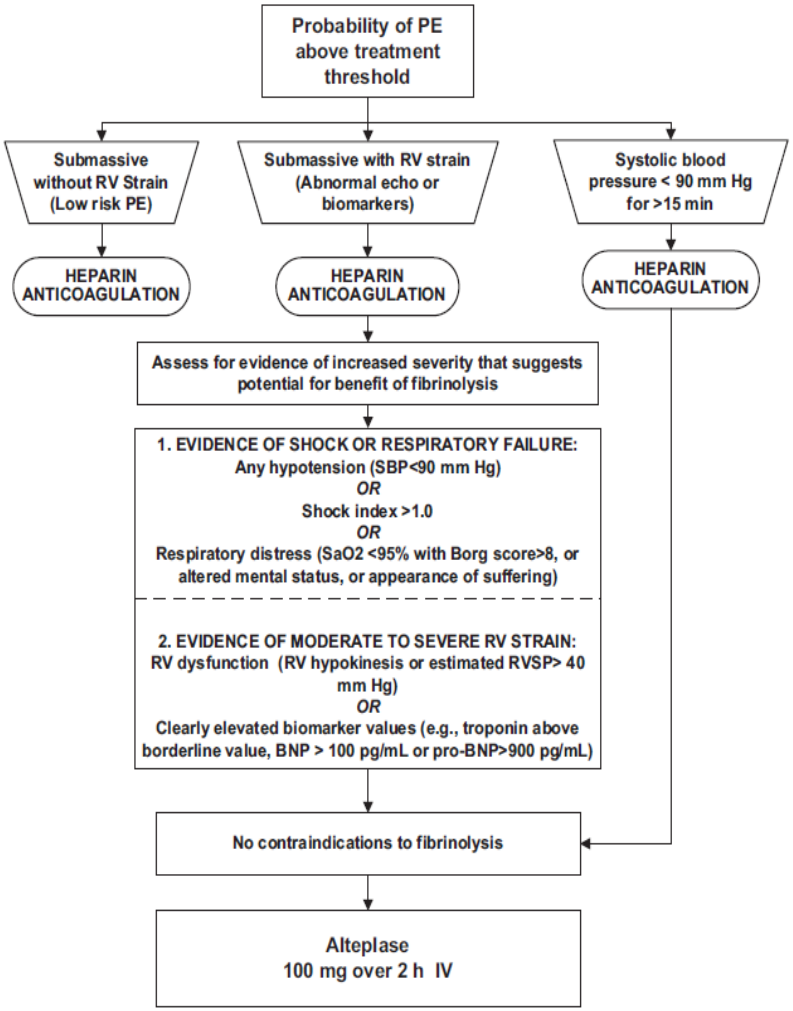
Fasi della terapia AC di TVP ed EP
(se emodinamica vedi oltre)

- Gli anticoagulanti anti-vitamina K (AVK), per il loro meccanismo d'azione basato sull'impedimento alla formazione di nuovi fattori vitamina-K dipendenti ma non sull'inibizione di quelli già presenti, hanno un effetto ritardato di almeno 5-7 gg dalla loro inziale somministrazione.
- Ciò rende indispensabile associare inizialmente all'AVK anche un farmaco anticoagulante ad azione immediata, che va sospeso dopo almeno 5 gg di terapia e quando l'INR sia > 2.0 per due giorni consecutivi.

Fasi della terapia AC di TVP ed EP
(se emodinamica vedi oltre)



Fasi della terapia AC di TVP ed EP
(se emodinamica vedi oltre)



In caso di presentazione come EP occorre valutare il trattamento iniziale più opportuno secondo le condizioni emodinamiche, tenendo presente l'indicazione alla trombolisi in caso di schock o grave ipotensione

Jaff et al. Circulation 2011

Immediata anticoagulazione

Quando iniziare

- Appena fatta la diagnosi di TVP/EP
- Anche in attesa di diagnosi se la probabilità clinica è alta
- Dopo aver escluso controindicazioni assolute agli anticoagulanti

Controindicazioni assolute agli anticoagulanti

- Grave emorragia in atto
- Recente intervento neurochirurgico o recente emorragia del SNC
- Grave diatesi emorragica congenita o acquisita
- Necessità di urgente chirurgia o manovra invasiva

Cosa fare in caso di controindicazione assoluta agli anticoagulanti

Filtro cavale

- Permanente: in caso di tumore o controindicazione prevedibilmente > 15-20 gg
- Rimuovibile: in caso di controindicazione prevedibilmente di durata minore

Farmaci anticoagulanti ad azione immediata

QUALI

- EBPM s.c. (1 scelta)
- Fondaparinux s.c.
- NAO
- ENF (per infusione continua) solo se:
  - Iinsuff. Renale (< 30ml clearence creatinina)
  - previste prossime manovre invasive o chir.
  - possibile trombolisi
- Argatroban (Novastan) se piastrinopenia da eparina (HIT)

Terapia iniziale del TEV (1)

- EBPM s.c., 100 UI / kg / 12 ore (secondo singole EBPM), preferite 2 somm./die
- Fondaparinux 7,5 mg s.c./24 ore (peso 50-100 Kg)
- Xarelto per os 15 mg x 2 al dì per i primi 21 gg, poi 20 mg 1 una volta al dì

In alternativa ENF: bolo iniziale di 5000 UI e.v. seguito da infusione continua per mantenere aPTT 1.5-2.5 (paziente da monitorare, ins. Renale)

Terapia iniziale della TVP (2)

- AVK (Coumadin) dal 1° o 2° g. (obiettivo range 2-3 INR)
  1 cp se previsto controllo INR dopo 4/5 gg
  1 o 2 cp (secondo età) se controllo INR dopo 3 g.
- Se INR basale > 1,5 = accertamenti e EBPM fino a conclusione accertamenti
- Calza elastica classe II° (o bendaggio se > edema)
- Camminare (salvo forte dolore/edema)
- Antinfiammatori solo in casi selezionati
- No AVK se associato cancro (proseguire EBPM), o prospettiva di interventi o manovre invasive, o impossibilità di monitoraggio

Aspetti peculiari degli anticoagulanti in gravidanza

- ENF e EBPM non attraversano la placenta
- AVK attraversano la placenta (controindicati 6-12° sett.)
  - Embriopatia nel 4-5% dei feti esposti tra 6 e 12 sett.
  - Riportate anomalie del SNC in ogni trimestre
  - Rischio emorragico al parto (da evitare dopo 36 sett.)
- Xarelto controindicato in gravidanza e allattamento
- AVK, ENF, EBPM non secreti nel latte

Il rischio di recidive del TEV

Il TEV ha una forte tendenza a recidivare

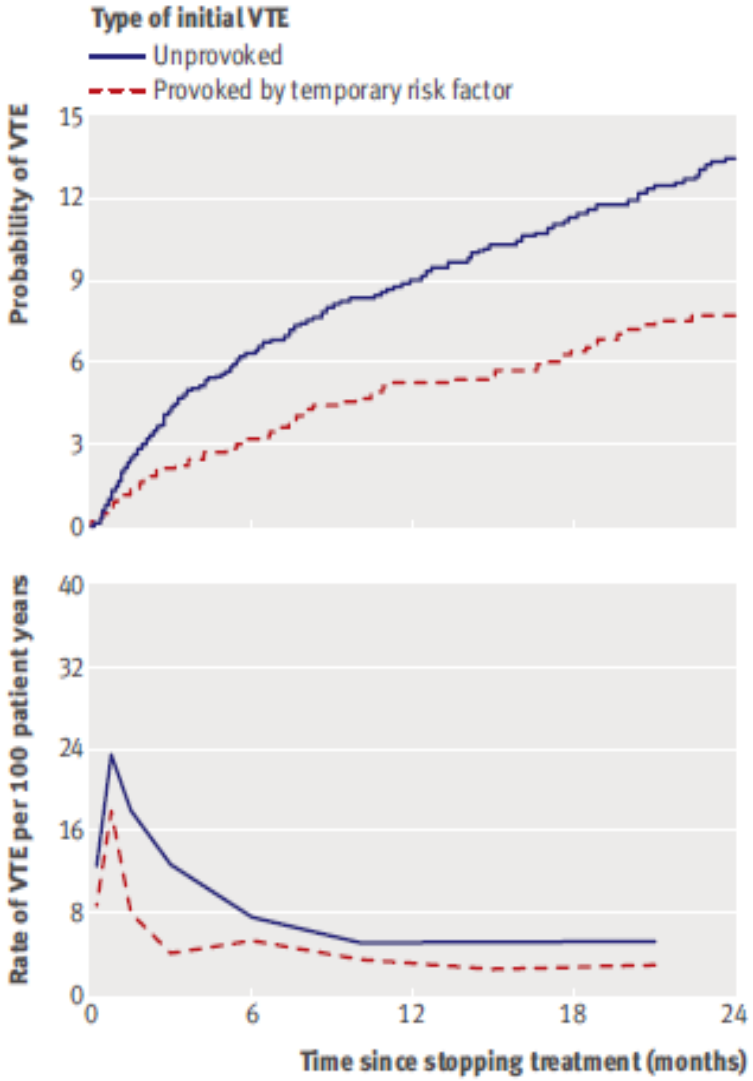
Le recidive aumentano il:

- Rischio di EP fatale e non-fatale
- La sindrome post-trombotica

Il rischio di recidive del TEV

- 17,5% (a 2 anni); 24,6% (a 5 a); circa il 30% (a 10 a)
- Le recidive sono più frequenti nei primi mesi dopo l'episodio iniziale;
- Sono più frequenti dopo EP
- Il rischio di recidiva è =
  - più basso nei casi di TEV secondaria a fattori scatenanti
  - maggiore se TEV idiopatiche (o non-provocate)

Il rischio di recidive del TEV



adjusted for age, sex, study, length of treatment before stopping anticoagulant, and location of initial VTE

Boutitie et al. BMJ 2011

Efficacia della terapia anticoagulante contro le recidive

- La terapia con AVK (INR > 2.0) è altamente efficace, con riduzione del rischio ~ 90%
- Ma le emorragie maggiori durante AVK sono il 2-3%, fatali 0,25%
- L'efficacia protettiva della terapia anticoagulante cessa quando cessa la terapia, qualsiasi sia stata la sua durata

Efficacia della terapia anticoagulante contro le recidive

BMJ

RESEARCH

Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials

Boutitie et al. BMJ 2011

Conclusione

Il rischio di recidiva una volta sospesa l'anticoagulazione è uguale, sia che la terapia sia stata data per soli 3 mesi o più a lungo

TVP prossimali ed EP non-provocate hanno un alto rischio di recidiva dopo la sospensione dell'anticoagulazione

Linee-guida dell'American College of Chest Physician (Kearon et al. Chest 2012)

La durata dell'anticoagulazione dopo una TVP prossimale e/o EP deve essere correlata al rischio di recidiva

- Rischio basso = bastano 3 mesi
  (TEV secondarie a fattori transitori e rimossi)
- Rischio alto = trattamento esteso (o indefinito)

  - evento idiopatico (non provocato)
  - più eventi
  - presenza di cancro
  - sindrome da antifosfolipidi

Linee-guida dell'American College of Chest Physician (Kearon et al. Chest 2012)

- I pazienti con un primo episodio di TEV non-provocato devono essere valutati dopo 3 mesi di anticoagulazione (AC) per definire il rapporto rischio/beneficio di estendere l'AC
- Per i pazienti con basso/moderato rischio emorragico e che sono in grado di effettuare un buon trattamento AC è suggerito un trattamento esteso (Grado 2B)
- I pazienti devono essere rivalutati periodicamente per verificare il rapporto rischio/beneficio di proseguire l'AC

Condizioni che consigliano un trattamento anticoagulante breve (almeno 3 mesi)

- TVP distale isolata
- TEV secondaria a fattore scatenante:
  - chirurgia maggiore
  - allettamento (>4 gg)
  - trauma grave
  - gesso/immobilizzazione
- Elevato rischio emorragico
- Difficoltà ad un buon trattamento AC
- Preferenze del paziente

Condizioni che consigliano un trattamento anticoagulante indefinito

- ≥ 2 eventi di TVP e/o EP (specie se idiopatici)
- ≥ 1 eventi rappresentati da EP associata a shock o ipotensione prolungata a rischio vitale
- Disfunzione Ventr. Dx/aumento pressioni polmonari
- Ultimo evento rappresentato da EP isolata e idiopatica
- Tumore in fase attiva
- Altri motivi per Terapia AC
- Preferenza del paziente

Altre condizioni da valutare su base individuale per un trattamento anticoagulante indefinito

Da valutare, anche dopo 1 solo evento (specie se idiopatico) se:

- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi;
- Deficit congenito di AT, PC, PS
- Omozigosi per F. V Leiden o per mutazione della protrombina
- Doppia eterozigosi (F. V Leiden e mutazione della protrombina)
- Più di un'alterazione trombofilica congenita (escluse: iperomocist., MTHFR, aumento del F. VIII, IX e XI)
- Marcata trombofilia familiare (clinicamente rilevante)

Linea di ricerca clinica attuale:

validare criteri per identificare tra i soggetti con un primo TEV non-provocato quelli che sono ad alto o a basso rischio di recidiva

- Presenza di trombofilia congenita (criterio solo parzialmente idoneo)
- Persistenza di residuo trombotico (in corso di valutazione)
- Valori di D-dimero > cut-off misurati dopo la sospensione dell'AC

Linea di ricerca clinica attuale

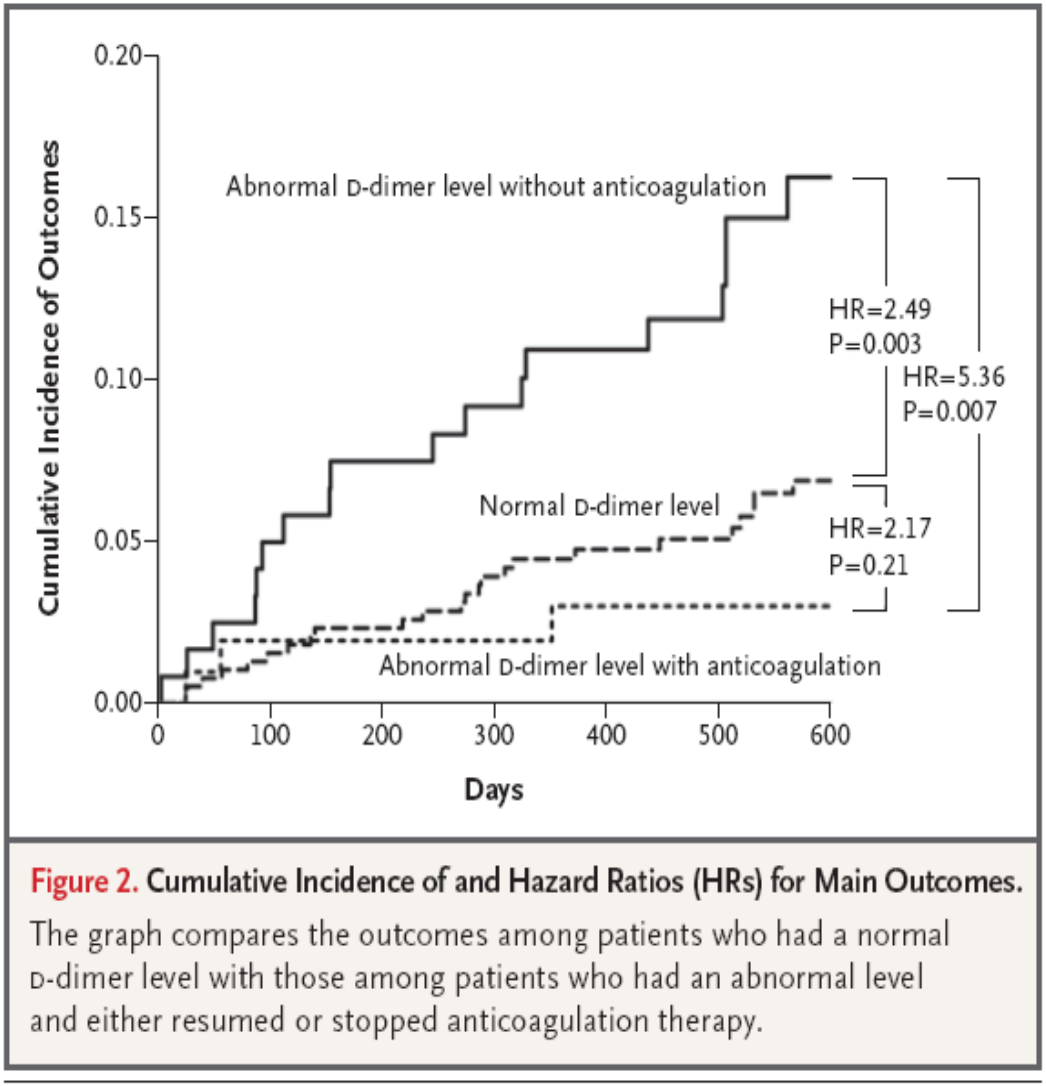


Figure 2. Cumulative Incidence of and Hazard Ratios (HRs) for Main Outcomes.

The graph compares the outcomes among patients who had a normal D-dimer level with those among patients who had an abnormal level and either resumed or stopped anticoagulation therapy.

Soggetti con primo TEV idiopatico e trattati mediamente per 6 mesi con AC. Dopo circa 1 mese dalla sospensione è stato misurato il D-dimero: quelli con D-dimero normale hanno proseguito senza AC; quelli con D-dimero alterato sono stati randomizzati a riprendere l'AC o a proseguire senza AC. Lo studio ha dimostrato che soggetti con D-dimero alterato dopo la sospensione dell'AC hanno un alto rischio di recidiva e traggono beneficio dal riprendere e mantenere nel tempo l'AC.

(Palareti et al., Prolong study, NEJM 2006;335:1780-9)

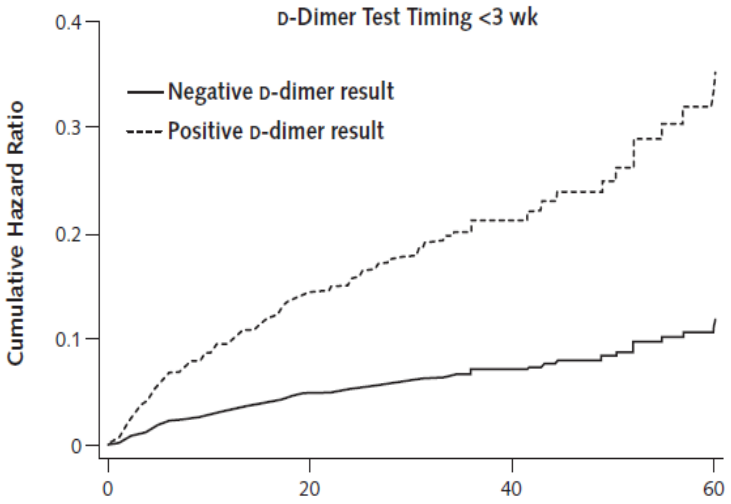
Linea di ricerca clinica attuale

Annals of Internal Medicine | REVIEW

Patient-Level Meta-analysis: Effect of Measurement Timing, Threshold, and Patient Age on Ability of D-Dimer Testing to Assess Recurrence Risk After Unprovoked Venous Thromboembolism

James Douketis, MD; Alberto Tosetto, MD; Maura Marcucci, MD; Trevor Baglin, MD, PhD; Mary Cushman, MD, MSc; Sabine Eichinger, MD; Gualtiero Palareti, MD, PhD; Daniela Poli, MD; R. Campbell Tait, MBChB; and Alfonso Iorio, MD

Figure 1. Cox-derived cumulative hazard for recurrent venous thromboembolism, by D-dimer status in patient subgroups defined by timing of D-dimer testing after anticoagulation.



Questa metanalisi ha esaminato i dati individuali di oltre 1800 pazienti arruolati in vari studi e ha confermato il più alto rischio di recidiva nei soggetti con D-dimero alterato misurato dopo la sospensione dell'AC.

Linea di ricerca clinica attuale

Journal of Thrombosis and Haemostasis, **10**: 1019–1025

Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH)

A. TOSETTO, * A. IORIO, † M. MARCUCCI, ‡ T. BAGLIN, § M. CUSHMAN, ¶ S. EICHINGER, ** G. PALARETI, †† D. POLI, ‡‡ R. C. TAIT§§ and J. DOUKETIS¶¶

Metanalisi dei dati individuali di 1818 pazienti arruolati in 7 studi prospettici

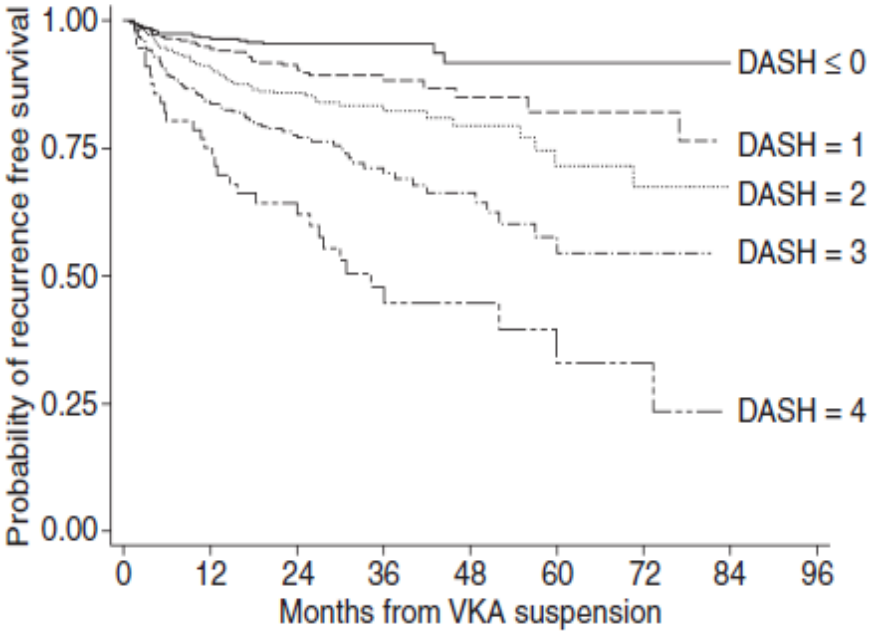
- DASH score = points
- D-dimero alterato dopo aver sospeso l'anticoagulazione: 2
- Età < 50 anni: 1
- Sesso maschile: 1
- TEV associato a terapia ormonale (nelle donne): -2

Linea di ricerca clinica attuale

Journal of Thrombosis and Haemostasis, **10**: 1019–1025

Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH)

A. TOSETTO, * A. IORIO, † M. MARCUCCI, ‡ T. BAGLIN, § M. CUSHMAN, ¶ S. EICHINGER, ** G. PALARETI, †† D. POLI, ‡‡ R. C. TAIT§§ and J. DOUKETIS¶¶



Linea di ricerca clinica attuale

Studi clinici di management di pazienti con TEV idiopatica sono attualmente in corso per verificare l'efficacia e la sicurezza di adottare dei criteri (tra cui il D-dimero dopo sospensione dell'AC) per regolare la durata dell'AC

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Indicazioni ai trattamenti antitrombotici

Lezione 3

Indicazioni all'uso di farmaci anticoagulanti orali: le protesi valvolari cardiache

Protesi valvolari cardiache

Le protesi valvolari cardiache possono essere meccaniche o biologiche

- Le **protesi biologiche** hanno un rischio embolico molto più basso e in gran parte limitato ai primi 3 mesi, fino alla endotelizzazione del graft.
- Le **protesi meccaniche**, che hanno una durata superiore alla vita media di un individuo, sono di scelta nel soggetto giovane, ma presentano un rischio embolico elevato e richiedono trattamento anticoagulante a lungo termine.

Protesi valvolari cardiache

- Il rischio embolico delle valvole protesiche è poi dipendente dalla sede, essendo le mitraliche quello a rischio di gran lunga maggiore.
- Inoltre, tra le protesi meccaniche, quelle 'a palla' (da tempo non più utilizzate) presentano un rischio molto elevato, mentre quelle a monodisco o a emidischinsono associate ad un rischio embolico minore.

Protesi valvolari cardiache

Protesi valvolari biologiche:

- Aortiche
- Mitraliche
- Mitro-Aortiche

Protesi valvolari meccaniche:

- Aortiche
- Mitraliche
- Mitro-Aortiche
  - a palla
  - monodisco
  - emidischi

Protesi valvolari cardiache

Range terapeutici e durata del trattamento con anticoagulanti VKA

	Intervallo terapeutico (INR	Durata
Meccaniche	2.5-3.5	indefinita
Meccaniche Aortiche basso rischio	2.0-3.0	indefinita
Biologiche	2.0-3.0	3 mesi

Protesi meccaniche

In caso di embolia in corso di TAO ben condotta o in pazienti ad alto rischio INR target 3.5 o aggiunta di aspirina 100 mg/die.

I NAO non sono al momento indicati nel trattamento di pazienti portatori di protesi valvolari cardiache, in quanto non sono disponibili studi specifici.

Protesi valvolari cardiache biologiche

Nei pazienti portatori di protesi valvolari biologiche aortiche è possibile anche il trattamento con la sola aspirina.

Tuttavia si dispone di pochi dati a proposito, pertanto si raccomanda in tutti i casi l'utilizzo di anticoagulanti AVK mantenendo INR tra 2.0 e 3.0 per 3 mesi.

Dopo questo periodo, l'anticoagulante orale viene interrotto e sostituito con aspirina 100 mg die.

Tuttavia, se coesiste fibrillazione atriale o se ci sono stati eventi embolici, c'è indicazione alla prosecuzione del trattamento a lungo termine (INR 2.0-3.0).

Protesi valvolari cardiache biologiche

Il rischio embolico delle valvole protesiche è poi dipendente dalla sede, essendo le mitraliche quello a rischio di gran lunga maggiore.

Inoltre, tra le protesi meccaniche, quelle 'a palla' (da tempo non più utilizzate) presentano un rischio molto elevato, mentre quelle a monodisco o a emidischinsono associate ad un rischio embolico minore.

Come indicato i NAO non possono essere utilizzati in questi pazienti.

Protesi valvolari cardiache biologiche

E’ ben stabilito che i pazienti con protesi valvolari meccaniche richiedono una tromboprofilassi.

La mancanza di profilassi in pazienti con protesi a doppio disco tipo St. Jude Medical è associata ad un inaccettabile tasso di complicanze tromboemboliche maggiori: embolia o trombosi su valvola nel 12% dei soggetti con protesi in posizione aortica e nel 22% dei pazienti con protesi in posizione mitralica.

In uno studio condotto su pazienti con le vecchie valvole a monodisco Bjork

Shiley senza profilassi anticoagulante o trattati solo con aspirina, il rischio embolico era del 23%/anno.

Protesi valvolari cardiache biologiche

Le protesi valvolari cardiache rappresentano le condizioni a rischio più elevato di tromboembolia arteriosa se non adegutamente anticoagulate.

Questo pone problemi importanti di gestione in caso sia necessaria una temporanea sospensione del trattamento per interventi chirurgici o episodi emorragici, per cui è necessario instaurare un trattamento 'ponte' con eparina.

Il 'bridging' deve essere fatto con dosi terapeutiche o sub-terapeutiche nei pazienti a più alto rischio, mentre dosi profilattiche possono essere utilizzati nei pazienti a rischio embolico basso.

Protesi valvolari cardiache biologiche
definizione del range terapeutico

Protesi Meccaniche Aortiche a basso rischio

- Le protesi a mono o emidischi in posizione aortica senza fibrillazione atriale, senza dilatazione atriale o storia di eventi embolici sono ritenute a basso rischio.
- In questi pazienti si consiglia l'uso di anticoagulanti orali VKA mantenendo INR tra 2.0 e 3.0 a lungo termine.

Protesi Meccaniche Aortiche a rischio elevato

- Nei soggetti con protesi a palla, con fibrillazione atriale, atriomegalia o storia di pregressa embolia, si consigliano VKA (INR 2.5-3.5).

Protesi valvolari cardiache biologiche

definizione del range terapeutico

Il range terapeutico raccomandato fino a circa 10 anni fa nei pazienti portatori di protesi meccaniche era INR 3.0-4.5.

Nel corso degli ultimi anni numerosi studi hanno dismotrato che un range terapuetico meno intenso si associava ad una protezione analoga con una netta riduzione del rischio emeorragico.

Pertanto le indicazioni attuali di tutte le principali Società Scientifiche nazionali e internazionali, indicano l'intervallo tra 2.5 e 3.5 come quello preferibile.

Protesi valvolari cardiache biologiche

definizione del range terapeutico

Inoltre si tratta di un livello di anticoagulazione più facilmente ottenibile e che si associa quindi anche ad una migliore della qualità della terapia anticoagulante stessa.

Intensità superiori di anticoagulazione devono essere riservati a soggetti a rischio molto elevato o che abbiano avuto eventi embolici nonoostante un trattamento ben condotto.

Protesi valvolari cardiache biologiche
definizione del range terapeutico

Protesi Meccaniche Mitraliche

- In questi pazienti si consiglia l'uso di anticoagulanti orali VKA mantenendo INR tra 2.5 e 3.5 a lungo termine.

Protesi valvolari cardiache biologiche

definizione del range terapeutico

Anche nel paziente portatore di protesi meccanica mitralica, la coesistenza di fibrillazione atriale, di marcata dilatazione dell'atrio o una storia di pregresso evento embolico, si associano ad un rischio più elevato.

Questi pazienti devono essere monitorati con attenzione e una eventuale interruzione della terapia anticoagulante orale per ragioni intercorrenti deve essere adeguatamente protetta dal trattamento eparinico.

Protesi valvolari cardiache biologiche
gestione di condizioni ad aumentato rischio

Estrazioni dentarie

L'estrazione dentaria semplice non comporta la sospensione del trattamento anticoagulante, ma è sufficiente portare il ad un INR<2.5

Possono essere utilizzati antifibrinoliti per uso locale per ridurre i rischi di sanguinamento dopo l'estrazione

Si raccomanda di effettuare la profilassi dell'endocardite con terapia antibiotica prima di ogni procedura odontoiatrica (amoxicillina 2 gr per os 1 ora prima dell'estrazione)

Protesi valvolari cardiache biologiche

gestione di condizioni ad aumentato rischio

Nel paziente portatore di protesi valvolari cardiache meccaniche, la gestione corretta di molte situazioni in cui viene richiesta una riduzione dei livelli di anticoagulazione o la sospensione di questa per un aumentato rischio emorragico, sono di particolare rilevanza per il rischio embolico connesso.

Analizziamo in dettaglio le condizioni più frequenti

Protesi valvolari cardiache biologiche
gestione di condizioni ad aumentato rischio

Interventi chirurgici

- Minori

La chirurgia cutanea o l'intervento di caratatta con anestesia locale non richiedono la sospensione del trattamento anticoagulante, ma è sufficiente portare il valre di INR<2.5.

- Maggiori

E' necessaria la sospensione della terapia anticoagulante (5 giorni prima se si utilizza warfarin, 4 giorni se acenocumarolo).

Protesi valvolari cardiache biologiche

gestione di condizioni ad aumentato rischio

In questi casi è necessaria una terapia 'ponte' con eparina a basso peso molecolare a dosi terapeutiche (100 U/kg/12 ore) o sub-terapeutiche (70 U/kg/12 ore).

L'eparina deve essere iniziata dopo 24-48 dalla sospensione della terapia anticoagulante e interrotta 12-24 ore prima della chirurgia.

Nel post-operatorio la terapia anticoagulante viene ripresa 24 ore dopo l'intervento nelle condizioni a rischio emorragico basso, più tardi se il rischio emorragico è elevato.

L'eventuale uso di eparina standard ev deve essere riservato a situazioni selezionate di elevato rischio embolico e/o emorragico. Il trattamento con eparina deve essere protratto fino a quando si otterrà un INR terapeutico.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Indicazioni ai trattamenti antitrombotici

Lezione 4

Altre indicazioni all'uso di farmaci anticoagulanti orali

Cardiomiopatia dilatativa

- Nella cardiomiopatia dilatativa ad elevato rischio emboligeno (associata ad FA, con pregressi episodi embolici o con dimostrazione ecocardiografica di trombosi endocavitaria) è indicata la terapia con farmaci VKA (INR compreso tra 2.0 e 3.0).
- Negli altri casi si tratta di una indicazione relativa, che deve essere valutata caso per caso.
- Al momento non sono disponibili studi circa l'uso dei NOA nella cardiopatia dilatativa, pertanto questi farmaci non devono essere utilizzati in questo contesto a meno che non coesista FA.

Cardiomiopatia dilatativa

Mancano studi clinici prospettici circa questa indicazione all'uso degli anticoagulanti orali, pertanto mancano anche chiare raccomandazioni a riguardo.

L'indicazione viene decisa caso per caso, in considerazione di dati clinici e strumentali quali la frazione di eiezione e il rilievo di trombosi endocavitarie all'ecocardiogramma.

Non sono disponibili studi in questo ambito per i nuovi anticoagulanti orali che pertanto non possono essere utilizzati in questo ambito se non coesiste fibrillazione atriale non valvolare.

Trombosi Endocavitaria

- Il rilievo di trombosi delle cavità cardiache dà indicazione alla terapia con farmaci VKA (INR compreso tra 2.0-3.0) per tutto il tempo in cui la trombosi è rilevabile.
- Per le trombosi atriali si consiglia la prosecuzione del trattamento a lungo termine. Per le trombosi ventricolari la terapia anticoagulante può essere sospesa quando il trombo presenta caratteristiche compatibili con basso rischio embolico (trombo stratificato, non mobile, non peduncolato).
- I NAO non sono indicati in questo contesto per mancanza di studi specifici.

Trombosi Endocavitaria

- Solitamente la trombosi endocavitaria è rilevata in soggetti con fibrillazione atriale associata a valvulopatia o non-valvolare. Per questi valgono le indicazioni al trattamento relative alla FA.
- La trombosi ventricolare è un raro reperto che si associa solitamente ad infarti miocardici estesi, soprattutto se complicati da evoluzione aneurismatica.

Malattie valvolari cardiache

Valvulopatia mitralica in ritmo sinusale

- La terapia con anticoagulanti orali VKA può essere indicata in questi soggetti anche se non hanno mai avuto eventi embolici (INR 2.0-3.0), con una scelta su base individuale basata su caratteristiche cliniche e ecocardiografiche (diametro atriale sx >55mm).
- I NAO non sono indicati in questo contesto per mancanza di studi specifici.

Malattie valvolari cardiache

Valvulopatia mitralica in ritmo sinusale

- Il prolasso della mitrale, la calcificazione dell'anulus mitralico, le valvulopatie aortiche e tricuspidaliche non richiedono di per sè il trattamento anticoagulante. L'eventuale indicazione al trattamento anticoagulante è legata alla coesistenza di FA o alla storia di pregresso evento ischemico.
- Valgono le considerazioni precedenti circa l'uso di nuovi anticoagulanti orali.

Infarto miocardico

Il trattamento di prima scelta resta Aspirina 100/325 mg/die

Qualora si stimi un rischio embolico elevato o ci sia intolleranza agli antiaggreganti piastrinici, possono essere utilizzati farmaci VKA come segue:

	Intervallo terapeutico (INR)	Durata
Prevenzione reinfarto	3.0-4.0	3 anni

Infarto miocardico

- La profilassi delle recidive dopo un infarto miocardico acuto viene comunemente effettuata con aspirina (80-160 mg/die).
- La terapia con farmaci VKA si è dimostrata efficace nella prevenzione del re-infarto e della mortalità se condotta ad alta intensità (INR>2.8). Questo tuttavia si associa ad un elevato rischio emorragcio.
- Pertanto il trattamento con ASA deve essere considerato il trattamento di scelta.

Infarto miocardico: prevenzione primaria

Il **Thrombosis Prevention Trial** è uno studio condotto in prevenzione primaria dell'infarto miocardico che ha dimostrato come l'associazione aspirina+warfarin (INR target 1.5) sia più efficace della sola aspirina per la prevenzione delle recidive.

Tuttavia questo si associava ad un aumento considerevole del rischio emorragico, per cui questa profilassi non è mai consigliata.

Infarto miocardico e
Nuovi farmaci Anticoagulanti Orali

Non ci sono al momento indicazioni all'uso di NAO nei pazienti con cardiopatia ischemica per la prevenzione delle recidive.

Nei pazienti con fibrillazione atriale, nello studio RE-LY che ha testato dabigatran contro warfarin, si è dimostrato un aumento del rischio di infarto miocardico acuto. Una successiva analisi dei dati dello studio con l'inserimento alcuni eventi sfuggiti alla prima analisi, ha portato a ridimensionare questo dato. Tuttavia al momento si consiglia cautela nell'utilizzo di dabigatran in pazienti con cardiopatia ischemica. Non ci sono dati che suggeriscano un aumento del rischio di infarto miocardico in pazienti trattati con rivaroxaban o apixaban.

Arteriopatie cerebrali

- Nel paziente con ictus ischemico acuto è indicato il trattamento con aspirina alla dose di 160-300 mg/die entro 48 ore dall'evento.
- La terapia anticoagulante orale non trova indicazione nel paziente con ictus non cardioembolico, in quanto non si è dimostrata superiore all'aspirina.
- Fa eccezione la sindrome da ab antifosfolipidi, nei quali la terapia con anticoagulanti può essere considerata.
- I NAO non sono indicati in questo contesto per mancanza di studi specifici.

Arteriopatie cerebrali

- Lo studio SPIRIT (1997) ha valutato gli effetti della terapia con VKA confrontato con aspirina in pazienti con ictus aterotrombotico. Lo studio è stato interrotto per eccesso di emorragie nel braccio arruolato a warfarin. Va sottolineato tuttavia che questo potrebbe essere secondario alla forte entità di anticoagulazione che era stata scelta nello studio (INR 3-4.5).
- Valgono le considerazioni precedenti circa la non indicazione all'uso di nuovi anticoagulanti orali.

Arteriopatie periferiche

- Nei pazienti con arteriopatia periferica si raccomanda la profilassi con farmaci antiaggreganti piastrinici.
- In pazienti selezionati con bypass venosi infrainguinali ad alto rischio trombotico, può essere indicata la terapia anticoagulante con farmaci VKA (INR 2.0-3.0) associata ad aspirina (80-325 mg/die) con una scelta su base individuale.
- I NAO non trovano indicazione al momento in questo contesto per mancanza di studi specifici.

Arteriopatie periferiche

- Si ritiene di non raccomandare la terapia con AVK nei pazienti con arteriopatie periferiche per la mancanza di studi clinici adeguati. In tale patologia è preferibile l'uso di antiaggreganti piastrinici, in quanto si tratta di pazienti ad alto rischio di infarto e ictus aterotrombotico. Inoltre i dati dello studio ISCOAT dimostrano che questi pazienti sono anche ad elevato rischio emorragico quando trattati con warfarin.
- Valgono le considerazioni precedenti circa la non indicazione all'uso di nuovi anticoagulanti orali.

Prevenzione del tromboembolismo venoso post-operatorio in ortopedia

- Nel paziente da sottoporre ad intervento chirurgico ortopedico, in alternativa alla profilassi con eparina o fondaparinux, possono essere utilizzati farmaci VKA (range INR 2.0-3.0) per almeno 4 settimane.
- La profilassi con i NAO in pazienti sottoposti ad interventi di protesi d'anca o di ginocchio, si è dimostrata altrettanto efficace e sicura del trattamento standard con eparina. Non ci sono al momento elementi per la scelta di uno dei 3 nuovi anticoagulanti orali rispetto agli altri.

Prevenzione del tromboembolismo venoso post-operatorio in ortopedia

- Nella profilassi del tromboembolismo venoso in ortopedia c'è un uso consolidato dell'eparina. Tuttavia i farmaci VKA possono essere utilizzati in questo contesto, anche se la scarsa maneggevolezza e le difficoltà iniziali ad indurre il trattamento li rendono farmaci poco adatti a terapie di breve durata.
- I NAO, dabigatran, apixaban e rivaroxaban, sono stati testati nei pazienti sottoposti a interventi di protesi d'anca e di ginocchio. Tuttavia non si è dimostrata superiorità rispetto al trattamento standard con eparina, mentre presentano il vantaggio della somministrazione per via orale.

Ipertensione polmonare

Nell'ipertensione polmonare secondaria a episodi di embolia polmonare ricorrente, il trattamento con anticoagulanti orali ha un ruolo preminente nell'evitare nuove gittate emboliche che aggravino ulteriormente l'ipertensione.
Tuttavia anche nell'ipertensione polmonare idiopatica si sono dimostrati in studi autoptici trombi occludenti i vasi polmonari. Inoltre l'uso di farmaci VKA ha ottenuto in alcuni studi un miglioramento della prognosi in pazienti con ipertensione polmonare primitiva.

Indicazione	Intervallo terapeutico (INR)	Durata
Ipertensione polmonare primitiva o tromboembolica cronica	2.0-3.0	indefinita

Pertanto c'è indicazione all'uso dei VKA anche in questi soggetti, benchè i livelli di evidenza di questa raccomandazione restino modesti.
Valgono le considerazioni precedenti circa la non indicazione all'uso di NOA.

In collaborazione con



FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (FCSA)

www.fcsa.it

A cura di: Dott.ssa Daniela Poli



METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Indicazioni ai trattamenti antitrombotici

Lezione 5

Controindicazioni all'uso di farmaci anticoagulanti orali

Controindicazioni assolute

Gravidanza

- Farmaci anti Vitamina K (VKA): primo trimestre e ultime settimane
- Nuovi anticoagulanti orali (NAO): per tutta la durata della gravidanza

Emorragia maggiore

- Entro un mese dall'evento emorragico.

Controindicazioni assolute

- In queste condizioni la terapia anticoagulante non deve essere eseguita in nessun caso. Per quanto riguarda la gravidanza, i farmaci VKA sono teratogeni se assunti nelle prime 12 settimane di gravidanza. Successivamente non c'è evidenza di ulteriore effetto teratogeno, tuttavia in prossimità del parto devono essere sospesi in relazione al rischio emorragico.
- I NAO non possono essere somministrati in gravidanza perché non ci sono dati circa i possibili effetti collaterali.
- L'evento emorragico in atto o recente (1 mese) rappresenta una condizione che deve escludere l'uso di qualunque anticoagulante orale e la terapia eventualmente in atto deve essere prontamente sospesa.

Condizioni a rischio di complicanza in corso di terapia con anticoagulanti orali

Malattie neurologiche

- Recente Ictus
- Recente Chirurgia/trauma
- Aneurisma

Malattie gastrointestinali

- Malattie infiammatorie croniche
- Ulcera peptica attiva
- Varici esofagee

Malattie epatiche

- Insufficienza grave
- Biopsia recente

Condizioni a rischio di complicanza in corso di terapia con anticoagulanti orali

Per molte condizioni si preferisce parlare di 'condizioni a rischio emorragico aumentato' piuttosto che di controindicazioni. Infatti molte sono le condizioni che determinano un aumento del rischio emorragico nel paziente in trattamento con anticoagulanti.

Queste devono essere attentamente valutate per una adeguata stima del rapporto coto/beneficio del trattamento. L'uso degli anticoagulanti orali, siano essi VKA o NAO, deve essere sempre valutato in relazione al rischio trombotico ed emorragico della singola condizione clinica.

Condizioni a rischio di complicanza in corso di TAO

Malattie psichiatriche

Alcolismo

Demenza

Malattie cardiovascolari

- Ipertensione grave
- Endocardite batterica
- Pericardite

Condizioni a rischio di complicanza in corso di TAO

Nei pazienti con malattie psichiatriche o demenza, la presenza di un adeguato sostegno familiare o istituzionale che assicuri una corretta aderenza al trattamento, è la condizione necessaria per la prescrizione del farmaco anticoagulante.

La breve durata d'azione dei NAO e l'assenza di controlli di laboratorio per la verifica dell'adeguata anticoagulazione, rendono questi farmaci particolarmente rischiosi in soggetti nei quali l'aderenza al trattamento non sia assicurata.

Condizioni a rischio di complicanza in corso di TAO

Insufficienza renale

- L'insufficienza renale si associa ad un modesto aumento del rischio emorragico nel paziente in trattamento con farmaci AVK. Tuttavia questi sono metabolizzati a livelli epatico e l'insufficienza renale anche severa non è una controindicazione all'uso. Infatti I farmaci VKA possono essere utilizzati anche nel paziente in trattamento dialitico.
- I NAO invece presentano una eliminazione per via renale in quota variabile dal 25% al 85%. I pazienti con insufficienza renale severa (creatinina clearance <30 mL/min) sono stati esclusi dagli studi e pertanto questi per questi pazienti è controindicato l'uso di NAO.

Condizioni a rischio di complicanza in corso di TAO

I nuovi anticoagulanti orali presentano una importante quota di eliminazione renale, prevalente per dabigatran e ridotta per gli inibitori del fattore X. Pertanto è necessario effettuare la stima del filtrato glomerulare (FG). Questo può essere ottenuta utilizzando la formula Cockroft-Gault o altre formule disponibili per il calcolo del FG. Il semplice utilizzo dei livelli di creatininemia è infatti inattendibile per una definizione della funzionalità renale. In particolare i soggetti con livelli di FG<30 mL/min presentano controindicazione all'uso dei NOA, mentre per i soggetti con FG tra 30 e 50 mL/min sarà necessaria una attenta sorveglianza clinica per identificare eventuali ulteriori riduzioni della funzionalità renale, che si possono verificare in caso di episodi acuti intercorrenti. La ridotta eliminazione del farmaco si può associare fenomeni di accumulo e ad aumento del rischio emorragico.

Features of novel oral anticoagulants

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	IIa (thrombin)	Xa	Xa	Xa
Hours to Cmax	1.25-3	2-4	3-4	1-2
CYP metabolism	None	32%	Minimal	NR
Bioavailability	6.5%	80-100%	50%	62%
Transporters	P-gp	P-gp/BCRP	P-gp/ BRCP	P-gp
Protein binding	35%	92-95%	87%	40-59%
Half-life	12-14h	9-13h	8-15h	8-10h
Renal elimination	80%	33%	~25%	~50%
Linear PK	Yes	Yes	Yes	Yes

BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450; P-gp = P-glycoprotein; NR = not reported

References

1. Eriksson BI et al. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 1-22.
2. Advisory Committee Briefing Document JNJ39039039/BAY 59-7939. August 2011.
3. ELIQUIS Summary of Product Characteristics. Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, UK
4. Ruff CR et al. Am Heart J 2010; 160:635-41

Features of novel oral anticoagulants

Sono riportate in tabella le caratteristiche farmacodinamiche dei NOA, con particolare rilievo alla via di eliminazione. E' noto che in caso di ridotta funzionalità renale tutti i farmaci possono andare incontro a fenomeni di accumulo e che questo è particolarmente severo in caso di utilizzo di dabigatran che presenta la via renale come principale via di eliminazione. Per tale ragione i NOA sono sconsigliati nel paziente con ridotta funzionalità renale.

Condizioni a rischio di complicanza in corso di terapia con anticoagulanti orali

Trattamento associato con antiaggreganti piastrinici

- Si tratta di una condizione che si riscontra con frequenza nei pazienti con cardiopatia ischemica che siano stati sottoposti a trattamenti di rivascolarizzazione coronatica con impianto di stent coronarici.
- L'associazione con aspirina determina un aumento del rischio emorragico. Questo è ulteriormente aumentato in soggetti sottoposti a doppia antiaggregazione con aspirina e clopidogrel, per i quali si consiglia di mantenere INR tra 2.0 e 2.5 se trattati con farmaci VKA, mentre è sconsigliato l'uso di NOA

Condizioni a rischio di complicanza in corso di terapia con anticoagulanti orali

L'uso di antiaggreganti piastrinici associati agli anticoagulanti orali sta diventando un problema di grande rilevanza clinica, per l'aumento dei pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica. Si tratta di soggetti ad alto rischio emorragico, per cui è necessaria una attenta sorveglianza clinica. In caso di trattamento con farmaci antagonisti della vitamina K, si consiglia di mantenere livelli di anticoagulazione efficaci e vicini ai limiti inferiori del range terapeutico.

Condizioni a rischio di complicanza in corso di terapia con anticoagulanti orali

Malattie ematologiche

- Preesistenti difetti
- dell'emostasi
- Piastrinopenie
- Piastrinopatie

Miscellanea

- Retinopatie
- Puntura lombare
- Iniezioni arteriose
- Retinopatie

Anticoagulanti orali: non indicati

- Ischemia cerebrale non cardiogenica
- Arteriopatia obliterante agli arti inferiori
- Trombosi venosa retinica

Anticoagulanti orali: non indicati

L'uso degli anticoagulanti orali non si è dimostrato superiore all'aspirina nella prevenzione della recidiva di ictus ischemico non cardioembolico, pertanto non ci sono indicazioni al loro uso in questo contesto.

Nel paziente con arteriopatia obliterante non ci sono indicazioni al trattamento con anticoagulanti orali. Tuttavia, in assenza di chiare evidenze a riguardo, l'utilizzo nel singolo paziente con valutazione clinica caso per caso, può essere effettuato qualora ci sia stato un fallimento terapeutico con le strategie usuali.

Nella trombosi retinica non c'è indicazione al trattamento anticoagulante in nessuna condizione.

Considerazioni al momento di decidere il trattamento con Anticoagulanti Orali

- Fattori di rischio tromboembolico
- Storia di sanguinamento
- Patologie associate (in particolare l'insufficienza renale)
- Grado di attenzione e di aderenza alla terapia
- Storia di cadute
- Possibilità di adeguato monitoraggio
- Frequenza delle ospedalizzazioni

Considerazioni al momento di decidere il trattamento con Anticoagulanti Orali

Si richiama la necessità di uan valutazione clinica globale, che deve essere condotta al momento di iniziare un trattamento anticoagulante. Queste considerazioni presentano una particolare rilevanza quando ci si trova difronte a pazienti molto anziani e fragili.

Indagini di laboratorio e variazioni terapeutiche da effettuare al momento dell'inizio di un trattamento con Anticoagulanti Orali

- Livelli di Hb e conta Plt
- Creatininemia e stima FG
- Controllo PA e correzione di eventuali valori pressori elevati
- Se storia di sanguinamento gastrointestinale: ricerca sangue occulto nelle feci.
- Se uso cronico di FANS, valutare un diverso approccio terapeutico al dolore.

Indagini di laboratorio e variazioni terapeutiche da effettuare al momento dell'inizio di un trattamento con Anticoagulanti Orali

Si richiama la necessità di una valutazione clinica globale, che deve essere condotta al momento di iniziare un trattamento anticoagulante indipendentemente dal farmaco scelto. Queste considerazioni presentano una particolare rilevanza quando ci si trova difronte a pazienti molto anziani e fragili.

In collaborazione con



FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (FCSA)

www.fcsa.it

A cura di: Dott.ssa Daniela Poli



METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Indicazioni ai trattamenti antitrombotici

Argomenti Modulo 4

Lez. 4.1	L'istruzione del paziente in terapia con anticoagulanti
Lez. 4.2	Come iniziare e quando sospendere
Lez. 4.3	Le cause di variabilità della risposta ai dicumarolici
Lez. 4.4	Le interazioni farmacologiche (Le interazioni alimentari e delle terapie alternative)
Lez. 4.5	Gestione degli interventi chirurgici e delle manovre invasive nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali.
Lez. 4.6	Gestione degli INR non terapeutici
Lez. 4.7	Le complicanze emorragiche e tromboemboliche. Gestione pratica.
Lez. 4.8	Misurare la qualità attraverso indicatori di esito e di processo
Lez. 4.9	Implicazioni medico-legali della prescrizione della TAO
Test Finale	Test di verifica finale

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)

Lezione 1

L'istruzione del paziente in terapia con anticoagulanti orali

Fattori decisivi per l'efficacia e la sicurezza della TAO

Informazione ed educazione dei pazienti

Visite periodiche

- Determinazione del livello di anticoagulazione
- Prescrizione della dose giornaliera

Guida dei pazienti nelle diverse condizioni cliniche

Terapia in caso di comparsa di emorragie

Valutazione della qualità del trattamento

Fattori decisivi per l'efficacia e la sicurezza della TAO

L'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante orale (TAO) con farmaci anti vitamina K (dicumarolici) si basa su vari fattori, di cui il principale è probabilmente la corretta informazione da dare al paziente.

E' fondamentale dare al paziente, già durante la prima valutazione, una serie di informazioni. Questo può avvenire anche mediante l'ausilio di materiale scritto, ma è molto importante dedicare del tempo al colloquio con il paziente. Questo atteggiamento infatti favorisce la possibilità di un feedback, in cui il sanitario (medico e/o infermiere) può apprezzare non solo il grado di comprensione da parte del paziente, ma anche il suo vissuto di malattia, le sue aspettative, le sue paure. Inoltre, il dedicare un tempo per l'educazione rafforza nel paziente l'importanza della terapia anticoagulante.

Quali informazioni dare?

Al paziente debbono essere date alcune nozioni basilari sulla terapia con dicumarolici, relativamente alla

Natura chimica del farmaco (es., «Si tratta di una vitamina che normalmente assumiamo con la dieta, ma è modificata in maniera da non funzionare più»)

Farmacocinetica (es., «Impiega non meno di 5 giorni per avere un effetto pieno»)

Farmacodinamica (es., «La sua dose non è prevedibile, ma la dobbiamo stabilire assieme controllando periodicamente il suo sangue»).

Quali informazioni dare?

Inoltre, al paziente va spiegato che si usa un test che si chiama INR per regolare la terapia, e che indica quanto meno il suo sangue coagula (es., «un INR tra 2 e 3 significa che il suo sangue coagula da 2 a 3 volte meno velocemente»). Il paziente deve sapere che se l'INR è elevato avrà un maggior rischio di emorraggia, mentre se è ridotto avrà un maggior rischio di eventi trombotici.

Potrebbe sembrare inutile fornire al paziente tutte queste nozioni. Invece, uno studio caso-controllo condotto da FCSA ha evidenziato come la scarsa conoscenza dei meccanismi del funzionamento della TAO è il maggior predittore di bassa compliance del paziente (Palareti et al, 2004).

Quali informazioni dare?

- Il meccanismo di base del dicumarolico
- Spiegare che impiega non meno di 5 giorni per raggiungere un effetto anticoagulante pieno
- Spiegare che la dose non è prevedibile, ma che deve essere determinata sulla base delle prove emocoagulative
- Motivare la necessità del controllo del sangue, e che cosa implica il riscontro di un INR ridotto o eccessivo

Inizio TAO: la visita iniziale

Il paziente deve essere motivato ad assumere correttamente la TAO sia vedendo l'importanza che il Medico Curante le attribuisce, ma soprattutto comprendendo i vantaggi che tale terapia offre nel prevenire malattie fortemente disabilitanti quali l'ictus tromboembolico. Occorre anche giustificare la necessità di controlli periodici sulla base di mantenere la sicurezza della terapia. Le donne in età fertile vanno informate della potenziale teratogenicità del warfarin, rassicurandole comunque che avranno tutto il tempo di sospendere la terapia senza rischi fetali se eseguiranno precocemente un test di gravidanza in caso di ritardo mestruale.

Inizio TAO: la visita iniziale

In ogni caso, occorre assolutamente tenere un atteggiamento che sia di incoraggiamento al paziente, mai di giudizio. Questo in particolare con le persone che possono essere emotivamente più fragili, come ad esempio gli anziani. Specie in queste persone, è fondamentale capire l'atteggiamento del paziente nei confronti della terapia anticoagulante, cercando di percepire la decisione che il paziente assumerà nei confronti della terapia. E' importante da questo punto di vista che anche il Medico (e il personale sanitario che si occupa dei pazienti in terapia anticoagulante) capiscano che il paziente è corresponsabile della sua cura, e che dunque deve acquisire le abilità necessarie a gestire la parte di terapia a lui affidata.

Inizio TAO: la visita iniziale

Dare adeguate informazioni al paziente:

- Motivare i vantaggi della terapia
- Necessità dei controlli periodici
- Necessità di assumere correttamente il farmaco
- Ricordare il rischio teratogeno nelle donne

I pazienti devono essere informati e incoraggiati, mai spaventati

Devono sentirsi corresponsabili della terapia

Inizio TAO: la visita iniziale

Durante la visita iniziale, il Medico deve eseguire una corretta valutazione del rapporto rischio-beneficio legato ad una terapia anticoagulante nel singolo paziente. In particolare, va chiarito se l'indicazione alla terapia anticoagulante è corretta o se invece il paziente non possa trarre maggiore beneficio da una sola terapia antiaggregante. Vanno ricercate, mediante una anamnesi accurata, le controindicazioni assolute e relative alla TAO, la presenza di comorbidità e il tipo di ambiente in cui vive il paziente, prendendo contatto (se necessario) con i caregiver del paziente.

Inizio TAO: la visita iniziale

Valutazione del costo/beneficio della TAO

- l'indicazione alla TAO è corretta?
- sono presenti controindicazioni?
- Sono presenti comorbidità?

Valutare il grado di autonomia e l'ambiente familiare del paziente

Controindicazioni alla TAO

Assolute

- Gravidanza
- Emorragia maggiore a rischio vitale (1 mese)

Sono controindicazioni assolute alla TAO la gravidanza (a partire dalla 6° fino alla 12° settimana) ed una recente emorragia maggiore. Va ricordato alla donna in età fertile di eseguire sempre prontamente un test di gravidanza in caso di ritardo mestruale, sospendendo il warfarin in caso di sospetta positività del test. Non si deve comunque spaventare la donna sul rischio dell'embriopatia se la gravidanza è appena iniziata.

Controindicazioni alla TAO

Relative

- Manovre invasive/chirurgia recenti
- Diatesi emorragica personale
- Piastrinopenia severa
- Lesioni gastrointestinali a rischio emorragico
- Ipertensione grave, endocardite batterica, pericardite
- Sdr. psichiatrica non assistita, alcolismo

Controindicazioni alla TAO

Sono controindicazioni relative alla TAO la chirurgia recente, una storia di diatesi emorragica personale con associata coagulopatia o piastrinopenia/patia, la presenza di lesioni, specialmente del tratto gastrointestinale, a forte rischio emorragico, la presenza di iopertensione scompensata, pericardite o endocardite batterica. La TAO deve essere considerata con attenzione nei pazienti con sindromi psichiatriche non adeguatamente supportati. In tutte queste condizioni, andrà ben valutato il rapporto costo-beneficio, eventualmente riconsiderando l'uso della TAO dopo alcuni mesi.

Inizio TAO: la visita iniziale

Sempre nella visita iniziale, il Medico dovrà eseguire un esame obiettivo che valuti l'eventuale presenza (se non già nota) di una possibile tireopatia, di una epatopatia o cardiopatia. Si raccomanda di esegure sempre un minimo accertamento bioumorale che valuti la funzione emostatica di base, la conta piastrinica, i livelli di emoglobina, la funzione renale ed epatica. Sarà sempre opportuno inoltre eseguire la ricerca del sangue occulto fecale, specie nel paziente anziano.

Inizio TAO: la visita iniziale

Anamnesi personale

Esame obiettivo (es., segni di stasi, lesioni emorragiche, epatomegalia, tireopatia)

Eseguire un pannello di laboratorio:

- PT, PTT, Fibrinogeno, Emocromo
- Funzionalità epatica (ALT, AST, BT)
- Funzionalità renale
- Sangue occulto fecale

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)

Lezione 2

Come iniziare e quando sospendere

Modalità di inizio trattamento

L'inizio della terapia va fatto somministrando al paziente dosi costanti di farmaco, senza dosi di carico di warfarin che potrebbero determinare un rischio di eccessiva anticoagulazione. E' preferibile quindi iniziare con 5 mg di warfarin al dì, eseguendo quindi un controllo al terzo e quinto giorno di terapia. Questo controllo è utile soprattutto per identificare quei soggetti che sono a rischio di eccessiva sovrascoagulazione, in quanto normalmente un pieno effetto dell'anticoagulante sarà apprezzabile solo dopo una settimana dall'inizio della terapia.

Modalità di inizio trattamento

Un INR superiore a 1.5 dopo soli tre giorni di terapia può essere considerato come un campanello di allarme che suggerisce una riduzione della terapia. I soggetti che sono a rischio di eccessiva anticoagulazione, e che dunque andranno monitorati strettamente, sono gli anziani e i pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca severa. In questi pazienti si potrà considerare anche di iniziare la terapia con soli 2.5 mg/die di warfarin. Ricordiamo che nei bambini la dose media di warfarin è pari a 0.2 mg/kg/die, dunque mediamente più elevata che nell'adulto.

Modalità di inizio trattamento

- Dosi giornaliere costanti (5 mg warfarin/die)
- Primo controllo INR tra il terzo e il quinto giorno
- Rischio di sovradosaggio se INR> 1.5 al terzo giorno

Frequenza dei controlli

E’ consigliabile controllare l’INR mediamente due volte la settimana fino a quando non si assesterà su livelli di anticoagulazione efficaci; successivamente, se i livelli di anticoagulazione saranno stabili, si potrà passare ad un controllo prima settimanale, poi quindicinale, quindi mensile.

Frequenza dei controlli

All'inizio terapia:

- Ogni 2 - 3 gg fino a quando INR in range
- Se in range, controllare settimanalmente per circa 15 giorni
- Se stabile, aumentare l'intervallo di una settimana ogni controllo fino a controlli mensili

Coumadin

Il seguente nomogramma di Pengo (2001) può essere di aiuto per identificare la dose di Coumadin di cui il paziente ha bisogno, e si basa sui livelli di INR ottenuti dopo 5 giorni dall'inizio della terapia anticoagulante. Ad esempio, se al giorno 5 l'INR è di 1.40, la dose prevista di Coumadin sarà poco inferiore a 1 cp + ¼ al dì. Non è quindi necessario aumentare la dose, rischiando un eccesso di anticoagulazione nei giorni successivi.

Coumadin

INR giorno 5	Dose mantenimento (mg/week)	Coumadin cp/die
1.00	71	2.03
1.20	48	1.37
1.40	39	1.11
1.60	33	0.94
1.80	29	0.83
2.00	26	0.74
2.20	23	0.66
2.40	21	0.60
2.60	19	0.54
2.80	17	0.49
3.00	16	0.46
3.20	14	0.40

Aggiustamento Dose

- Nel paziente in precedenza stabile, con recente variazione INR, vanno identificate eventuali interferenze prima di variare la posologia
- Nel paziente stabile, non variare comunque la terapia di più o meno un quarto di cp al dì

Nel paziente stabilizzato, è bene verificare almeno un paio di volte, con controlli ravvicinati, l'effettiva necessità di un cambio di terapia. Vanno identificate variazioni dello stato di salute, alimentazione o terapie che possono aver determinato un cambio dei livelli di anticoagulazione.

Sospensione VKA

- Occorrono circa 2.7 giorni per passare da un INR di 2.5 a un INR di 1.6
- Occorrono circa 4.7 giorni per passare da un INR di 2.5 a un INR di 1.2
- La somministrazione di 2-5 mg vitamina K dimezza tali tempi
- Uso di PCC in caso di chirurgia non pianificabile

Sospensione VKA

In caso si renda necessaria una sospensione della terapia, occorre tenere presente che sono necessari circa 4-5 giorni per far rientrare il paziente all'interno di un range di coagulazione tale da consentire manovre invasive o chirurgia senza rischi emorragici. La somministrazione di vitamina K, anche per via e.v., dimezza tali tempi; in caso di chirurgia d'urgenza o emorragia maggiore, solo l'uso di concentrati di compelsso protrombinico (PCC) garantiscono una normale coagulazione in tempi rapidi.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)

Lezione 3

Le cause di variabilità della risposta agli AVK

Fattori genetici e la risposta al warfarin

Esistono alcuni polimorfismi del gene epossido-reduttasi (VKORK1) che modulano la sensibilità di questo enzima all'azione del warfarin. Inoltre, circa il 40% della popolazione caucasica presenta dei polimorfismi a carico del citocromo epatico CYP2C9 che ne riducono la capacità di eliminare il warfarin dal circolo.

I fattori genetici e la risposta al warfarin

- Le varie combinazioni possibili di questi polimorfismi determinano circa il 55-60% della risposta totale al warfarin, e spiegano perchè alcune persone abbiano bisogno di larghe dosi di dicumarolici, mentre altre di molto poco. Non è però considerato cost-effective eseguire una ricerca di tali polimorfismi per predirre la dose di farmaco, nè per caratterizzare i soggetti che presentino necessità di alti dosaggi di warfarin.

I fattori genetici e la risposta al warfarin

- I polimorfismi 1173C>T, 3730G>A di VKORK1 modulano la sensibilità dell'enzima epossido reduttasi al warfarin

- Minore efficienza nell'eliminazione del warfarin di alcune varianti alleliche di CYP2 presentano una rispetto all'allele

Cause di variabilità: la dieta

La dieta è sempre stata considerata come una delle principali fonti di variabilità dei livelli di anticoagulazione. Tale mito va peraltro sfatato, non essendoci particolari differenze nella qualità di conduzione della TAO in relazione alle abitudini alimentari, in particolare in relazione al consumo di verdure. Non deve pertanto essere mai proibito il consumeo di verdure fresche al paziente, che deve essere libero di mangiare quello che desidera. Solo in casi particolari, si potrà sondare l'anamnesi alimentare, scoraggiando l'adozione estemporanea di diete «fai da te» da parte del paziente.

Cause di variabilità: la dieta

Vitamina K:

- fillochinone di origine vegetale
- menachinone sintetizzato dai batteri intestinali

- fabbisogno giornaliero 1 µg/Kg/die
- Apporto dietetico medio 300-500 µg/die

Cause di variabilità: l'assunzione di alcool

L'uso moderato di alcolici (es., un bicchiere di vino a pasto) non pone particolari problemi con la TAO, mentre dovrà essere messo in rilievo il rischio di eccessiva anticoagulazione derivante dall'uso eccessivo di alcolici.

In caso di uso eccessivo:

- Acuto: potenziamento dell'effetto
- Cronico: riduzione per l'induzione dei sistemi enzimatici epatici

Cause di variabilità: l'assunzione di farmaci

	Antibiotici, Antimicotici	Cardio-vascolari	FANS	Neurologici	GI	Miscellanea
Potenzianti l'effetto degli AO	Ciprofloxacina, Cotrimossazolo, Eritromicina, Fluconazolo, Isoniazide, Miconazolo (per via orale o vaginale), Variconazolo, *Amoxicillina, *Levofloxacina, *Claritromicina, *Tetracicline	Amiodarone. Clofibrato, Diltiazem, Fenofibrato, Propafenone, Propranololo, Sulfinpirazone, *Acido acetilsalicilico, *Fluvastatina, *Simvastatina, Gemfibrozil	Fenilbutazone, Piroxicam, *Acetaminofene, *Colecoxib, *Interferone, *Tramadolo, *Acido acetisalicilico	Citalopram, *Disulfiram *Fenintoina, *Cloralidrato, *Fluvoxamina, **Inibitori del reuptake della serotonina	Omeprazolo, *Cimetidina	Steroidi anabolici, Fluorouracile, Tamoxifene, Gemcitabina
Inibenti l'effetto degli AO	Griseofulvina, Ribavirina, Rifampicina, *Ritonavir, *Dicloxacillina	Colesterol-amina	Mesalamina, *Azatioprina	Barbiturici, Carbamazepina Clordiazeposs-ido	*Sucralfato	Mercaptopurina

Cause di variabilità: l'assunzione di farmaci

Questa tabella riassume i farmaci che mostrano le interazioni clinicamente più rilevanti con i dicumarolici. A maggior rischio di interazione sono soprattutto i chinolonici, gli antimicotici, l'amiodarone.

Per quanto riguarda i farmaci analgesici-antiinfiammatori, la cui associazione alla TAO è molto frequente nella pratica clinica, va ricordato che molti farmaci interferenti sono anche gastrolesivi e possono indurre lesioni facilmente sanguinanti nei pazienti in TAO.

Cause di variabilità: l'assunzione di farmaci

Per il trattamento del dolore, soprattutto se non associato ad infiammazione, si dovrebbero preferire farmaci analgesici puri, come il paracetamolo, e tra gli anti-infiammatori quelli a minor gastrolesività, come l'ibuprofene.

L'uso di vaccini anti-influenzali non determina interferenze clinicamente significative con gli AO. I pazienti in TAO devono pertanto essere sottoposti a vaccinazione quando ve ne siano le indicazioni.

Uso concomitante di altri farmaci: considerazioni generali

Per quanto riguarda l'uso di altri farmaci nel paziente in TAO, ricordiamo che deve essere sempre sconsigliata la somministrazione i.m. per il rischio di causare ematomi intraglutei, spesso molto invalidanti. L'uso di antiaggreganti aumenta il rischio emorragico, e deve essere valutato con cautela e solo in casi selezionati. Inoltre, occorre ricordare come anche alcuni preparati erboristici possono causare un aumento dei livelli di anticoagulazione. In caso di dubbio su una potenziale interferenza, è sempre bene ricorrere ad un controllo di INR dopo 2-3 gg dall'inizio dell'assunzione di un nuovo farmaco.

Uso concomitante di altri farmaci: considerazioni generali

- Evitare somministrazione i.m.!
- Associazione con antiaggreganti: da evitare (salvo indicaz. specialistica)
- Antibiotici: preferire penicilline e cefalosporine
- Attenzione particolare ai preparati di erboristeria (es. iperico, ginseng)
- In caso di dubbio, eseguire INR entro 2-3 gg

Cause di variabilità: variazioni dello stato di salute

Infine, ricordiamo come una improvvisa variazione dei livelli di anticoagulazione può essere il primo campanello di allarme di una variazione delle condizioni cliniche del paziente. Ad esempio, lo scompenso cardiaco (specie di cuore destro, con stasi epatica) determina elevati livelli di anticoagulazione riducendo la funzionalità epatica. Anche una disidratazione con riduzione della funzione renale nell'anziano può associarsi ad livelli elevati di anticoagulazione in un paziente precedentemente stabile.

Cause di variabilità: variazioni dello stato di salute

- Scompenso cardiaco
- Insufficienza renale acuta
- Diarrea
- Infezioni urinarie
- Sindromi depressive
- Alcolismo
- Malattie psichiatriche acute

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)

Lezione 4

Le interazioni farmacologiche (le interazioni alimentari e delle terapie alternative)

Introduzione

La terapia con AVK, generalmente è assunta da pazienti anziani con patologie multiple, complesse e si prolunga per periodi di tempo anche molto lunghi; di conseguenza è aumentata la probabilità che vengano prescritti ad un paziente anticoagulato dei nuovi trattamenti farmacologici che potrebbero influenzare anche notevolmente la corretta condotta della terapia con AVK.

Poiché gli AVK richiedono un costante monitoraggio clinico-laboratoristico, con relativa facilità si riescono a stabilire e quantificare sia gli effetti dell'interazione farmacologica sul Tets Emocoagulativo preposto al monitoraggio (PT-INR), sia eventualmente gli effetti clinici avversi (emorragia o trombosi).

Esistono per i farmaci AVK, più che per qualsiasi altro farmaco, numerosissime segnalazioni di interferenze farmacologiche, tuttavia non tutte risultano confermate e rilevanti dal punto di vista clinico.

Definizione di interazione farmacologica

- Si verifica una interazione farmacologica con l'attività degli AVK, quando l'assunzione o la sospensione di un farmaco, associato al trattamento anticoagulante, determina delle variazioni dei livelli di anticoagulazione, misurati come INR, tali da indurre una significativa variazione della dose di AVK da somministrare (±25%) in pazienti stabili, con buona compliance e in assenza di altre possibili cause di variazione.

Tipo di interazione farmacologica

Esistono due tipi di interazione farmacologica:

- **Farmacocinetica**: viene modificata la disponibilità degli AVK aumentandone o diminuendone la concentrazione mediante un'interferenza sull'assorbimento, sul legame con le proteine plasmatiche, sul metabolismo epatico degli AVK.
- **Farmacodinamica**: vengono influenzati i meccanismi fisiologici dell'emostasi senza che venga modificata la concentrazione degli AVK.

Esempi di interazioni farmacocinetiche

- Il sucralfato e la colestiramina legandosi agli AVK a livello del tubo gastroenterico ne inibiscono l'assorbimento intestinale riducendone la biodisponibilità e di conseguenza l'azione anticoagulante.
- La fenitoina "spiazzando" dalle proteine plasmatiche gli AVK sembrerebbe potenziarne transitoriamente l'azione
- Barbiturici e rifampicina sono degli induttori enzimatici (dei citocromi) e a livello epatico determinano un'accelerazione del metabolismo degli AVK, inibendone di fatto l'azione.
- Miconazolo, fluconazolo e amiodarone sono dei potenti inibitori dei citocromi e possono drasticamente aumentare l'effetto degli AVK

Esempi di interazioni farmacodinamiche

- Aspirina, ticlopidina e antiaggreganti in genere influenzano la funzionalità piastrinica riducendo, indipendentemente dall'azione degli AVK, le capacità emostatiche del paziente, pertanto una eventuale loro associazione con gli AVK va iniziata con estrema cautela
- Gli ormoni tiroidei favoriscono il catabolismo dei fattori della coagulazione e pertanto potenziano indirettamente l'effetto degli AVK

Esempi di interazioni farmacodinamiche

- Nella tabella che segue vengono indicati i principali farmaci, suddivisi per classe farmacologica che potrebbero influenzare significativamente il trattamento anticoagulante con AVK

Interazioni farmacologiche di maggiore rilevanza clinica

	Antibiotici, Antimicotici	Cardiovascolari	Antinfiammatori analgesici	Neurologici	Gastrointestinali	Miscellanea
Potenzianti l'effetto degli AO	Ciprofloxacina, Cotrimossazolo, Eritromicina, Fluconazolo, Isoniazide, Miconazolo (per via orale o vaginale), Variconazolo, *Amoxicillina, *Levofloxacina, *Claritromicina, *Tetracicline	Amiodarone. Clofibrato, Diltiazem, Fenofibrato, Propafenone, Propranololo, Sulfinpirazone, *Acido acetilsalicilico, *Fluvastatina, *Simvastatina, Gemfibrozil	Fenilbutazone, Piroxicam, *Acetaminofene, *Colecoxib, *Interferone, *Tramadolo, *Acido acetisalicilico	Citalopram, *Disulfiram *Fenintoina, *Cloralidrato, *Fluvoxamina, **Inibitori del reuptake della serotonina	Omeprazolo, *Cimetidina	Steroidi anabolici, Fluorouracile, Tamoxifene, Gemcitabina Ormoni tiroidei
Inibenti l'effetto degli AO	Griseofulvina, Ribavirina, Rifampicina, *Ritonavir, *Dicloxacillina	Colesterolamina	Mesalamina, *Azatioprina	Barbiturici, Carbamazepina, Clordiazepossido,	*Sucralfato	Mercaptopurina

* Effetto probabile

** Possibile incremento del sanguinamento gastrointestinale

Consigli pratici

- Se è vero che alcuni farmaci possono determinare un potenziamento o un'inibizione dell'effetto degli AVK, siamo certamente in grado di minimizzarne i relativi rischi trombo-emorragici, intensificando i controlli del PT nel periodo in cui iniziamo o sospendiamo il farmaco interferente. Si noti bene che per alcuni farmaci, ad esempio l'amiodarone, l'effetto di potenziamento o inibizione degli AVK, non è immediato e si realizza anche dopo alcune settimane dall'inizio o sospensione del trattamento, di ciò va tenuto conto per una corretta condotta terapeutica.
- E' bene che i pazienti ogni qualvolta si verifichi una variazione della terapia associata agli AVK la segnalino al medico prescrittore.
- E' opportuno che tutti i medici che visiteranno i pazienti anticoagulati e che potrebbero prescrivere delle nuove terapia, vengano informati dell'esistenza di una terapia con AVK.

Le interazioni alimentari

- Mentre in passato si riteneva che una dieta ricca di vegetali ad elevato contenuto di vitamina K, fosse assolutamente da evitare per ottenere una buona condotta terapeutica degli AVK, attualmente si reputa che una dieta libera, con un costante apporto di verdure (comprese quelle ad elevato contenuto di vitamina K), sia da preferire.
- Sono stati condotti numerosi studi che chiaramente dimostrano come un costante apporto di vitamina K, e non la sua drastica eliminazione dietetica, contribuisce ad una maggiore stabilità dei livelli di anticoagulazione.

Le interazioni alimentari

In sede di "prima visita" con il paziente che inizia il trattamento anticoagulante con AVK è opportuno sottolineare che:

- non esistono degli "alimenti proibiti"
- la dieta deve prevedere l'introduzione costante di verdure
- vanno segnalati i drastici cambiamenti dietetici (ad es. l'inizio o la fine di diete ipocaloriche) per programmare un'adeguata condotta terapeutica

Le interazioni delle terapie alternative

- Per le terapie cosi dette “alternative”, riferendoci a sostanze che non compaiono nei prontuari farmaceutici “ufficiali” e che perlopiù sono rintracciabili in negozi di erboristeria, valgono le medesime considerazioni fatte per le interazioni farmacologiche e alimentari.
- In questi casi, poiché è difficile individuare il “principio attivo” che potrebbe influenzare il trattamento con AVK, si mette in atto una condotta terapeutica molto “empirica”, basata cioè sul monitoraggio dei livelli di INR dopo l’introduzione o la sospensione del medicamento alternativo.

Le interazioni delle terapie alternative

Il detto comune "…tanto sono delle erbe, che male possono fare?" per i pazienti in terapia anticoagulante con AVK potrebbe risultare molto pericoloso

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)

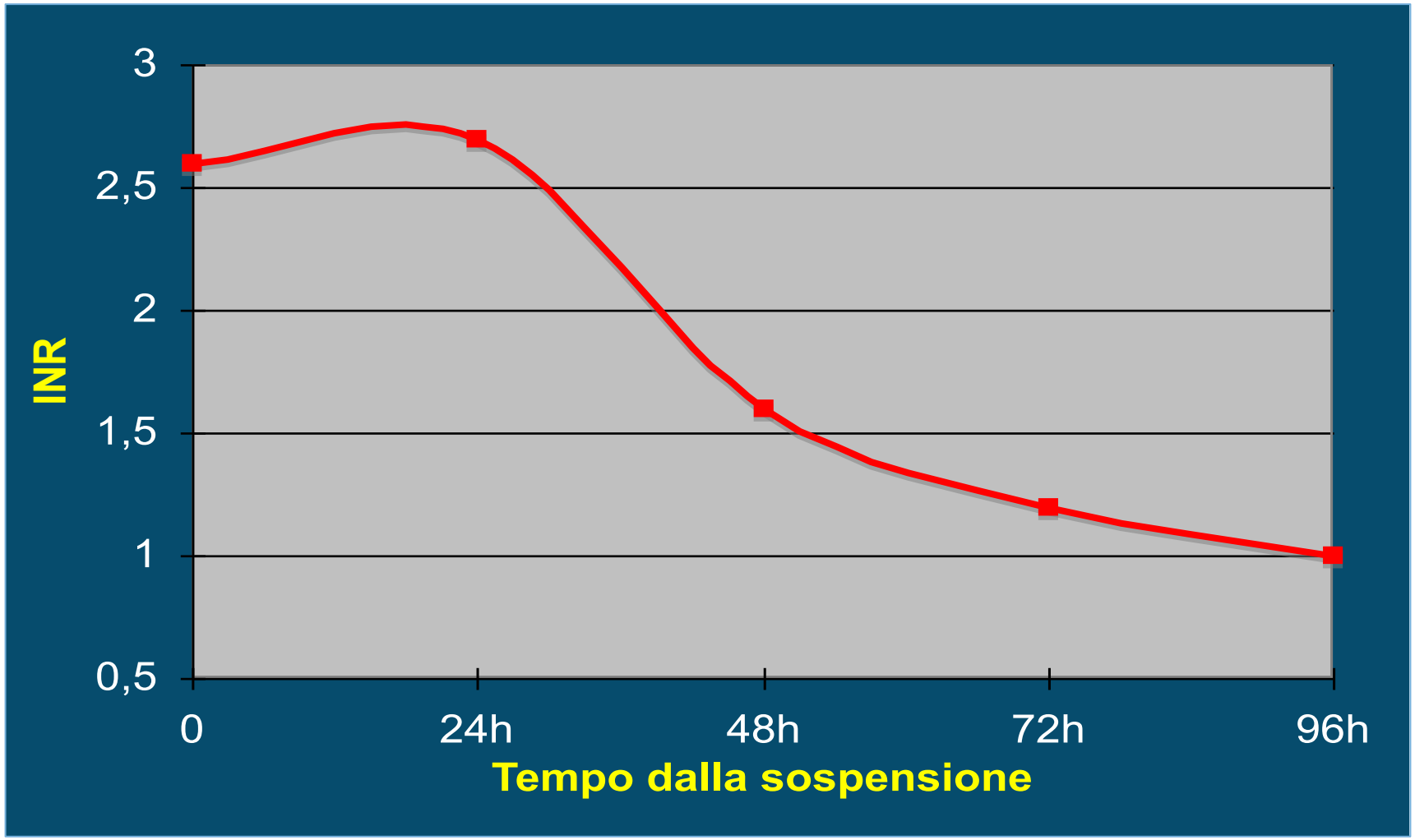
Lezione 5

La gestione degli interventi chirurgici e delle manovre invasive

Pazienti in TAO e chirurgia: rilevanza del problema

- Problema di importante rilevanza clinica nella corretta gestione della TAO.
- Numero crescente di pazienti in TAO per aumentato numero di indicazioni.
- Aumentate indicazioni per interventi chirurgici di elezione come ad esempio le protesi d'anca e di ginocchio.
- Pazienti in età avanzata, spesso con patologie associate.

Comportamento del PT alla sospensione del Warfarin



White RH, Annals Int Med 1995

Comportamento del PT alla sospensione del Warfarin

Prima di tutto dobbiamo ricordare che dopo la sospensione della TAO il ritorno alle condizioni fisiologiche dell'assetto emocoagulativo avviene dopo diversi giorni.

In particolare la rapidità del ripristino dello stato emocoagulativo normale è strettamente dipendente al livello di partenza del valore di INR.

Mediamente per il warfarin sono necessari 4/5 gg e per l'acenocumarolo 2/3 gg prima che si abbiano valori di "normalità".

Problemi correlati alla chirurgia maggiore nei pazienti in TAO

- Non vi è consenso nel trattamento ottimale perioperatorio.
- Mancano studi prospettici e controllati con un numero significativo di pazienti.
- Gli studi disponibili sono in genere retrospettivi e condotti in piccoli numeri di pazienti e si riferiscono in genere a pazienti con protesi valvolari cardiache; mancano studi in pazienti con altre indicazioni a TAO

Pazienti in TAO e chirurgia

La scelta dell'approccio terapeutico migliore deve prendere in considerazione il rapporto tra:

- rischio di tromboembolie mentre la TAO è sospesa
- rischio di emorragie durante il periodo perioperatorio

Rischio emorragico in corso di TAO

È correlato a:

- Terapia anticoagulante: dopo la sospensione della TAO con INR tra 2-3, occorrono 3-4 giorni per ottenere un INR ≤ 1,5;
- Condizioni cliniche associate (epatopatia, nefropatia, alterazione dell'emostasi);
- Tipo e sede di intervento;
- Emostasi chirurgica.

Fattori da valutare per il trattamento più idoneo: rischio tromboembolico

Rischio trombo embolico:

- inerente alle diverse condizioni cliniche per cui è stata prescritta la TAO;
- valore dell'INR;
- fattori associati di rischio:

  - correlati alla patologia in atto ed al tipo di procedura chirurgica,

  - specifici del paziente.

Fattori associati di rischio tromboembolico

Patologia in atto:

- Neoplasia,
- Malattia infiammatoria acuta,
- Insufficienza cardiaca, IMA,
- Stroke,
- Sindrome nefrosica.

Procedure chirurgiche nei pazienti in trattamento anticoagulante orale

Caratteristiche cliniche del paziente

- (rischio tromboembolico alla sospensione della TAO)

Tipologia dell'intervento chirurgico

- (grado di urgenza, rischio emorragico)

Procedure chirurgiche nei pazienti in trattamento anticoagulante orale

La corretta scelta terapeutica di fronte ad un paziente che deve affrontare interventi chirurgici o manovre invasive dipende dalla adeguata valutazione delle caratteristiche cliniche del paziente, e cioè dalla attenta valutazione del rischio tromboembolico derivante dalla riduzione o sospensione della terapia anticoagulante ma anche dalla tipologia dell'intervento, cioè dal suo grado di urgenza e dal rischio emorragico specifico in relazione all'entità alla sede ed alle possibili misure emostatiche che possono essere adottate.

Caratteristiche cliniche del paziente (rischio tromboembolico alla sospensione della TAO)

Basso rischio

TEV > 3 mesi, FA senza fatt.rischio o embolie, protesi aortiche bileaflet senza fatt.rischio, AOAI, valvulopatie, senza FA, TV retiniche

Rischio moderato

TEV >1 <3 mesi, valvulopatie con FA, cardiopatie ischemiche (by-pass), cardiopatia dilatativa

Alto rischio

TEV <1 mese, FA con più fatt.rischio o embolie, trombo endocardiaco < 1 mese, protesi a palla, doppia protesi o di qualsiasi tipo con fatt.rischio, TEV con mutazioni FII,FV o LAC o difetti inibitori fisiologici (AT,PC,PS).

Tipologia dell'intervento chirurgico (grado di urgenza)

In elezione

- preparazione programmabile

In urgenza

- determinazione INR vit.k 10-20 mg e.v lenta determinazione INR dopo 6-8 h (<1,5/1.2)

In emergenza

- determinazione INR plasma fresco o conc.compl.protrombinico determinazione INR dopo 20-30 min (<1,5/1.2)

Tipologia dell'intervento chirurgico (grado di urgenza)

Riguardo alla tipologia dell'intervento chirurgico dobbiamo prima di tutto considerare quale è il grado di urgenza dell'intervento

Per gli interventi in elezione sarà possibile programmare la riduzione o sospensione in base alle caratteristiche del paziente ed al rischio emorragico connesso all'intervento

In caso di interventi urgenti sarà necessario portare rapidamente il paziente in condizioni emostatiche adeguate e quindi dopo aver determinato l'INR si può prevedere l'infusione di Vit. K e prevedere di determinare ancora l'INR dopo 6-8 ore e procedere all'intervento con valori di INR adeguati all'intervento

Nel caso fosse necessario un intervento in emergenza, dopo aver determinato l'INR, in base al risultato si può somministrare o plasma o concentrati del complesso protrombinico. Si procederà all'intervento dopo che si sarà ottenuto un INR compatibile con l'intervento da eseguire

Tipologia dell'intervento chirurgico (rischio emorragico)

	INR attuale	Intervento
Prosecuzione TAO	**< 3.0**	Estrazioni dentarie, Cataratta (a.topica), Biopsia cutanea limitata
Riduzione intensità TAO	**<1.5**	Biopsia cutanea estesa, Arteriografia, Cateterismo cardiaco, Biopsie in endoscopia
Sospensione TAO	**<1.2**	Biopsia addom,prostatiche, Infiltr.endoarticolari, Anestesia spinale, chirurgia generale e ad alto rischio emorragico (NCH, prostatectomia, int.retina, artroscopie)

Tipologia dell'intervento chirurgico (rischio emorragico)

Il comportamento da utilizzare di fronte a manovre invasive o procedure chirurgiche deve essere modulato in base al rischio emorragico insito nella manovra stessa.

Si potrà proseguire con la terapia anticoagulante in atto, senza necessità di sospensione o riduzione della posologia, in caso di estrazioni dentarie, interventi di cataratta in anestesia topica o per biopsie cutanee limitate, in tutte le tipologie dei pazienti.

Tipologia dell'intervento chirurgico (rischio emorragico)

Si rende necessaria una riduzione dell'intensità della TAO in caso di Biopsie cutanee estese, arteriografie, Cateterismo cardiaco, Biopsie in endoscopia in modo da ottenere un valore di INR al di sotto di 1,5

Un valore di INR di 1,2, ottenibile solo con la sospensione della TAO per diversi giorni è necessario in caso di chirurgia maggiore o interventi di NCH o sulla prostata o in caso di anestesia spinale o biopsie prostatiche o addominale.

In queste condizioni per proteggere i pazienti da possibili recidive TE sarà indispensabile, una profilassi o terapia con eparina (attualmente molto comoda dal punto di vista pratico si è dimostrata quella a basso peso molecolare).

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici

Di seguito passeremo in rassegna gli schemi pratici di comportamento che possono essere utilizzati in occasione di manovre invasive o interventi chirurgici, differenziate a seconda delle caratteristiche cliniche dei pazienti e del rischio emorragico commesso all'intervento.

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (prosecuzione TAO)

In caso di estrazioni dentarie, interventi di cataratta in anestesia topica o per biopsie cutanee limitate, in tutte le tipologie dei pazienti, sarà solo necessario valutare l'INR il giorno della manovra per verificare che sia sotto il 3, e poi proseguire con il solito il trattamento, utile in caso di paz.con target INR > 3.0 o in quelli in cui sia stata rinviata la manovra eseguire un controllo 4 gg prima per l'eventuale modulazione della posologia.

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (prosecuzione TAO)

Procedura chirurgica: Estrazioni dentarie, Cataratta (a.topica), Biopsia cutanea limitata

Tipologia pazienti: Tutti i pazienti

Pre-Intervento	INR	Post-Intervento
Controllo INR gg – 4 (se target >3.0 o precedenti rinvii)	< 3.0	Continua TAO

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (riduzione intensità TAO)

Una riduzione della posologia può essere utilizzata in caso di interventi o manovre invasive come Biopsia cutanea estesa, Arteriografie, cateterismo cardiaco biopsie in endoscopia nei pazienti a rischio TE basso o moderato in modo da ottenere un valore di INR < 1,5.

In tal caso eseguiremo un controllo 4 gg prima dell'intervento e ridurremo eventualmente la Terapia il gg dell'intervento si potrà riprendere la TAO con un carico adeguato al valore dell'INR.

Per le manovre di cui abbiamo parlato ma in pazienti ad alto rischio TE sarà comunque necessaria la copertura del rischio mediante eparina a dosi profilattiche o terapeutiche in base al rischio del paziente.

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (riduzione intensità TAO)

- **Procedura chirurgica:** Biopsia cutanea estesa, Arteriografia, Cateterismo cardiaco, Biopsie in endoscopia

- **Tipologia pazienti**: Basso e moderato rischio tromboembolico (alto rischio profilassi o terapia eparinica)

Pre-Intervento	INR	Post-Intervento
Controllo INR gg. 4 (per eventuale riduzione posologica)	< 1.5	Ripresa TAO con carico adeguato

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (riduzione intensità TAO)

Nel caso in cui il rischio emorragico connesso all'intervento preveda la sospensione della TAO sarà necessario adottare un comportamento diverso a seconda del rischio TE specifico di ogni paziente (basso, moderato, alto)

Per i pazienti a basso rischio TE o con rischio emorragico (come i pazienti epatopatici o con piastrinopenia moderata) si procede alla sospensione della TAO con controllo INR 4 gg prima dell'intervento, dopo la verifica che INR abbia raggiunto un livello adeguato il GG dell'intervento si potrà riprendere la TAO con carico adeguato. In caso di interventi ad alto rischio emorragico come quelli NCH o sulla prostata sarà necessario utilizzare nel post intervento LMWH a dosi profilattiche ed iniziare la TAO alla cessazione del rischio emorragico la LMWH sarà sospesa con INR terapeutico.

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (sospensione TAO)

In occasione di interventi o manovre invasive che richiedono la sospensione come chirurgia maggiore anestesia spinale etc in pazienti a rischio moderato è utile l'impiego di LMWH sia nel pre che nel post operatorio.

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (sospensione TAO)

- **Procedura chirurgica:** Biopsia addom, prostatiche, Infiltr.endoarticolari, Anestesia spinale (*), Chirurgia generale. *Chirurgia ad elevato rischio emorragico

- **Tipologia pazienti**: Basso rischio o rischio emorragico (epatopatia etc)

Pre-Intervento	INR	Post-Intervento
Controllo INR gg. 4 (sospensione TAO seriato INR)	< 1.2	**Ripresa con carico adeguato** (LMWH dosi profilattiche, controllo sino a fine rischio emorragico. Ripresa TAO senza carico)

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (sospensione TAO)

Uno schema di comportamento può essere così riassunto:

- controllo INR 4 gg prima dell'intervento
- sospensione TAO
- inizio LMWH profilattica con INR subterapeutico
- una volta ottenuto INR 1.2 procedura chirurgica
- nel gg intervento solo LMWH ed inizio TAO il giorno dopo l'intervento proseguendo LMWH sino al raggiungimento di un INR terapeutico

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (sospensione TAO+LMWH profilattica)

In caso di interventi ad elevato rischio emorragico, in pazienti con caratteristiche cliniche, di rischio TE moderato la ripresa della TAO sarà procrastinata sino al termine del rischio emorragico e la LMWH proseguita ed interrotta all'ottenimento di INR terapeutico.

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (sospensione TAO+LMWH profilattica)

- **Procedura chirurgica:** Biopsia addom, prostatiche, Infiltr.endoarticolari, Anestesia spinale (*), Chirurgia generale. *Chirurgia ad elevato rischio emorragico

- **Tipologia pazienti**: Rischio moderato

Pre-Intervento	INR	Post-Intervento
Controllo INR gg. 4 (sospensione TAO, controllo seriato INR sino a inizio LMWH con INR subterapeutico)	< 1.2	• gg 0 LMWH profilattica • gg + 1 ripresa TAO con controllo carico, proseguire LMWH sino a inizio INR terapeutico • dal gg 0 LMWH sino a fine rischio emorragico • Ripresa TAO senza carico. Proseguire LMWH sino a INR terapeutico

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (sospensione TAO+LMWH decoagulante)

Infine prendiamo in considerazione pazienti con alto rischio TE che devono affrontare interventi chirurgici o manovre invasive che richiedano la sospensione della TAO in questi pazienti sarà necessario impiegare, nel periodo di preparazione all'intervento e nel post operatorio LMWH a dosaggi terapeutici.

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (sospensione TAO+LMWH decoagulante)

- **<u>Procedura chirurgica</u>:** Biopsia addom, prostatiche, Infiltr.endoarticolari, Anestesia spinale (*), Chirurgia generale. *Chirurgia ad elevato rischio emorragico

- **<u>Tipologia pazienti</u>**: Alto rischio

Pre-Intervento	INR	Post-Intervento
Controllo INR gg. 4 (sospensione TAO, controllo seriato INR sino a inizio LMWH con INR subterapeutico) La sera gg.1 LMWH dosi profilattiche	< 1.2	• gg 0 LMWH profilattica • gg + 1 ripresa TAO con carico, proseguire LMWH decoagulante fino INR terapeutico • dal gg 0 LMWH profilattica sino a fine rischio emorragico. • Ripresa TAO senza carico. Proseguire LMWH sino a INR terapeutico

Schema di comportamento per manovre invasive o interventi chirurgici (sospensione TAO+LMWH decoagulante)

In sintesi questo potrebbe essere il comportamento :

- Controllo INR 4 GG prima dell'intervento
- Sospensione TAO
- Controlli seriati INR
- Inizio LMWH a dosi terapeutiche INR subterapeutico
- La sera prima dell'interveto LMWH profilattica
- Verifica INR gg intervento
- Il gg intervento LMWH a dosi profilattiche
- Il giorno dopo LMWH a dosi terapeutiche e ripresa TAO
- LMWH sospesa al raggiungimento INR terapeutico
- Negli interventi ad alto rischio emorragico LMWH a dosi profilattiche ed inizio TAO senza carico, sospensione LMWH a INR terapeutico.

Procedure chirurgiche nei pazienti in TAO
Bibliografia essenziale

- Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. N.Engl J Med 1997; 336: 1506-1511
- Johnson J, Turpie AGG. Temporary discontinuation of oral anticoagulants : role of low molecular weight heparin. Thromb Haemost 1999; 82(Suppl):62-63
- Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med 1998; 158:1610-1616
- Ansell J, Hirsh J, Dalen J. Managing oral anticoagulant therapy.Chest 2001 ; 119: 22S-38S
- Guida alla terapia con anticoagulanti orali.Raccomandazioni della Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulati (FCSA).Terzo accordo generale della Federazione 2002; 84-85

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)

Lezione 6

La gestione degli INR non terapeutici

Introduzione

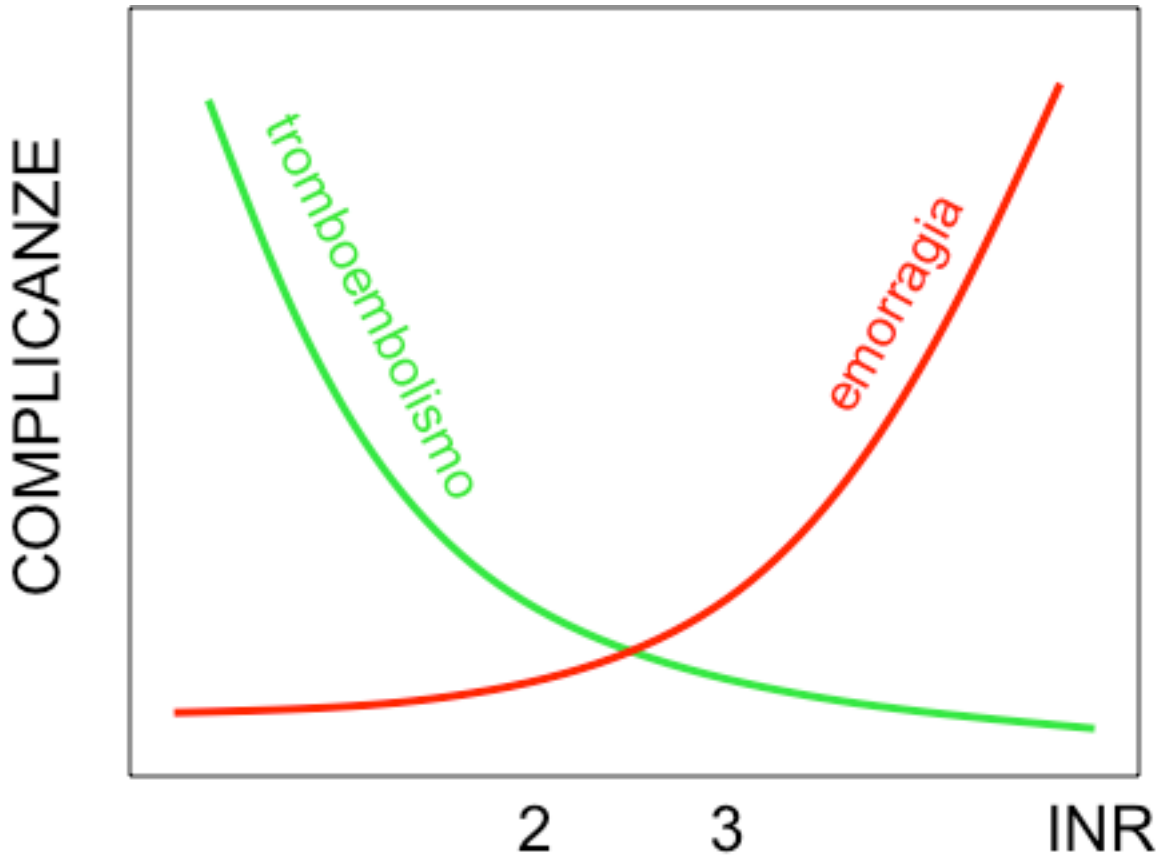
Purtroppo non esistono algoritmi validati clinicamente che ci possono guidare nel gestire in modo adeguato gli inaspettati riscontri di INR non terapeutici.

In questi casi l'esperienza clinica, preceduta dalla conoscenza approfondita dei principi generali dell'emostasi e dei meccanismi di azione dei farmaci anticoagulanti, costituisce forse l'unico determinante fattore decisionale della condotta terapeutica.

I riscontri di valori di INR non terapeutici in pazienti in terapia stabilizzata con AVK, sono delle evenienze molto frequenti e che spessissimo richiedono unicamente un aggiustamento posologico dell'AVK.

Tuttavia in alcuni particolari casi è opportuno ricorrere oltre che al semplice adeguamento posologico della terapia, anche alla somministrazione di vitamina K, nel caso di INR sopra range terapeutico, o di anticoagulanti diretti (eparina oppure forse in futuro i NAO) nel caso di INR subterapeutici.

Introduzione



Le correzioni dell'emostasi si rendono necessarie in quanto a livelli bassi o alti di INR aumentano quasi esponenzialmente i rischi rispettivamente tromboembolici o emorragici

INR sopra range terapeutico

- Quando l'INR è più alto del limite superiore del range terapeutico, ci si trova in una situazione di sovradosaggio della terapia anticoagulante.
- Generalmente si ritiene che un INR superiore a 5 per un periodo prolungato di tempo esponga il paziente ad un significativo rischio emorragico.

INR sopra range terapeutico

E' opportuno che, prima di prendere in esame qualsiasi condotta terapeutica, si ricerchino le possibili cause responsabili del sovradosaggio:

- posologia eccessiva
- interferenze farmacologiche o dietetiche
- malattie intercorrenti
- errori nell'assumere l'AVK
- errore di laboratorio

INR sopra range terapeutico

La condotta terapeutica in caso di sovradosaggio viene stabilita in relazione al valore di INR, alla dose abituale e al tipo di anticoagulante assunto, alla stima approssimativa di quanto tempo è trascorso sopra il range terapeutico e soprattutto all'eventuale presenza di manifestazioni emorragiche, la loro entità e sede.

INR sopra range terapeutico

Anche se esistono delle dimostrazioni che la somministrazione di piccole dosi di vitamina K per via orale sono in grado di correggere valori elevati di INR, molto spesso non si ricorre a tale pratica in quanto anche solo la sospensione per uno o pochi giorni dell'AVK, è sufficiente a far rientrare i livelli di INR nell'intervallo terapeutico stabilito.

Tuttavia esistono delle valutazioni sul singolo paziente e sul rischio emorragico individuale (età > 75 anni; recente chirurgia; ulcera peptica; piastrinopenia; ecc..), che potrebbero consigliare, anche per valori di INR non particolarmente elevati, una condotta terapeutica basata sulla somministrazione di piccole dosi di vitamina K per accelerare il rientro dell'INR nell'intervallo terapeutico prestabilito.

INR sopra range terapeutico

La tabella che segue espone in modo molto indicativo quella che è la condotta terapeutica consigliata in caso di riscontro di INR sopra il range terapeutico.

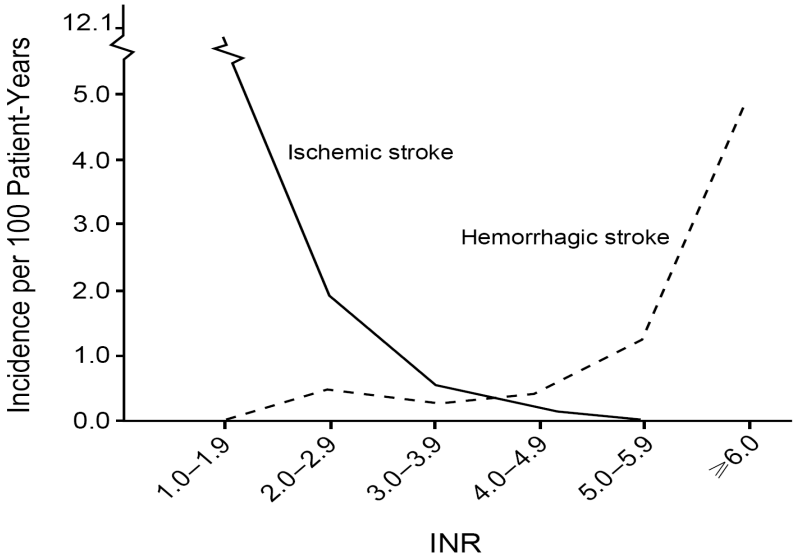
Livelli INR	Condotta terapeutica	Ricontrollo INR
INR tra 3.5 e 5.0	ridurre del 50% o sospendere la dose del 1° giorno, continuare a dosi ridotte del 15 %	dopo una settimana
INR tra 5.0 e 6.0	sospendere la dose del 1° giorno, continuare a dosi ridotte del 15 %	dopo 5 giorni
INR tra 6.0 e 8.0 (senza emorragie)	- sospendere la terapia - sospendere la terapia e somministrare 2 mg di vitamina K1 *	- dopo 2 giorni - dopo 1 giorno
INR > 8.0 (senza emorragie)	sospendere la terapia e somministrare 4 mg di vitamina K1	dopo 1 giorno
INR sopra range (con emorragia minore)	sospendere la terapia e somministrare vitamina K1	dopo 1 giorno

* fitomenadione = Konakion fiale (1 fiala 10 mg); gtt (1 ml 20 mg); cp (1 cp 10 mg)

INR sotto range terapeutico

- Quando l'INR è più basso del limite inferiore del range terapeutico, ci si trova in una situazione di sottodosaggio della terapia anticoagulante.
- Anche se esistono delle evidenze (vedi diapositiva seguente) non è noto con certezza a quali valori di INR subterapeutici, per le diverse indicazioni al trattamento anticoagulante, si può associare un determinato rischio tromboembolico.
- Proprio per tale motivo non c'è accordo tra gli esperti su come gestire il riscontro occasionale di un valore di INR subterapeutico

INR sotto range terapeutico



Queste curve rappresentano l'incidenza annua di eventi tromboembolici ed emorragici gravi che si registrano tra i pazienti portatori di protesi valvolari cardiache in rapporto ai valori di INR.

Cannegieter SC et al. N Engl J Med 1995; 333: 11-17

TABLE 4. ADJUSTED ODDS RATIOS FOR ISCHEMIC STROKE ACCORDING TO THE INR.

INR	ODDS RATIO (95% CI)*
1.0	17.6 (7.9–39.3)
1.1	11.9 (6.0–23.8)
1.2	8.3 (4.6–15.0)
1.3	6.0 (3.6–9.8)
1.4	4.4 (2.9–6.6)
1.5	3.3 (2.4–4.6)
1.6	2.5 (1.9–3.3)
1.7	2.0 (1.6–2.4)
1.8	1.5 (1.4–1.7)
1.9	1.2 (1.2–1.3)

Questa tabella quantifica il rischio di ictus ischemico in accordo con i livelli di INR nella popolazione dei pazienti fibrillanti che stanno assumendo AVK

Hilek EM et al. N Engl J Med 1996; 335: 540 - 6

INR sotto range terapeutico

Prima di ogni decisione su come gestire un valore di INR subterapeutico è opportuno fare alcune considerazioni:

- sulle possibili cause che hanno prodotto quel valore di INR (interferenze farmacologiche, dietetiche, mancate assunzioni, errore di laboratorio, …..)
- sull'entità del valore di INR riscontrato
- sull'entità del valore di INR precedente e su quanto tempo è trascorso tra l'attuale e l'ultima determinazione dell'INR (è un indice approssimativo del periodo trascorso sotto range terapeutico)
- sull'entità del rischio tromboembolico in rapporto all'indicazione terapeutica (ad es.rischio maggiore per protesi meccaniche mitraliche)
- sull'entità del rischio tromboembolico individuale (ad es. rischio maggiore in pazienti fibrillanti con CHADS2 score elevato o con pregresso ictus ischemico; oppure in pazienti con tromboembolismo venoso recente)

INR sotto range terapeutico

- Quando un medico prescrittore riscontra un INR subterapeutico, deve poi concretamente decidere sulla base delle considerazioni esposte e della sua personale esperienza clinica:

- se aumentare oppure non aumentare la dose di AVK
- in che misura aumentare la dose di AVK (generalmente l'aumento è proporzionale al grado di scostamento dal limite inferiore dell'intervallo terapeutico dell'INR)
- se somministrare o meno un anticoagulante diretto (EBPM o forse in futuro anche un NAO) fino al raggiungimento di un INR terapeutico
- per quanto tempo somministrare l'anticoagulante diretto
- quando programmare il prossimo controllo del PT

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)

Lezione 7

Le complicanze emorragiche e tromboemboliche

Gestione pratica

Classificazione delle Emorragie Warfarin correlate

La classificazione delle emorragie in corso di trattamento con anticoagulanti anti-vitamina K rispecchia le indicazioni della International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) che distingue le emorragie in Maggiori (in cui il ripristino di un normale livello emostatico è mandatorio) ed emorragie minori generalmente risolvibili senza ripristinare una normale emostasi.

Classificazione delle Emorragie Warfarin correlate

Emorragie Maggiori (criteri ISTH)

- Intracraniche (confermate alla TAC –RMN)
- Spinali (confermata alla TAC-RMN)
- Retroperitoneali (confermate alla TAC-RMN)
- Gastrointestinali
- Tutte le emorragie con perdita acuta di almeno 2 gr/dl di Hb
- Tutte le emorragie per le quali è richiesto il ricorso a chirurgia e/o manovre invasive.

Classificazione delle Emorragie Warfarin correlate

Emorragie Minori (tutte quelle che non soddisfano i criteri di Emorragia Maggiore)

Non considerabili come emorragie:

- piccole ecchimosi,
- epistassi
- saltuarie,
- sanguinamento emorroidario occasionale,
- emorragia congiuntivale.

Emorragie Minori

- Emorragie che per sede ed entità non richiedono la normalizzazione del difetto emostatico indotto dalla terapia
- Le emorragie classificabili come "minori" richiedono solo misure conservative , il rientro in range terapeutico se in eccesso di anticoagulazione ma non la sospensione del trattamento o il reverse ad un normale livello emostatico.

Emorragie Minori

- Ecchimosi Cutanee: nessun trattamento.
- Ematomi muscolari: Ghiaccio trattamento locale (valutare reverse ematoma)
- Epistassi: tamponamento anteriore.Non modificare TAO se in range
- Emorragia congiuntivale: nessun trattamento
- Gengivorragia: Acido Tranexamico (compressione)
- Otorragia da lesione del condotto uditivo: non modificare TAO
- Proctorragia/Ematochezia: non modificare TAO se in range. Ricercare cause.
- Macroematuria: ricercare cause
- Metrorragia: Acido tranexamico: ricercare cause

Bleeding events

In uno studio effettuato da Centri FCSA, successivamente pubblicato su Circulation nel 2011 è stato dimostrato che nei pazienti che iniziano un trattamento con farmaci antivitamina K dopo gli 80-85 anni le emorragie maggiori variano dall'1.71 al 2.22%-anni pz e le emorragie endocraniche rappresentano lo 0.5%.

Bleeding events

Total number (rate x100 patient/yrs)	179 (1.87)
Mean age (range)	85 (80-94)
Time elapsed from start VKA treatment (months)	14.2 (0.1-109)
Median INR (range)	2.5 (1.0-13.8)
N. of bleeds with INR 2.0-3.0	147 (82.1%)
Patients <85 years (rate x100 patient/yrs)	115 (1.71)
Patients ≥ 85 years (rate x100 patient/yrs)	64 (2.22) (*)

(*) Patients **≥ 85 years vs < 85 years: RR 1.3 (95% CI 1.0-1.65); p= 0.048**

Complicanze emorragiche della TAO nei diversi studi pubblicati

Studies	n. Pts	Major bleed. (%)	Fatal bleed. (%)
Seattle (Fhin, 1993)	928	1.6	0.2
Leiden (Cannegieter, 1995)	1608	2.1	0.3
ISCOAT (Palareti, 1996)	2745	1.1	0.25
Firenze (Poli, 2003)	903	1.1	0.06

Nella diapositiva sono illustrate le complicanze emorragiche della TAO nei diversi studi pubblicati. Nello studio ISCOAT (Lancet 1996) erano inseriti pazienti non selezionati rappresentativi della realtà clinica pratica .

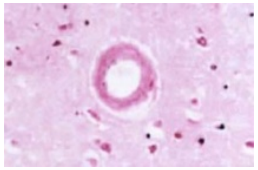
Emorragie Maggiori

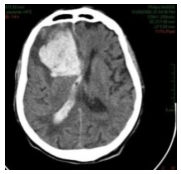
Fra le emorragie maggiori le emorragie endocraniche rappresentano le complicanze più gravi

Esse sono sostenute da anomalie strutturali che rendono i vasi endocranici più fragili

Angiopatia amiloide e Arteriolosclerosi (espressione tipica della leucoaraiosi) sono le principali basi del sanguinamento endocranico

Emorragia Endocranica Spontanea
Warfarin- correlata





ANGIOPATIA A MILODE

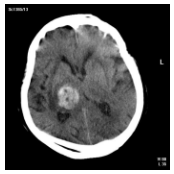
Deposizione di amiloide nella tunica muscolare delle arterie di piccolo e medio calibro delle lepto-meningi, vasi venosi e formazione di placche amiloidotiche nella corteccia cerebrale e sostanza bianca sottocorticale.

Correlata alle APO-E (alleli e2-e4)

E'un prodotto neuronale

Correlata all'età:

(60-69 anni=5-10%, 70-79 anni=25%;
80-89 anni=40%.; > 90 anni= 80-100%



ARTERIOLOSCLEROSI

" leucoaraiosi"

Lipoialiosi e necrosi fibrinoide del subendotelio con lipoialinosi associata a microaneurismi delle arterie perforanti localizzate in aree profonde (nuclei della base,tronco cerebrale, cervelletto). Possibili punti di rottura multipli

Correlate ad ipertensione e diabete .

Emorragia Endocranica Spontanea
Warfarin- correlata

- L'emorragia intracerebrale warfarin-correlata rappresenta l'estrinsecazione clinica di una malattia subclinica
- L'aumentata incidenza di emorragia TAO-correlate dipende dall'aumento del numero dei pazienti trattati

(**Flaherty ML et al. Neurology 2007**) .

Emorragia Endocranica Spontanea
Warfarin- correlata

La terapia con antivitamina K rappresenta il fattore di rischio principale per la persistenza di sanguinamento endocranico considerato il tempo di dimezzamento del warfarin di circa 40 ore.

In tale ottica la terapia con warfarin è predittiva di maggior sanguinamento e di mortalità. Ripristinare un normale livello emostatico nel più breve tempo possibile è mandatorio per ridurre mortalità e deficit neurologico.

Se non adeguatamente e rapidamente trattate con ripristino di una normale emostasi le emorragie cerebrali presentano una mortalità di circa il 60%.

Emorragia Endocranica Spontanea
Warfarin- correlata

Table 3. Univariate Predictors of Hemorrhage Expansion (Defined as >33% Increase in ICH Volume; n=285)

	OR (95% CI)	*P* Value
Age, per year	1.01 (0.98–1.03)	0.54
Male sex	1.13 (0.65–1.97)	0.66
Hypertension	1.78 (0.82–3.87)	0.15
Diabetes	1.18 (0.63–2.20)	0.61
Ischemic heart disease	0.93 (0.44–1.96)	0.85
Prior stroke	2.10 (0.98–4.52)	0.06
Atrial fibrillation	1.46 (0.59–3.60)	0.41
Oral anticoagulant therapy	3.66 (1.39–9.65)	0.009
Prior antiplatelet use	1.05 (0.58–1.92)	0.86
MAP, per mm Hg	1.00 (0.99–1.01)	0.86
GCS, per point	0.95 (0.82–1.11)	0.54
Glucose, per mmol/L	1.03 (0.95–1.13)	0.46
Time to imaging, per 30 minutes	0.80 (0.70–0.92)	0.001
ICH volume, per 10 cc	1.07 (0.95–1.21)	0.25
Presence of IVH	0.90 (0.52–1.57)	0.72
Lobar location	0.90 (0.43–1.88)	0.78

Table 4. Univariate Predictors of Mortality (n=303)

	OR (95% CI)	*P* Value
Age, per year	1.06 (1.04–1.09)	<0.001
Male sex	1.53 (0.82–2.88)	0.18
Hypertension	1.18 (0.54–2.59)	0.67
Diabetes	0.94 (0.47–1.90)	0.87
Ischemic heart disease	2.16 (1.06–4.39)	0.03
Prior stroke	2.26 (1.03–4.95)	0.04
Oral anticoagulant therapy	8.13 (3.19–20.69)	<0.001
Prior antiplatelet use	0.89 (0.46–1.73)	0.73
Atrial fibrillation	3.04 (1.29–7.16)	0.01
ICH volume, per 10 cc	1.54 (1.34–1.76)	<0.001
Presence of IVH	3.23 (1,81–5.78)	<0.001
Lobar location	3.56 (1.82–6.96)	<0.001

Hemorrhage Expansion and Clinical Outcome by Group

	SICH (n=267)	OAT ICH (n=18)	*P* Value
ICH volume change, median (IQR)	0.9 mL (0–5.4)	9.6 mL (0–19.4)	0.03
>33% ICH expansion	26%	56%	0.006
Any ICH expansion	65%	78%	0.27
	SICH (n=282)	OAT ICH (n=21)	*P* Value
Mortality	17%	62%	<0.001
mRS 4–6	50%	90%	0.001

Emergenze chirurgiche NON dilazionabili

- In caso di intervento chirurgico di emergenza e non dilazionabile è mandatorio il ripristino di un normale livello emostatico
- Posticipare un intervento chirurgico solo per la presenza di terapia con warfarin aumenta la mortalità e le complicanze oltre che incrementare i costi diretti ed indiretti

Emergenze chirurgiche NON dilazionabili

- Occlusione Intestinale
- Addome acuto da perforazione intestinale.
- Peritonite purulenta e/o shock settico
- Politraumatismo con fratture multiple degli arti e/o emoperitoneo e/o emotorace .
- Ematoma spinale traumatico
- Lesioni intestinali traumatiche
- Ematoma intracranico extradurale /subdurale /acuto .
- E.S.A

Rapido ripristino di una normale attività emostatica nel paziente in TAO

in tutti i pazienti con INR>1.5

e con obbiettivo INR <1.5 (Reverse)

Il ripristino di un normale livello emostatico ("reverse") si ottiene rapidamente con la sospensione della TAO, la somministrazione di Vitamina K e di Concentrato Protrombinico a dose variabile basata sull'INR e sul peso del paziente.

Rapido ripristino di una normale attività emostatica nel paziente in TAO

- Chirurgia di Emergenza
- Emorragie Maggiori non Endocraniche
- Emorragie Endocraniche /spinali confermate alla TAC/ RMN ed indipendentemente dalla sede , entità, tipo e causa

Rapido ripristino di una normale attività emostatica nel paziente in TAO

Modalità

- Sospendere TAO (lento ritorno dell ' INR< 1.5 : 3-5 giorni).
- Farmaci da utilizzare (indicazione elettiva).
- Vitamina K: Normalizzazione INR in 8- 12 ore (complementare al ripristino dei fattori del complesso protrombinico ma non terapia alternativa).
- Concentrato del Complesso Protrombinico (CCP) in infusione rapida ("one shot") . CCP deve essere disponibile h24 tutti i giorni della settimana in Pronto soccorso o in altra sede ma immediatamente disponibile senza alcun ritardo.

Concentrati del complesso protrombinico nelle emorragie maggiori correlate alla tao

I concentrati del complesso protrombinico sono noti fin dal 1973 e seppur rappresentando il trattamento di scelta nelle emergenze emorragiche warfarin-correlate sono scarsamente o per nulla usati mentre viene usato plasma che è meno efficace e presenta maggiori (anche fatali) effetti collaterali

Concentrati del complesso protrombinico nelle emorragie maggiori correlate alla tao

- L'effetto è immediato.
- L'infusione può essere rapida (8 ml/ min)
- Dose individualizzata su INR e peso corporeo
- Effetti avversi sono assai rari
- Costo sostenibile
- Buona pratica clinica.

CCP sono scarsamente usati :

Timori di complicanze trombotiche, mancanza di disponibilità immediata, non conoscenza

(Dentali F . et al. J.Thromb.Haemost 2006)

Alcuni concentrati del complesso Protrombinico

I CCP si dividono in due gruppi principali:

- A 3 fattori (in cui il Fattore VII è scarsamente presente)
- a 4 fattori in cui sono presenti sia Fattore VII che Proteina S e C . Le linee guida attuali consigliano i CCP a quattro fattori per la loro maggiore efficacia nel reverse.

Alcuni concentrati del complesso Protrombinico

ALCUNI CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO*

Prodotto	Composizione	Dose
Complesso di fattore IX (*Profilnine SD*-Grifols, negli USA)[1, 2, 3]	Fattore II: < 150 unità Fattore VII: ≤ 35 unità Fattore IX: 100 unità Fattore X: ≤ 100 unita	Sulla base dell'aumento desiderato di fattore IX nel plasma
(*Bebulin*-Baxter, negli USA)[2, 3, 4]	Fattore II: 24-38 unità/ml Fattore VII: 0,05-0,20 unità[5] Fattore IX: 200-1200 unità[6] Fattore X: 24-38 unità/ml	Sulla base dell'aumento desiderato di fattore IX nel plasma
Complesso protrombinico umano (*Protromplex Tim3*-Baxter)[4] 600 UI/20 ml	Fattore II: 30 UI/ml Fattore IX: 30 UI/ml Fattore X: 30 UI/ml	UI richieste = peso corporeo (kg) x incremento desiderato del tempo di protrombina parziale (%) x 1,2
(*Uman Complex*-Kedrion)[4] 500 UI/20 ml	Fattore II: 25 UI/ml Fattore IX: 25 UI/ml Fattore X: 20 UI/ml	Sulla base dell'aumento desiderato di fattore IX nel plasma
(*Confidex 500*-CSL Behring)[4, 7, 8] 500 UI/20 ml	Fattore II: 20-48 UI/ml Fattore VII: 10-25 UI/ml Fattore IX: 20-31UI/ml Fattore X: 22-60 UI/ml	25-50 UI/kg (fattore IX); non più di 3 UI/kg/min
(*Pronativ 500*-Octapharma)[4, 7, 8] 500 UI/20 ml	Fattore II: 11-38 UI/ml Fattore VII: 9-24 UI/ml Fattore IX: 25 UI/ml Fattore X: 18-30 UI/ml	25-50 UI/kg (fattore IX); la singola dose non deve eccedere 3000 UI

* Non attivato. I CCP attivati sono associati a un aumentato rischio di eventi tromboembolici.
1. Quantità dei fattori espressa in rapporto a 100 unità di fattore IX.
2. Approvato dalla FDA solo per il deficit di fattore IX correlato all'emofilia.
3. Non disponibile in commercio in Italia.
4. Contiene anche eparina.
5. Quantità di fattore espressa in rapporto a 1 unità di fattore IX.
6. Quantità di fattore di fattore contenuta in un flacone da 20 ml.
7. Contiene anche proteina C e proteina S.
8. Contiene anche sodio.

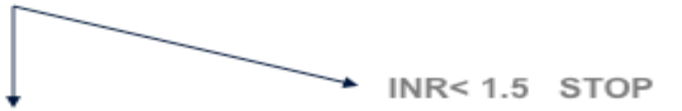
Un protocollo in tutte le indicazioni di emergenza (FCSA 2010)

PROCEDURA DI REVERSE RAPIDO CON CONCENTRATO DEL COMPLESSO PROTROMBINICO

- Infusione di Concentrati del Complesso Protrombinico (CCP) (15-20 Minuti)

INR 1.5 -2	: 20	UI/Kg
INR 2.1 – 3.9	: 30	UI/Kg
INR 4 - 5.9	: 40	UI/Kg
INR > 6	: 50	UI/Kg

- Controllo INR dopo 5 minuti dalla fine della infusione (invio in laboratorio)
- Infondere Vitamina K (Konakion) 10 mg in Sol.Fis. 100 ml in 30 min.
- Valutazione del risultato dell'INR



INR > 1.5 Infusione di CCP (dose correlata INR residuo)
Dose totale: max 100 UI/kg

- Non associare Plasma

Il protocollo per la infusione di concentrato del complesso protrombinico prevede una unica infusione e solo se l'INR risulta > 1.5 viene effettuata una seconda infusione. L'uso di Vitamina K è sempre necessario per la stabilità del reverse.

Plasma Fresco Congelato

- 15 ml/Kg
- Tempo medio di infusione: 6.5 ore
- Tempo necessario per la normalizzazione dell'INR 12-32 ore
- Trasmissione di agenti infettivi
- Effetto diluizione, variabile apporto dei fattori della coagulazione
- Severo sovraccarico volumetrico (edema polmonare)
- Danno polmonare acuto (ARDS) con mortalità elevata
- Scarso contenuto di Fattore IX

TAO e Traumatologia (trauma multiplo/trauma cranico)

- ✓ **Pazienti anziani in TAO con trauma cranico minore:rischio di rapido deterioramento neurologico nonostante un iniziale normale esame neurologico (GCS può essere fuorviante)**
- ✓ **In pazienti asintomatici classificati come trauma cranico minore ma in trattamento anticoagulante orale è indicata TAC Cerebrale ed una osservazione ospedaliera per almeno 24 ore ripetendo la TAC prima della dimissione** (Reynolds F.D et al. J. Trauma 2002) . Victorino G.P. et al: Arch. Surgery 2003)

Guidelines Oral Antigulation with Warfarin – fourthedition (Keeling D .et al Br. J. Haemat. 2011)

Delayed intracranial bleeding can occur in patients on warfarin even when the initial CT scan is normal (Cohen *et al*, 2006). In view of this, patients with a supra-therapeutic INR should have this corrected into the therapeutic range with oral vitamin K. It is suggested that the INR is maintained as close to 2·0 as possible for the 4 weeks after a significant head injury and a normal CT scan.

Recommendations

- All patients on warfarin presenting to Accident and Emergency departments with head injury should have their INR measured as soon as possible (1C).
- A lower threshold for performing a head CT scan should be used for patients on warfarin (2C).
- Patients on warfarin presenting with a strong suspicion of intracerebral bleed should have their anticoagulation reversed before the results of any investigations (2C).

TAO e Traumatologia (trauma multiplo/trauma cranico)

- I pazienti che assumono antivitamina-k e che presentano un trauma cranico o un trauma multiplo devono essere sottoposti ad acecrtamenti (TAC–ecografia) per escludere eventi emorragici.
- Qualora siano escluse emorragie acute la terapia con anticoagulanti orali non deve essere sospesa.
- E' necessaria una attenta sorveglianza clinica mantenendo l'INR ai limiti inferiori del range terapeutico.

Eventi trombotici durante terapia con Antivitamina-K

Eventi trombotici durante terapia con anticoagulanti orali antivitamina–K possono avvenire o per una insufficiente anticoagulazione o per un meccanismo diverso non contrastato dalla terapia con Warfarin.

Il chiarire la causa dell'evento rappresenta un passo fondamentale per la successiva strategia terapeutica

Eventi trombotici durante terapia con Antivitamina-K

Un evento trombotico durante terapia con Antivitamina-k può avvenire in caso di:

INR non a range (in tal caso è necessario riportare l'INR a range e nel tempo necessario associare eventualmente eparina a basso peso molecolare come terapia ponte)

Altro meccanismo trombotico (neoplasie maligne, aterotrombosi):

- Nelle neoplasie maligne l'attivazione della coagulazione by-passa la via classica e pertanto il warfarin va sospeso e sostituito con eparina a basso peso molecolare a dose terapeutica.
- In caso di aterotrombosi (da placca carotidea) alla terapia con warfarin andrà associato aspirina 100 mg die

Eventi trombotici durante terapia con Antivitamina-K

Sono fattori di rischio (dallo studio ISCOAT–Lancet 1996)

- Età > 70
- Indicazione: arteriopatia periferica
- INR < 2
- Primi 90 gg di terapia

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)

Lezione 8

Misurare la qualità attraverso indicatori di esito e di processo

Indicatori della Qualità del Trattamento

- La valutazione periodica della qualità del trattamento è un pre-requisito che deve essere implementato da tutti coloro che sono chiamati a monitorizzare i pazienti in terapia anticoagulante con AVK.
- Questa valutazione consente di tenere sotto controllo la performance di chi monitorizza i pazienti in terapia e di mettere in pratica le necessarie misure correttive, se richieste

Indicatori della Qualità del Trattamento

- La valutazione della qualità del trattamento è un requisito per la buona riuscita della terapia anticoagulante con AVK

- Indicatori basati su end-point «hard»

- Indicatori basati su end-point surrogati

Indicatori basati su end-point «hard»

Gli indicatori di esito solidi («hard») sarebbero in linea teorica preferibili, perché misurano direttamente il beneficio (o lo svantaggio) dato ai singoli pazienti in trattamento. E' però difficile per un Centro tenere traccia di questi indicatori, principalmente per la mole di lavoro che sarebbe richiesta per raccogliere tutti gli eventi e validare ogni diagnosi di complicanza emorragica o trombotica; per questo questi indicatori sono utilizzati generalmente solo all'interno di studi clinici.

Nella pratica clinica invece è buona norma valutare come indicatore di esito il numero di casi annui persi al follow-up da ogni Centro: in linea teorica, la percentuale di persi al follow-up dovrebbe essere molto piccola, ed i pazienti che non si presentano al follow-up programmato dovrebbero essere richiamati dal personale del Centro.

Indicatori basati su end-point «hard»

Viene misurata la qualità del trattamento sulla base degli outcome maggiori:

- Mortalità globale
- Complicanze emorragiche maggiori o minori
- Complicanze trombotiche
- Numero di persi al follow-up

Indicatori basati su end-point surrogati

Gli indicatori di esito surrogati si basano su dei parametri facilmente oggettivabili, cioè il numero di controlli eseguiti in range ed il Tempo Trascorso in Range terapeutico (TTR).

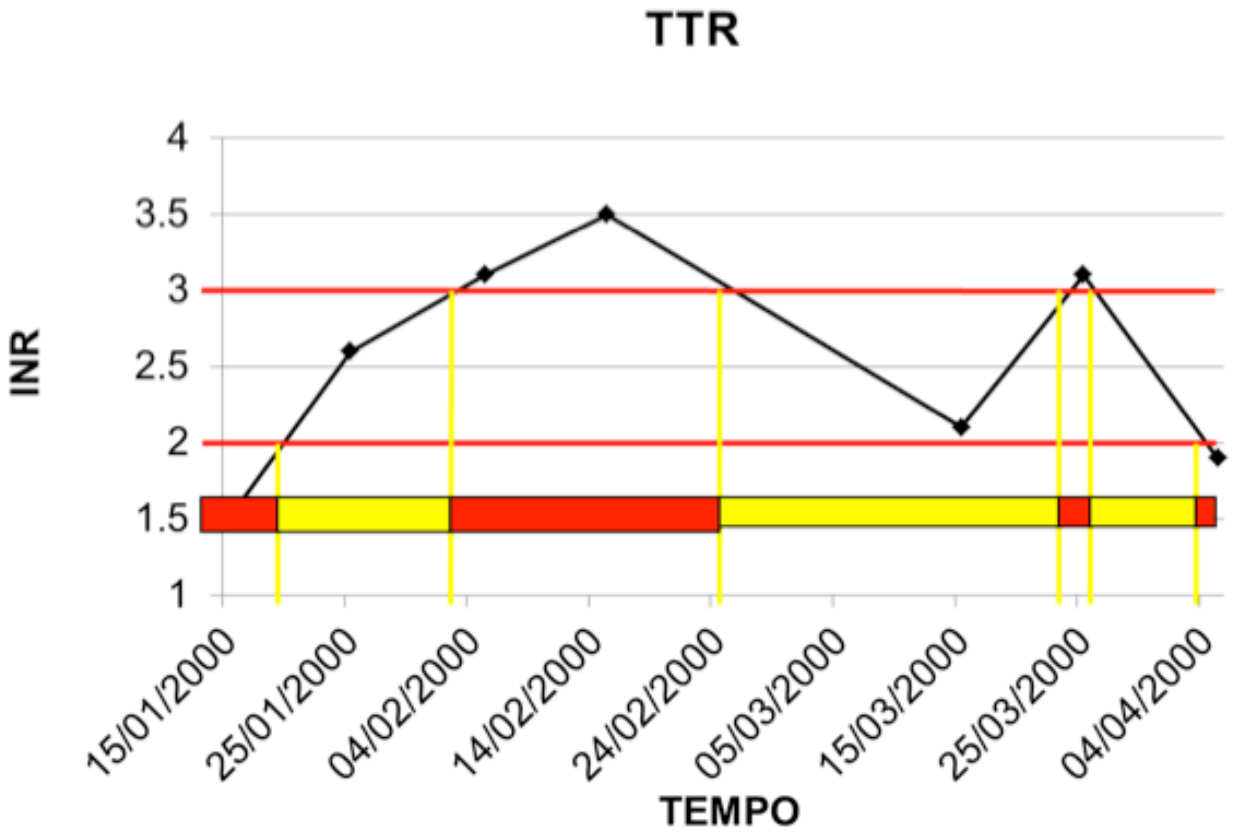
Entrambe queste misure indicano quanto il paziente risulti cadere all'interno dell'intervallo terapeutico prestabilito; per la percentuale di controlli in range si calcola quante volte il paziente era all'interno di questo intervallo rispetto al numero di controlli eseguiti, per il TTR si stimano i giorni all'interno del periodo di osservazione in cui il paziente è verosimilmente ben anticoagulato, sulla base di una interpolazione lineare tra i livelli di INR osservati nei vari periodi. Le due misure sono tra loro correlate; il TTR è la misura per la quale c'è più evidenza di una correlazione con gli outcome clinici. I pazienti con un TTR inferiore al 45-50% (che sono pertanto solo metà del tempo entro il range di anticoagulazione corretto) hanno un rischio di eventi emorragici e trombotici significatoivamente maggiore di coloro che mostrano un TTR>65%.

Indicatori basati su end-point surrogati

Viene misurata la qualità del trattamento sulla base di outcome che correlano con gli outcome maggiori:

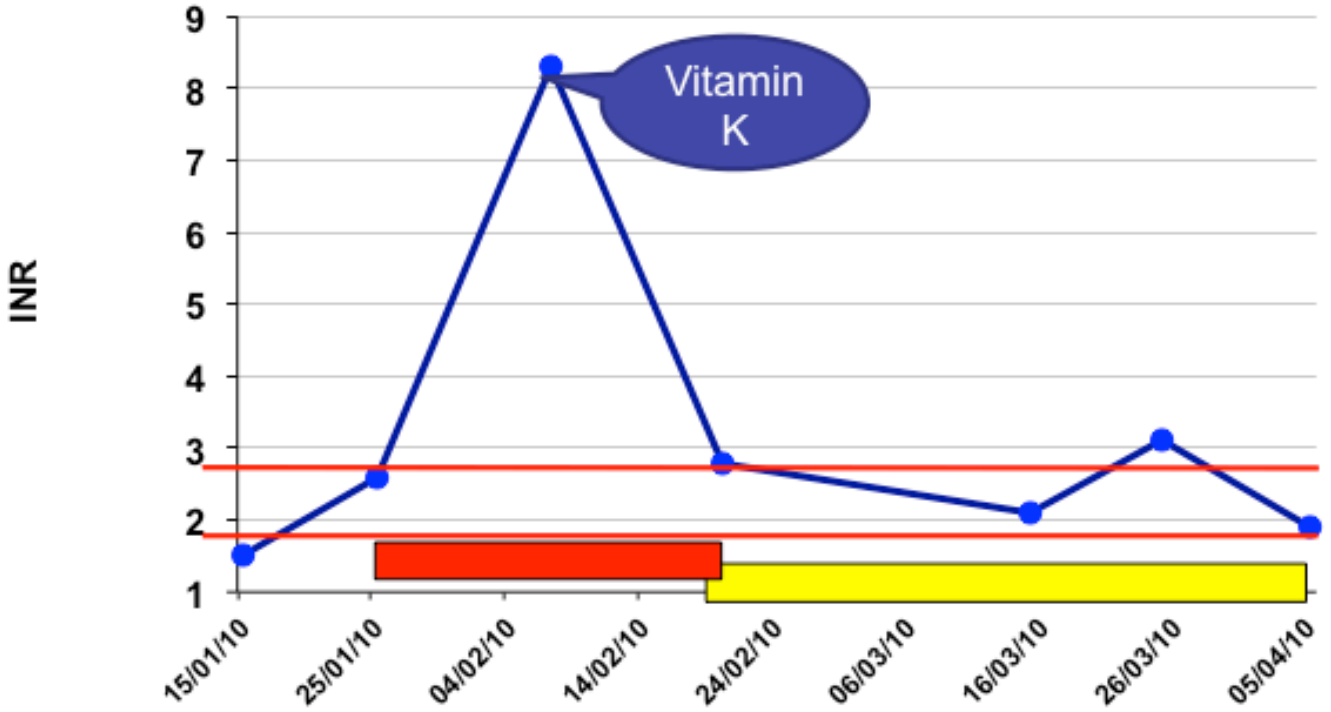
- Percentuale di controlli in range
- Tempo Trascorso in Range terapeutico (indice di Rosendaal, TTR)

Il controllo di qualità della TAO



In questa slide si vede come viene calcolato il TTR: i periodi segnati in rosso non trascorsi fuori dal range di anticoagulazione appropriato, mentre lo sono stati i periodi in giallo. Il TTR è il rapporto tra i numeri di giorni "gialli" su tutto il periodo osservato

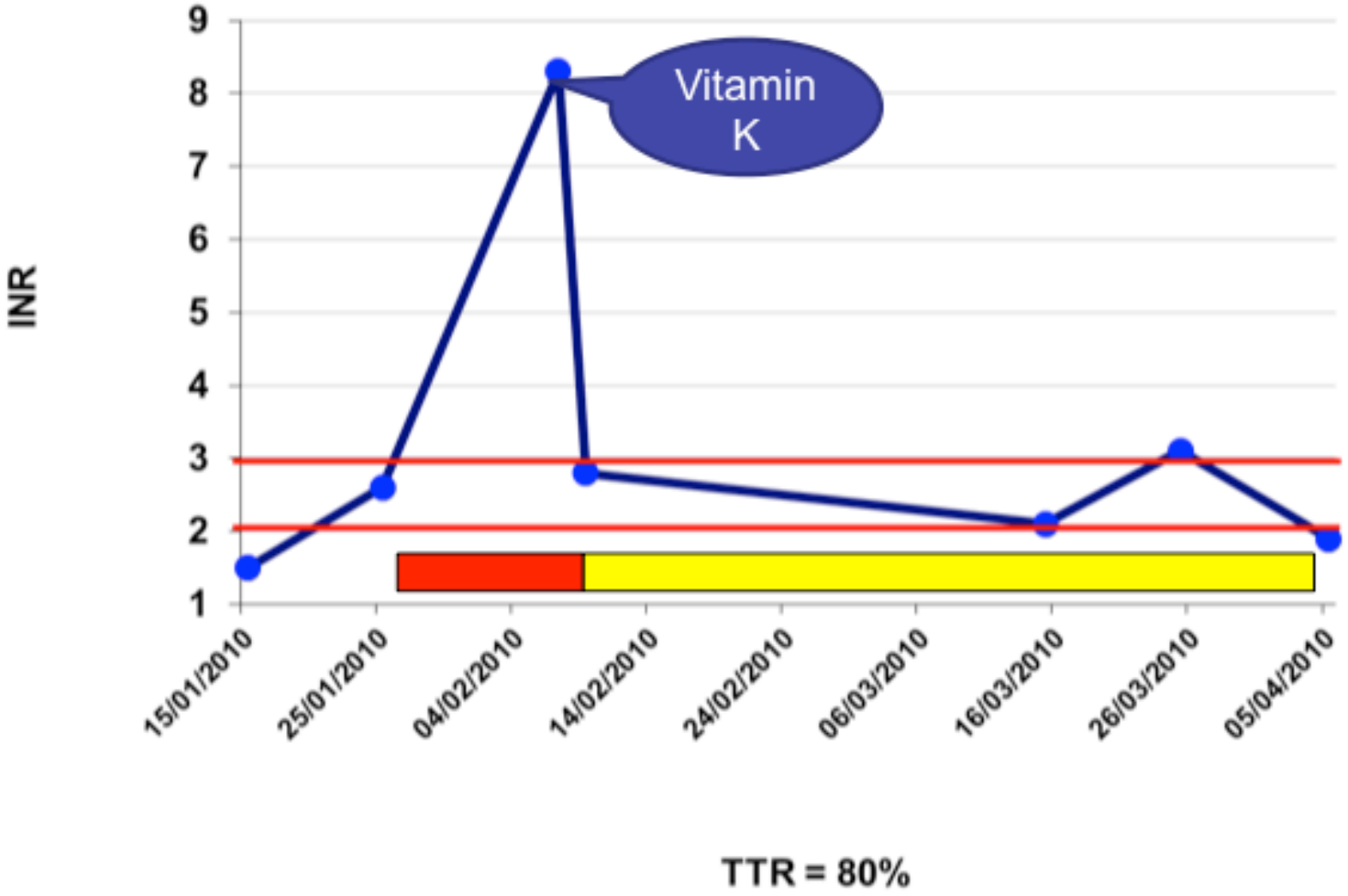
TTR = Time in Therapeutic Range



TTR=60%

Il TTR è influenzato sopratutto da quanto strettamente i pazienti in terapia con VKA vengono seguiti. Ad esempio, se un paziente presenta un episodio di sovrascoagulazione che viene corretto dalla somministrazione di vitamina K, una più pronta rivalutazione del paziente rispetto ad una rivalutazione più "rilassata" (vedi anche la slide successiva) porterà ad un miglioramento del TTR in quel paziente.

TTR = Time in Therapeutic Range

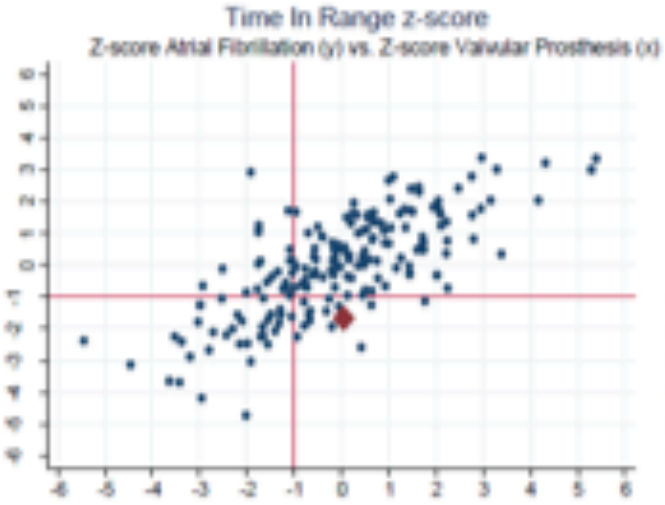


Programma di Controllo della Qualità Terapeutica

Software utilizzato: In-house

2167	controlli	221	Pazienti	148,62	anni/paz.

	Tutti i Centri	Vostro Centro	
INR medio:	2,48	2,52	
Intervallo medio (giorni):	18,68	29,40	
% in range:	57,79%	66,36%	**z =** 2,65
% tempo in range:	66,62%	68,08%	**z =** 0,47
% tempo in range pazienti con FA:	66,91%	61,86%	





Programma di Controllo della Qualità Terapeutica

- FCSA da alcun anni esegue un controllo di qualità della terapia con VKA su tutti i Centri federati.
- Il TTR mediano degli oltre 230 Centri partecipanti è risultato nell'anno 2012 pari al 66.6%, indicante un valore molto buono per i pazienti seguiti presso i Centri FCSA.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Gestione pratica della terapia con anticoagulanti orali antivitamina K (AVK)

Lezione 9

Implicazioni medico legali della prescrizione della TAO

Implicazioni medico legali della prescrizione di anticoagulanti orali (1)

- Come tutti i farmaci all'atto della prescrizione devono essere valutati i possibili effetti collaterali prevedibili per quel tipo di trattamento
- Nel campo delle terapie antitrombotiche (sia antivitamina K che nuovi farmaci) la riduzione del rischio trombotico si accompagna inevitabilmente ad un calcolato rischio emorragico la cui insorgenza è biologicamente plausibile e che deve essere considerata

Implicazioni medico legali della prescrizione di anticoagulanti orali (1)

- Perizia (sapere fare), prudenza (prudente è colui che fa tutto ciò che la dottrina insegna e nulla di ciò che la scienza medica sconsiglia) e diligenza sono i principi a cui ci si deve attenere in tutta la professione medica e analogamente nella prescrizione e gestione delle terapie antitrombotiche in cui la preparazione culturale e la perizia gestionale debbono essere superiori a quella del professionista medio.
- La prescrizione di farmaci antitrombotici presenta risvolti medico legali come altri farmaci ma per la possibilità di eventi collaterali anche severi alcune peculiarità devono essere conosciute.

Implicazioni medico legali della prescrizione di anticoagulanti orali (2)

- L'educazione del paziente per una corretta ed efficace conduzione della terapia antitrombotica rientra nella buona pratica clinica.
- E' necessario spiegare i rischi (calcolati) della terapia antitrombotica e le modalità per renderla semplice ed efficace , inclusa la necessità del monitoraggio di laboratorio che il medico prescrive.
- Devono essere spiegati i rischi possibili di eventi emorragici anche severi ma nell'ambito di una corretta , pacata ed esaustiva informazione.

Implicazioni medico legali della prescrizione di anticoagulanti orali (2)

- Analogamente devono essere spiegati i rischi embolici (sempre severi) in caso di rifiuto alla terapia con antivitamina k e/o nuovi antitrombotici.
- E' consigliabile che il paziente (insieme a un familiare) esprima per iscritto che gli sono stati spiegati correttamente tutti i concetti riguardanti la terapia a cui sarà sottoposto e che questi sono stati compresi chiaramente.
- Una corretta ed esaustiva discussione con il paziente rappresenta la base per una buona pratica clinica

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005





Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Orientamenti alla gestione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Argomenti Modulo 5

Lez. 5.1	Valutazione iniziale del paziente (clinica e di laboratorio)
Lez. 5.2	Informazione del paziente e verifica adesione al trattamento
Lez. 5.3	Follow up clinico e laboratoristico
Lez. 5.4	Gestione farmaci associati
Lez. 5.5	Gestione complicanze emorragiche (maggiori e minori)
Lez. 5.6	Gestione interventi chirurgici o manovre invasive
Test Finale	Test di verifica finale

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Orientamenti alla gestione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Lezione 1

Valutazione iniziale del paziente (clinica e di laboratorio)

Valutazione clinica iniziale

- Valutare le indicazioni al trattamento (come da scheda tecnica)
- Età e peso corporeo
- Escludere le controindicazioni assolute ad un trattamento anticoagulante (Gravidanza, emorragia pericolosa per la vita nel mese precedente)
- Valutare le controindicazioni relative
- Anamnesi farmacologica (possibili interazioni)

Possibili interazioni farmacologiche

	Dabigatran	Rivaroxaban, edoxaban, apixaban
P-glycoprotein inhibitors (amiodarone, phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	Yes	Yes
P-glycoprotein inducers (dexamethasone, rifampicin, St. John's Wort)	Yes	Yes
CYP3A4 inhibitors (phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, erythromycin, telithromycin, nefazodone, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	No	Yes
CYP3A4 inducers (carbamazepine, efavirenz, nevirapine, phenytoin, phenobarbitone, rifabutin, rifapentine, rifampicin, St. John's Wort, alcohol, eucalyptol)	No	Yes
NSAIDS (aspirin, naproxen, diclofenac)	Yes	Yes
Antiplatelet agents (clopidogrel)	Yes	Yes

Possono interferire con i NOA i farmaci che inibiscono la p glicoproteina o i farmaci metabolizzati dal citocromo p-450 (inibitori o induttori). Interazioni farmacodinamiche con antiinfiammatori non steroidei e antipiastrinici

Valutazione di laboratorio iniziale I

Richiedere i seguenti test per valutare:

- lo stato emostatico del paziente (PT, a PTT, emocromo completo con piastrine)
- la funzione epatica e renale mediante il calcolo della clearance della creatinina*

*clearance della creatinina (ml/min) può essere csalcolata utilizzando il valore della creatininemia value mediante la formula di Cockroft-Gault:

[(140-age) x peso corporeo in Kg /72 x creatininemia mg/dl] x 0.85 (se si tratta di un soggetto di sesso femminile)

Valutazione di laboratorio iniziale II

- In caso di clearance della creatinina <30ml/min (grave insufficienza renale) è sconsigliabile l'uso dei NAO in quanto i pazienti con insufficienza renale sono stati esclusi dagli studi di fase III
- In caso di clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min (insufficienza renale moderata) va considerato un dosaggio ridotto dei NOA ed un controllo sistematico della funzione renale.
- In caso di clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min utilizzare i dosaggi standard

Dabigatran (Pradaxa)

Dabigatran 150x2

- CHADS2 score ≥ 1
- Creatinina clearance >50ml/min
- Età < 75 anni
- Peso corporeo >50 Kg

Dabigatran 110x2

- CHADS2 score ≥ 1 **e UNA delle seguenti condizioni**:

1. Creatinina clearance > 30 <50ml/min
2. Età > 75 anni
3. Peso corporeo <50 Kg

Rivaroxaban (Xarelto)

Rivaroxaban (Xarelto) 20 mg 1cp al dì

- CHADS2 score ≥ 1 **e TUTTE le seguenti condizioni**:

1. Creatinina clearance >50ml/min
2. Età < 75 anni
3. Peso corporeo > 50 Kg

Rivaroxaban (Xarelto) 15 mg 1cp al dì

- CHADS2 score ≥ 1 **e UNA delle seguenti condizioni**:

1. Creatinina clearance > 30 <50ml/min
2. Età > 75 anni
3. Peso corporeo <50 Kg

Apixaban (Eliquis)

Apixaban (Eliquis) 5mg 1cp x 2al dì

- CHADS2 score ≥ 1 **e TUTTE le seguenti condizioni**:

1. Creatinina clearance >50ml/min
2. Età < 75 anni
3. Peso corporeo > 50 Kg

Apixaban (Eliquis) 2.5 mg 1cp x 2 al dì

- CHADS2 score ≥ 1 **e UNA delle seguenti condizioni**:

1. Creatinina clearance > 30 <50ml/min
2. Età > 75 anni
3. Peso corporeo <50 Kg

Pazienti non in trattamento con anticoagulanti da trattare fin da subito con NAO

- Pazienti simili a quelli degli studi clinici di fase III
- Pazienti con pregressa emorragia intracranica
- Pazienti ad alto rischio di ictus
- Pazienti con problemi logistici
- Pazienti con chiara preferenza per i NAO

Pazienti nei quali i NAO dovrebbero rimpiazzare i VKA

- Pazienti con un TTR < 50-55%
- Pazienti con difficoltà ad eseguire regolari controlli di laboratorio
- Pazienti con pregressa emorragia cerebrale
- Pazienti trattati con farmaci che interferiscono con VKA e rendono difficile la stabilizzazione del trattamento
- Pazienti con chiara preferenza per i NAO

La qualità del trattamento con VKA influenza il beneficio clinico derivato dall'uso dei NAO

Quando il tempo in range terapeutico non è ottimale (figura in alto a sinistra) l'effetto favorevole dei NAO è più marcato. Al contrario se la terapia con AVK è ben condotta il vantaggio dei NAO sparisce.

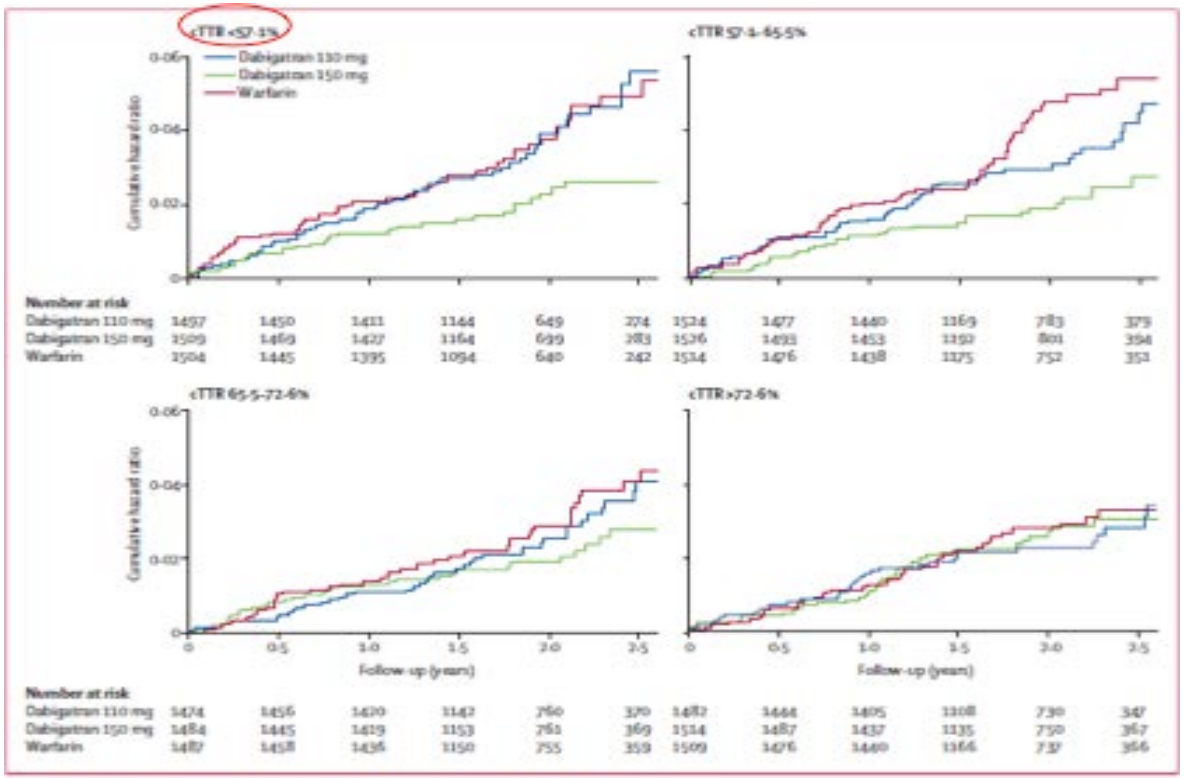


Figure 2: Time to primary outcome in each quartile of centre's mean time in therapeutic range
cTTR=centre's mean time in therapeutic range.

Wallentin L, Lancet 2010

Come passare da VKA a NAO

- Se INR < 2 sospendere warfarina e si può iniziare direttamente il NAO
- Se INR tra 2.0 e 3.0 si sospende warfarina e si inizia NAO dopo 2gg
- Se INR >3 si sospende la warfarina e si esegue INR dopo 48 h

Informazione e consegna materiale al paziente

Spiegare al paziente:

- Le caratteristiche del NAO
- Le modalità di assunzione del NAO
- Le possibilità di interazione con altri farmaci
- La necessità di portare con sé un documento che attesti che è in corso un trattamento con un NAO (specificandone il nome) e un numero di telefono a cui rivolgersi in caso di urgenza/emergenza.

Compliance

- Spiegare al paziente l'importanza di assumere scrupolosamente il nuovo farmaco alle dosi e con le modalità indicate.
- Spiegare che la mancata assunzione anche temporanea potrebbe avere gravi conseguenze
- Spiegare che a differenza dell'aspirina, la mancata assunzione del nuovo farmaco lascia rapidamente il paziente non protetto
- Spiegare che non si deve interrompere spontaneamente il farmaco in caso di emorragie trascurabili (emorragia congiuntivale o gengivale. Rivolgersi sempre al medico.

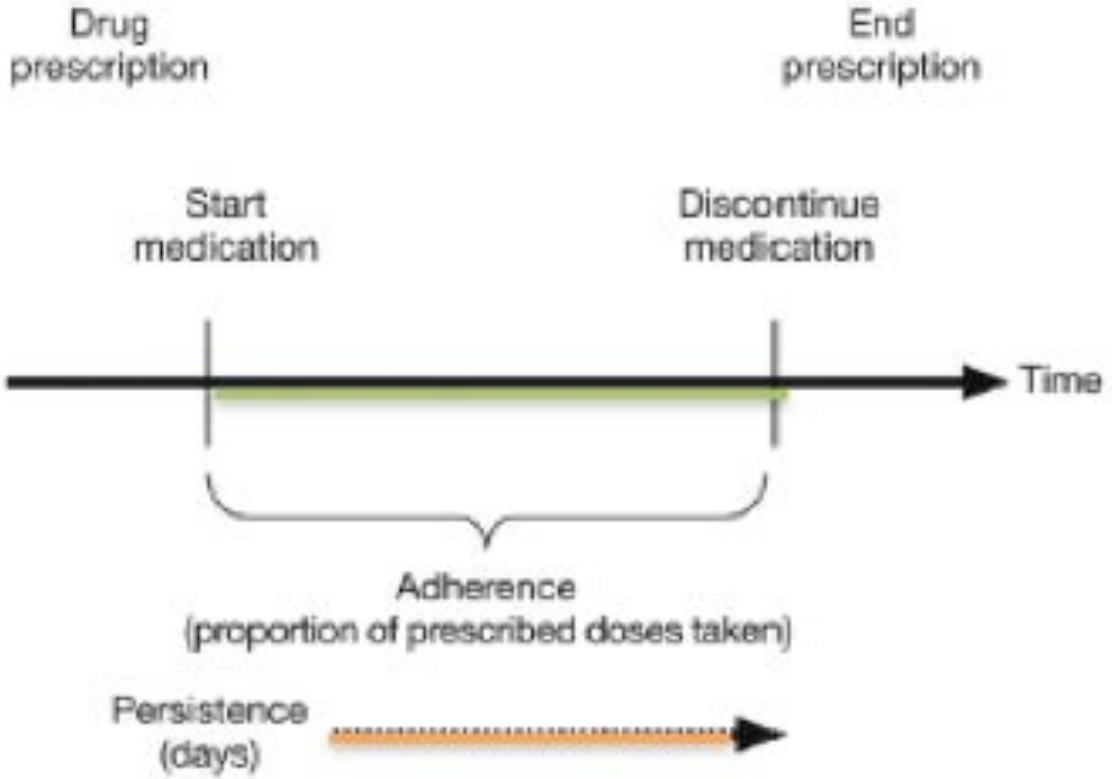
Per chi dimentica una dose

- **Per dabigatran***: Si raccomanda di proseguire con le restanti dosi giornaliere di dabigatran etexilato alla stessa ora del giorno successivo.
- **Per rivaroxaban***: Per il paziente in terapia con rivaroxaban 20 mg al giorno (paziente con fibrillazione atriale o con trombosi venosa profonda dopo le prime 3 settimane), la dose omessa dovrebbe essere assunta immediatamente nella stessa giornata anche se non nell'orario abituale, proseguendo dal giorno successivo l'assunzione raccomandata.

*Non è invece possibile raddoppiare la dose il giorno successivo per compensare la dimenticanza.

Aderenza e persistenza alla terapia

- **Aderenza:** percentuale di assunzione del farmaco sul totale prescritto in un determinato intervallo di tempo.
- **Persistenza:** la durata complessiva della terapia nel tempo



Esempio di inadeguata persistenza

Dopo sindrome coronarica acuta:

- L' uso continuativo dei farmaci dopo 6-12 mesi:

-Aspirina 71%

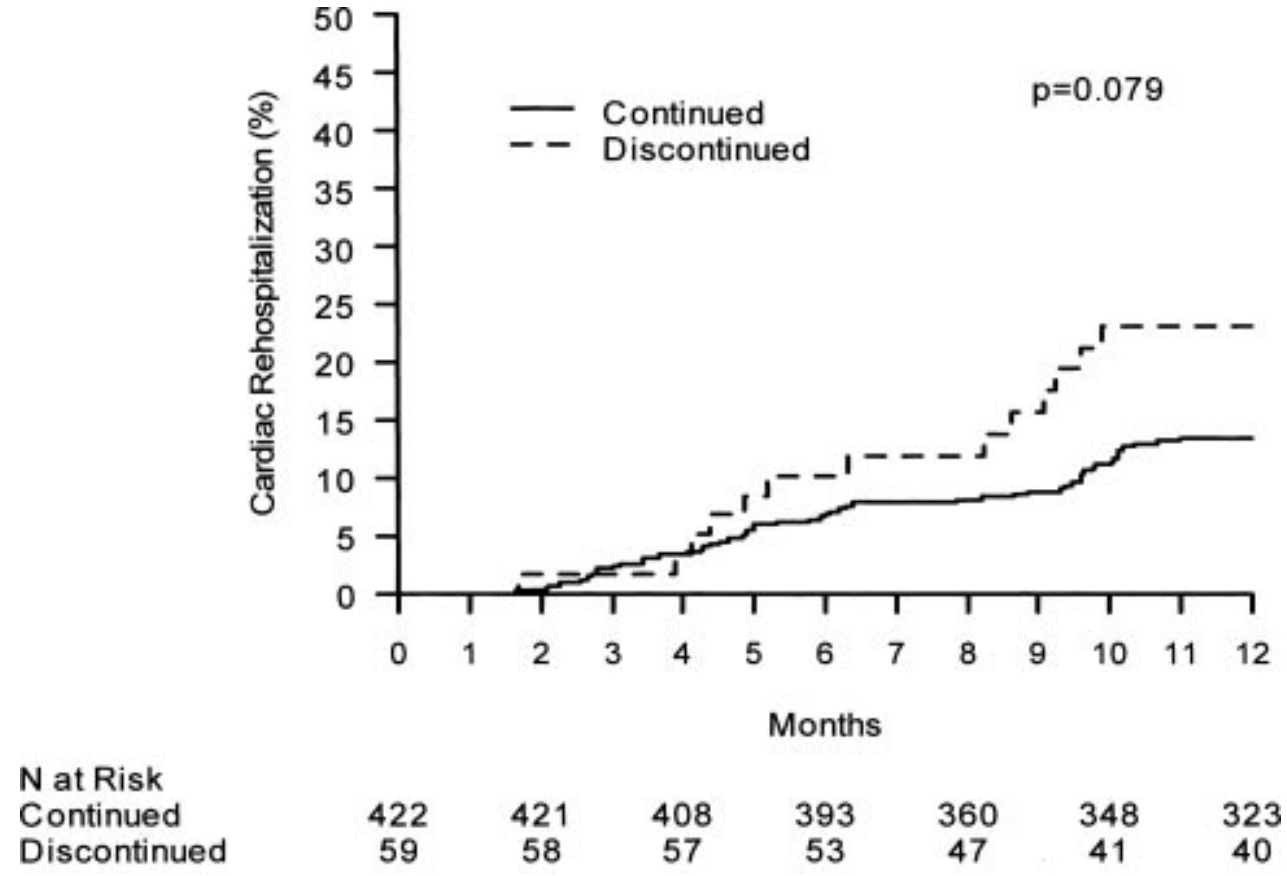
-beta-bloccanti 46%

-statine 44%

-Tutti e tre i farmaci 21%

Newby LK, Circulation 2006

Conseguenze di una scarsa persistenza (Sospensione di tienopiridine dopo stent medicato)



Spertus JA, Circulation. 2006;113:2803–2809.

Come migliorare aderenza e persistenza

- Visite di follow up da parte del prescrittore*
- Visite di follow up da parte del MMG***
- Visite di follow up da parte di medici del Centro Trombosi*****
- Farmacie del territorio (refill frequency)****
- Visite di follow up da parte degli Infermieri sul territorio***
- Telefonate di richiamo da parte di infermmieri***
- Quaderno della terapia compilato dal paziente*
- Educazione al tempo della prescrizione***
- Educazione specifica con depliant e questionari****

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Orientamenti alla gestione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Lezione 2

Informazione del paziente e verifica adesione al trattamento

Metanalisi del BMJ

A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality

Scot H Simpson, Dean T Eurich, Sumit R Majumdar, Rajdeep S Padwal, Ross T Tsuyuki, Janice Varney, Jeffrey A Johnson

BMJ, doi:10.1136/bmj.38875.675486.55 (published 21 June 2006)

Beneficial drug therapy

Coronary Drug Project Research Group 1980[w1]	106/708	88/357	12.11	0.54 (0.39 to 0.74)
Wei et al 2002[w5]	14/272	14/155	2.06	0.55 (0.25 to 1.18)
Cotter et al 2004[w6]	1/52	1/12	0.15	0.22 (0.01 to 3.72)
β blocker heart attack trial (men) 1990[w2]	14/1009	3/72	0.75	0.32 (0.09 to 1.15)
β blocker heart attack trial (women) 1993[w3]	11/242	2/23	0.49	0.50 (0.10 to 2.41)
Wei et al 2004[w7]	24/226	26/160	3.43	0.61 (0.34 to 1.11)
Canadian amiodarone myocardial infarction arrhythmia trial 1999[w8]	33/445	19/128	3.35	0.46 (0.25 to 0.84)
San Andres Rebollo et al 2004[w9]	69/197	300/753	11.39	0.81 (0.59 to 1.13)
Cohn et al 2002[w10]	8/585	2/41	0.49	0.27 (0.06 to 1.32)
Garcia de Olalla et al 2002[w11]	156/831	105/388	15.13	0.62 (0.47 to 0.83)
Grimwade et al 2005[w12]	12/743	27/545	2.56	0.31 (0.16 to 0.63)
Hogg et al 2002[w13]	62/955	44/327	7.29	0.45 (0.30 to 0.67)
Paterson et al 2000[w14]	0/23	1/58	0.12	0.82 (0.03 to 20.75)
Wood et al 2003[w15]	117/1067	76/355	12.04	0.45 (0.33 to 0.62)
Physicians health study 1994[w16]	89/6608	102/4396	14.80	0.57 (0.43 to 0.77)
West of Scotland prevention study 1997[w17]	66/2435	40/867	7.59	0.58 (0.39 to 0.86)
Howell et al 2004[w19]	24/654	14/215	2.65	0.55 (0.28 to 1.08)
Miura et al 2001[w20]	17/218	32/213	3.15	0.48 (0.26 to 0.89)
Dobbels et al 2004[w21]	9/84	2/17	0.46	0.90 (0.18 to 4.59)
Total (95% CI)	17 354	9082	100.00	0.55 (0.49 to 0.62)

Total events: 832 (good adherence), 898 (poor adherence)
Test for heterogeneity: χ^2=14.34, df=18, P=0.71, I^2=0%
Test for overall effect: z=10.54, P<0.0001

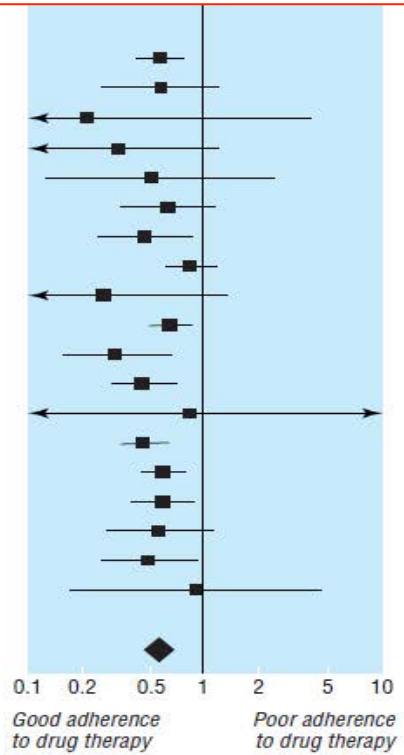


Fig 3 Association between adherence to harmful or beneficial drug therapy and mortality

Metanalisi del BMJ

La metanalisi del bmj mostra chiaramente che nei trial randomizzati una buona aderenza al farmaco, qualora si fosse poi rivelato efficace, era associata ad un riduzione nella mortalità.

Simpson SH et al. BMJ, doi:10.1136/bmj.38875.675486.55 (published 21 June 2006)

Fig 2 Association between adherence to placebo and mortality

Fig 2

Study	Good adherence to drug therapy	Poor adherence to drug therapy	Odds ratio (random) (95% CI)	Weight (%)	Odds ratio (random) (95% CI)
Harmful drug therapy					
Cardiac arrhythmia suppression trial 1996[w4]	23/505	0/69		13.34	6.77 (0.41 to 112.72)
University Group Diabetes Project 1970[w22] 1971[w18]	26/151	4/53		86.66	2.55 (0.85 to 7.68)
Total (95% CI)	656	122		100.00	2.90 (1.04 to 8.11)
Total events: 49 (good adherence), 4 (poor adherence)					
Test for heterogeneity: χ^2=0.43, df=1, P=0.51, I^2=0%					
Test for overall effect: z=2.03, P=0.04					

Study	Good adherence to drug therapy	Poor adherence to drug therapy	Odds ratio (random) (95% CI)	Weight (%)	Odds ratio (random) (95% CI)
Coronary Drug Project Research Group 1980[w1]	274/1813	249/882		27.53	0.45 (0.37 to 0.55)
β blocker heart attack trial (men) 1990[w2]	31/1037	4/57		5.11	0.41 (0.14 to 1.20)
β blocker heart attack trial (women) 1993[w3]	15/219	4/21		4.20	0.31 (0.09 to 1.05)
Canadian amiodarone myocardial infarction arrhythmia trial 1999[w6]	42/447	17/91		11.81	0.45 (0.24 to 0.84)
Cardiac arrhythmia suppression trial 1996[w4]	8/486	1/93		1.54	1.54 (0.19 to 12.46)
Physicians health study 1994[w16]	105/6864	90/4125		23.59	0.70 (0.52 to 0.93)
West of Scotland prevention study 1997[w17]	95/2420	40/873		19.54	0.85 (0.58 to 1.24)
University Group Diabetes Project 1970[w22] 1971[w18]	11/143	10/62		6.69	0.43 (0.17 to 1.08)
Total (95% CI)	13 429	6204		100.00	0.56 (0.43 to 0.74)
Total events: 581 (good adherence), 415 (poor adherence)					
Test for heterogeneity: χ^2 = 14.34, df = 7 (P = 0.05), I^2 = 51.2%					
Test for overall effect: Z = 4.23, P <0.0001					

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10

Good adherence to drug therapy

Poor adherence to drug therapy

Fig 3

Fig 2 Association between adherence to placebo and mortality

Metanalisi del BMJ

L'importanza dell'aderenza era rinforzata anche dalla dimostrazione che nei casi in cui il trial aveva dato esiti negativo, dimostrando cioè che il nuovo farmaco aveva in realtà un effetto negativo, aderire al trattamento significava aumentare il rischio di morte (Fig 2).

Per contro, è molto interessante notare (Fig 3) che l'aderenza aveva un effetto positivo anche nel braccio che riceveva placebo: in questo braccio una buona aderenza ad un trattamento non efficace era comunque associata ad una riduzione della metà della mortalità. Si possono tentare diverse spiegazioni, ma la più semplice è che i soggetti più aderenti ai farmaci valutati nei diversi studi erano verosimilmente più aderenti anche ad altre terapie, o a stili di viti raccomandabili, e di conseguenza a migliore prognosi globale.

Platt AB et al. Chest 2010; 137:883-889

Table 4—*Patient Level of Nonadherence to Warfarin, by International Normalized Ratio Adherence and Genetics Study Point Score (N = 114 subjects)*

	% Incorrect Warfarin Doses		
Total Points	Median	25% Quartile	75% Quartile
≤ 4 points, n = 26	5.8	2.3	14.1
5 points, n = 16	9.1	5.9	28.6
6 points, n = 15	14.5	7.1	24.1
7 points, n = 24	14.7	7.0	34.7
≥ 8 points, n = 33	29.3	15.5	41.9
Summary for cohort, n = 114	14.4	5.8	33.8

Non aderenza della TAO

Come mostra la diapositiva, il fenomeno della non-aderenza alla terapia anticoagulante orale è tutt'altro che raro. In questa coorte di pazienti, tutti in terapia da tempo, vi era una mediana di dosi non corrette di warfarin del 14.4%, con un valore medio del 21.3% e un valore medio per pazienti/giorno del 21.3%.

In altre parole, anche da pazienti già abituati alla terapia anticoagulante e ben seguiti è ragionevole attendersi che almeno un giorno alla settimana si sia, statisticamente, un errore nell'apertura del flacone del Coumadin. Questo non necessariamente si traduce in una mancata assunzione, o in una assunzione di una dose doppia, ma è comunque un dato che deve fare riflettere e che ci introduce nel tema della diapositiva successiva, vale a dire: la non-aderenza ha un peso clinico?

Jackevicius CA et al. Circulation. 2008;117:1028-1036

Table 3. Discharge Prescriptions Not Filled Within 120 Days After AMI Discharge by Medication Group

Medication Group	Discharge Prescriptions, n	Unfilled Prescriptions, n	Unfilled, %
Cardiac medication	11 842	2099	17.73
ACE inhibitors	1754	67	3.82
Antiarrhythmic	216	16	7.41
Injectable anticoagulant	30	26	86.67
Oral anticoagulant	384	20	5.21
Antiplatelets	3160	1399	44.27
ASA	3046	1341	44.02
Non-ASA antiplatelets	219	153	69.86

Table 5. Mortality and Filling Discharge Prescriptions After AMI

Variable	OR (95% CI)	*P*
Filled some vs all Rx	1.44 (1.15–1.79)	0.001
Filled none vs all Rx	1.80 (1.35–2.42)	<0.0001

Non aderenza della TAO

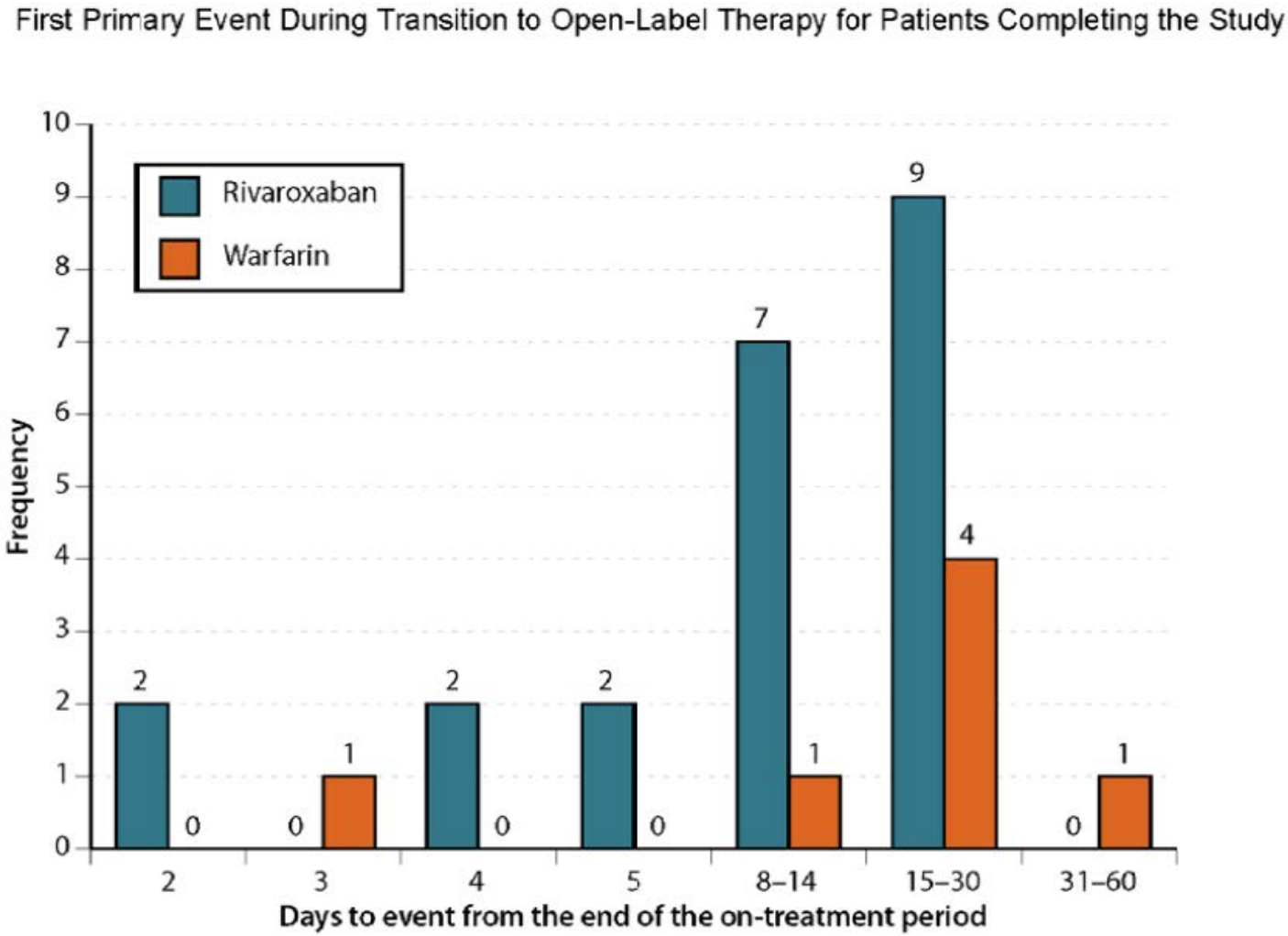
Come ulteriore dato a sostegno dell'importanza clinica della aderenza terapeutica citiamo questo lavoro della Jackevicius, che mostra come l'aderire solo in parte alle prescrizioni mediche comporta nei pazienti che hanno avuto un infarto miocardico acuto nei 4 mesi precedenti un rischio di morte di una volta e mezza, e quasi doppio se la non-aderenza riguarad tutte le terapie porposte.

Lo stesso lavoro mostra che non tutti i farmaci hanno lo stesso grado di non-aderenza, e restando al solo ambito dei farmaci antitrombotici questo fenomeno riguarda il 44% delle prescrizioni di antiaggreganti ma solo il 5% degli anticoagulanti.

Non aderenza della TAO

Gli Autori non forniscono una spiegazione per questo fenomeno, che certamente ha molti fattori concorrenti, ma certamente è ragionevole pensare che il modello di gestione della terapia anticoagulante, che prevede un controllo molto stretto del paziente e della corretta assunzione della terapia, possa giocare un ruolo non marginale nel migliorare l'aderenza terapeutica, almeno in questo primo periodo di trattamento.

Patel et al, Supplementary material NEJM 2011



Non aderenza della TAO

Non vi sono dati relativamente al problema della non-aderenza con i NAO, ma uno spunto di riflessione ci viene fornito dai dati dello studio ROCKET-AF che ah confrontato Rivaroxaban con warfarin in pazienti con Fibrillazione Atriale. Lo studio prevedeva, dopo il periodo di confronto fra i due trattamenti in doppio cieco, la sospensione del farmaco in studio ed il passaggio al trattamento antiaggregante o anticoagulante.

Non aderenza della TAO

Il passaggio non prevedeva però l'embricatura con eparina, e questo ha portato ad una incidenza di eventi embolici inaspettatamente elevata proprio nei primi giorni del passaggio, come mostra questa diapositiva. In particolare, si può osservare un primo cluster di eventi embolici già dopo 2 gironi dalla sospensione del trattamento, il che tra l'altro è perfettamente in linea con la breve emivita del rivaroxaban, come di tutti i NAO. E' quindi ragionevole temere che sospensioni anche di relativa breve durata del trattamento possano comportare gravi complicanze tromboemboliche, ed è quindi indispensabile mettere in atto ogni possibile provvedimento per garantire la masima aderenza terapeutica possibile da parte dei pazienti in NAO.

Interventions for enhancing medication adherence (Review)

This record should be cited as: Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub3.

Main results

For short-term treatments, four of ten interventions reported in nine RCTs showed an effect on both adherence and at least one clinical outcome, while one intervention reported in one RCT significantly improved patient adherence, but did not enhance the clinical outcome. For long-term treatments, 36 of 83 interventions reported in 70 RCTs were associated with improvements in adherence, but only 25 interventions led to improvement in at least one treatment outcome. Almost all of the interventions that were effective for long-term care were complex, including combinations of more convenient care, information, reminders, self-monitoring, reinforcement, counseling, family therapy, psychological therapy, crisis intervention, manual telephone follow-up, and supportive care. Even the most effective interventions did not lead to large improvements in adherence and treatment outcomes.

Authors' conclusions

For short-term treatments several quite simple interventions increased adherence and improved patient outcomes, but the effects were inconsistent from study to study with less than half of studies showing benefits. Current methods of improving adherence for chronic health problems are mostly complex and not very effective, so that the full benefits of treatment cannot be realized. High priority should be given to fundamental and applied research concerning innovations to assist patients to follow medication prescriptions for long-term medical disorders.

Non aderenza della TAO

Se la mancata aderenza ha effetti così negativi in termini di outcomes del paziente è lecito attendersi che migliorare l'aderenza si traduca in una prognosi migliore.

Questo è solo parzialmente vero. Questa revisione sistematica della Cochrane mostra che è possibile migliorare l'aderenza del paziente nel breve termine, e questo in alcuni casi si traduce in effetti positivi anche su outcome clinici, anche se con notevole eterogenità fra gli studi considerati. Ancora più complesso, e quindi più difficilmente valutabile, è l'effetto degli interventi di promozione dell'aderenza sul lungo termine nell'ambito delle patologie croniche, in quanto in questi casi entrano in gioco più elementi non facilmente controllabili.

Safety of Anticoagulation Therapy in Well-informed Older Patients

Table 2. Rates of Bleeding Events in Different Patient Subgroups

Variable Subgroup	Major Bleeding (n = 22) Incidence Density*	Major Bleeding (n = 22) *P* Value	Minor Bleeding (n = 20) Incidence Density*	Minor Bleeding (n = 20) *P* Value
Age, y				
80-89	2.5	.20	2.2	.60
≥90	0.1		3.1	
Sex				
Female	3.3	.04	1.9	.40
Male	1.2		2.7	
Residential status				
Home	2.0	.26	2.7	.27
Nursing home	3.7		0.9	
Dementia				
Yes	2.0	.50	2.3	.90
No	2.7		2.3	
Anemia				
Yes	3.8	.10	1.9	.70
No	2.0		2.3	
Calcium channel blockers				
Yes	2.7	.70	14.0	.04
No	2.2		1.6	
Education on oral anticoagulation therapy				
None	1.1	<.001	2.5	.30
Insufficient	5.2		3.7	
Good	0.5		1.9	
Total No. of medications				
≤7	1.8	.01	2.0	.30
>7	5.1		3.2	

Arch Intern Med. 2004;164:2044-2050

Non aderenza della TAO

Abbiamo però dati significativi sul fatto che almeno una delle componenti che contribuiscono all'aderenza, vale a dire l'informazione esauriente e "fruibile" e l'educazione del paziente contribuiscano in modo decisivo all'efficacia ed alla sicurezza della terapia anticoagulante orale. In questo lavoro condotto in pazienti >80 anni in terapia anticoagulante orale i 3 fattori che erano significativamente associati al rischio di emorragia maggiore erano la presenza di politerapie (più di 7), un valore di INR eccessivamente elevato e la percezione, da parte del paziente o dei suoi caregivers, di non avere ricevuto una adeguata educazione sulla terapia anticoagulante orale.

Educazione del Paziente

A Multicomponent Intervention To Prevent Major Bleeding Complications in Older Patients Receiving Warfarin

A Randomized, Controlled Trial

Ann Intern Med. 2000;133:687-695.

Rebecca J. Beyth, MD, MS; Linda Quinn, MS; and C. Seth Landefeld, MD

- **Educazione del paziente**: spiegazione individuale della terapia anticoagulante orale da parte di personale sanitario, con l'aiuto di materiale scritto dedicato ai apzienti anziani
- **Coaching**: i pazienti sono educati e incoraggiati a comunicare in mood più efficace con il personale sanitario del Centro su vari temi relativi alla terapia anticoagulante (es farmaci interferenti, patologie concomitanti)
- **Auto-monitoraggio dell'INR**

Educazione del Paziente

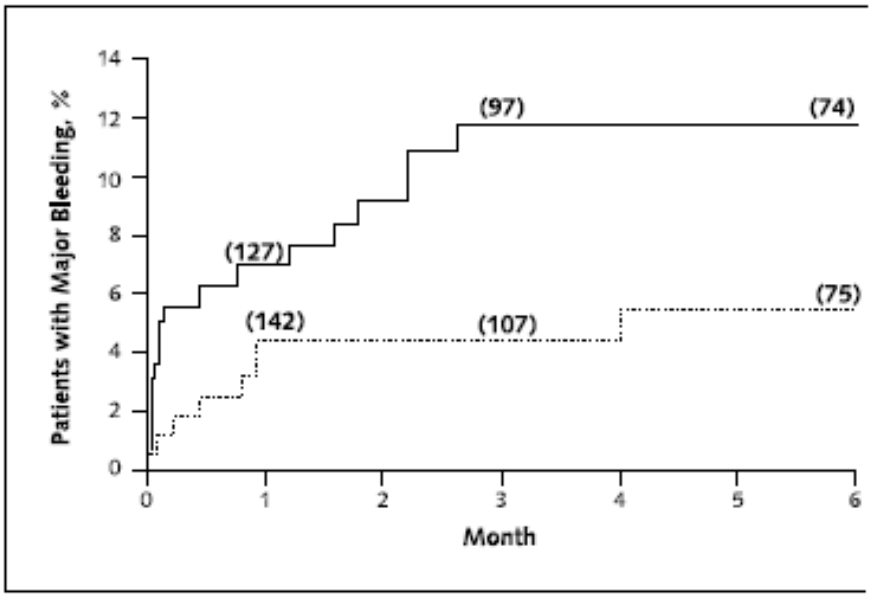
Table 3. **Therapeutic Control with Warfarin in the First 6 Months of Outpatient Therapy***

INR	Proportion of Time Spent in INR Range†					
	0–1 Month (n = 261)		1–3 Months (n = 230)		3–6 Months (n = 165)	
	Intervention Group	Usual Care Group	Intervention Group	Usual Care Group	Intervention Group	Usual Care Group
	← % →					
Subtherapeutic	32.2	33.9	29.9	52.1‡	30.9	50.4‡
Therapeutic§	48.6‡	31.4	58.9‡	29.5	58.5‡	34.2
Supratherapeutic	19.2	34.7‡	11.3	18.4‡	10.6	15.41‡

Come si può vedere (Table 3), il gruppo che aveva ricevuto l'intervento educazionale rimaneva nel range terapeutico per più tempo già nel primo mese rispetto a chi aveva ricevuto un trattamento standard, e l'effetto positivo dell'educazione si manteneva nel tempo, mentre com'è lecito attendersi il gruppo tradizionale aveva un peggioramento dei valori di tempo in range.

Educazione del Paziente

Figure 2. **Cumulative incidence of major bleeding at 6 months according to intention-to-treat analysis in patients who received usual care (*n* = 162) (*solid line*) and those who received the study intervention (*n* = 163) (*dotted line*).**



Numbers in parentheses are the number of patients without bleeding who were still treated with warfarin at that time point. $P = 0.05$, log-rank test.

Ma decisamente più importante è il dato riportato nella Figura 2, che mostra come l'intervento educazionale abbia avuto esiti positivi anche su un end-point forte, riducendo in modo significativo l'incidenza di emorragie maggiori a 6 mesi.

Educazione del Paziente

Patient education and oral anticoagulant therapy

DORIS BARCELLONA, PAOLO CONTU,* FRANCESCO MARONGIU
Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche; *Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, University of Cagliari, Italy

Thrombosis

research paper

haematologica 2002; 87:1081-1086
http://www.haematologica.org/2002_10/1081.htm

Table 3. Time spent in the therapeutic range three months before and after the questionnaire.

	n	*before*	*after*	*p*
<70%	34	55%, 9-69%	67.5%, 27-100%	0.0004
>70%	83	95%, 71-100%	91%, 56-100%	0.038

Educazione del Paziente

L'importanza dell'educazione ed il suo l'effetto positivo anche a distanza di tempo è ribadito da questo lavoro italiano, che ha mostrato come anche semplicemente proporre ai pazienti un questionario sulla terapia anticoagulante può migliorare la percentuale di tempo in range terapeutico, verosimilmente perché aiuta il paziente a focalizzare meglio e a ricordare diversi aspetti della terapia che poteva avere dimenticato.

Educazione del Paziente

Research article

Open Access

Best strategies for patient education about anticoagulation with warfarin: a systematic review

James L Wofford*, Megan D Wells and Sonal Singh

BMC Health Services Research 2008, 8:40

Table 2: Topics for Education of the Anticoagulated Patient

Category	Educational Topic
Basics of anticoagulation	
	Description of the coagulation system
	Normal blood clotting compared with clotting of an anticoagulated patient
	Warfarin – mechanism
Risk-Benefit	
	Risk of bleeding versus – descriptive versus numerical
	Risk of clotting – descriptive versus numerical
	Complications of thromboemboli
Adherence	
	Color and strength of tablets
	What to do if dose missed
Accessing healthcare professionals	
	When to call the doctor
	When to seek emergency care
	Anticoagulation services

Educazione del Paziente

Come informare ed educare adeguatamente il paziente?

Questa revisione sistematica della letteratura offre degli spunti interessanti sui punti fondamentali da affrontare per garantire un'informazione completa sui trattamenti anticoagulanti. Benché sia riferita al warfarin e agli AVK, è facilmente applicabile anche ai NAO.

Educazione del Paziente

Lab monitoring	Basics of the INR Therapeutic INR range Most recent INR Result Interpretation of INR values Frequency of INR determination
Medication interactions	Antibiotics OTC medications
Self-Care	Injury management and contraindicated activities Signs of bleeding events (overdose) Signs of thromboembolic events (underdose) Management of minor bleeding events Medical alert bracelet Special situations – illness, travel, pregnancy, surgeries Endocarditis prophylaxis
Self-testing	Dose adjustment Home coagulometry Diary/quality control record keeping

Benché alcuni argomenti siano espressamente riferiti al warfarin e agli AVK, sono del tutto applicabili anche ai NAO.

E per i NAO?

<u>Curare una informazione efficace</u>:

- Prima di fornire informazioni, lasciare al paziente lo spazio per esprimere i suoi dubbi, i suoi timori, le sue idee sul trattamento
- Dedicare tempo adeguato all'informazione, possibilmente con ausili scritti
- Coinvolgere nel processo informativo anche i caregivers

Una informazione curata è certamente un presupposto irrinunciabile per una aderenza, ma coem si è visto da sola non è sufficiente. Occorre anzitutto curare che l'informazione sia efficace, e le prossime diapositive riportano alcuni suggerimenti in questo senso.

E per i NAO?

- Nel primo incontro limitare al minimo indispensabile le informazioni per non creare confusione
- Programmare fin dalla prima visita momenti successivi in cui il paziente possa esprimere dubbi/richieste che possono essere subentrati

E per i NAO?

- Promuovere l'educazione mediante incontri periodici di educazione con personale sanitario ma anche fra pazienti (peer-to-peer)
- Indicare con chiarezza al paziente le figure mediche/ infermieristiche di riferimento e la tempistica/modalità di follow-up

E per i NAO?

- Oltre all'informazione occorre organizzare programmi di promozione dell'aderenza, sia attraverso processi educazionali gestiti dagli operatori sanitari del Centro sia attraverso gruppi fra pari nei quali i pazienti possano condividere esperienze, timori, strategie per migliorare l'aderenza.
- E' soprattutto indispensabile che tutti, medici e pazienti, siano convinti della necessità di sviluppare quella stretta alleanza terapeutica che, sola, può permettere di usufruire dei rilevanti vantaggi potenziali dei NAO.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Orientamenti alla gestione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Lezione 3

Follow up clinico e di laboratorio

I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

- **Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim)**
- **Rivaroxaban (Xarelto, Bayer AG)**
- **Apixaban (Eliquis, Pfizer, BMS)** superiore all'aspirina in pazienti con FA nei quali il warfarin non poteva essere somministrato
- **Non inferiori o superiori agli anti-vitamina K** nella prevenzione dell'ictus cardioembolico nella FA senza aumentare il rischio di sanguinamento
- **Edoxaban (DU-176b, Daiichi Sankyo)** ha mostrato un profilo simile al warfarin in termini di sicurezza nella FA (studio di fase II).

I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Dal 3 novembre 2010 Dabigatran è disponibile in Canada, negli USA ed in Giappone per la prevenzione dell'ictus nella FA.

Nell'aprile 2011 è stato approvato per questa indicazione dall'EMA (European Medicines Agency)

I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Per quanto riguarda l'edoxaban è in corso uno studio di fase III (Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation (EngageAFTIMI48), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00781391) che dovrebbe essere concluso nel marzo 2013 e che aggiungerà un terzo farmaco anti-fattore Xa nei prossimi anni, probabilmente già alla fine del 2014.

In Italia si pensa che i primi NOA (dabigatran e rivaroxaban) saranno approvati da AIFA, e successivamente dalle Regioni, entro i primi 6 mesi del 2013,

Quali pazienti lasciare in AVK ?

- Pazienti con INR stabile e basso rischio emorragico (Grado A).
- Pazienti con frequente dispepsia (nausea, vomito e diarrea inclusi) (Grado A).
- Pazienti con pregresso infarto del miocardio (dabigatran).
- Pazienti che preferiscono continuare con gli AVK nonostante siano stati ben informati dei pro e dei contro dei nuovi farmaci anticoagulanti.
- Pazienti con insufficienza renale grave (Grado A).

Quali pazienti lasciare in AVK ?

Non in tutti i pazienti con fibrillazione atriale i NAO dovrebbero rimpiazzare gli AVK. Esiste infatti la possibilità che una percentuale di pazienti sia lasciata in trattamento con AVK.

Un punto dibattuto è quello relativo al dabigatran che, secondo una meta-analisi, conferirebbe un maggior rischio, pur se modesto, per infarto del miocardio (Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open. 2012 Oct 6;2(5) accesso libero su PubMed). E quindi può essere giustificata una certa cautela potendo, d'altra parte, utilizzare altri NAO, come gli anti-Xa, in questo tipo di pazienti.

Occorre anche ricordare che gli AVK hanno dimostrato di ridurre il rischio di recidiva di infarto del miocardio (Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction N Engl J Med 2002;347:969-74) pur se, per questa sola indicazione, non vengono utilizzati nella pratica di tutti i giorni.

Qual è la compliance alla terapia in assenza di controlli laboratoristici periodici ? Come si può aumentare l'aderenza alla prescrizione e persistenza all'assunzione ?

- Programmi educazionali specifici
- Contatto telefonico
- Utilizzo di questionari
- Coinvolgimento sul territorio di personale medico/ infermieristico e farmacisti

Qual è la compliance alla terapia in assenza di controlli laboratoristici periodici ? Come si può aumentare l'aderenza alla prescrizione e persistenza all'assunzione ?

L'utilizzo di questionari, studiato da Doris Barcellona ha dimostrato, utilizzando gli AVK, di aumentare l'aderenza alla terapia (A "two-step" educational approach for patients taking oral anticoagulants does not improve therapy control. J Thromb Thrombolysis. 2006;22:185-90; Patient education and oral anticoagulant therapy. Haematologica. 2002;87:1081-6, accesso libero su PubMed) e quindi potrebbero essere utilizzati, per ottenere questo risultato, anche quando i pazienti assumeranno farmaci anticoagulanti orali che non richiedono il monitoraggio di laboratorio.

Il contatto telefonico potrebbe essere ugualmente utilizzato ma anche un questionario da inviare per via telematica, periodicamente, ad un parente (un nipote che usi un computer, ad esempio) potrebbe trovare un posto rilevante nel controllo dell'aderenza nel tempo.

Qual è la compliance alla terapia in assenza di controlli laboratoristici periodici ? Come si può aumentare l'aderenza alla prescrizione e persistenza all'assunzione ?

Il questionario potrebbe porre domande su eventuali complicanze emorragiche e/o trombotiche oltre a richiedere informazioni su aderenza e persistenza nel tempo. Più difficile da organizzare il coinvolgimento dei farmacisti che però potrebbero contattare i pazienti singolarmente nel caso in cui non tornino in farmacia per avere l'anticoagulante orale.

Uno ruolo simile potrebbero svolgerlo i farmacisti delle Aziende sanitarie ma è chiaro che questi piani organizzativi necessiteranno di adeguate misure di investimento in "uomini e mezzi". Non facile, quindi, nei prossimi anni da realizzare, dati i tempi economici difficili.

Cosa può essere fatto in pratica per aumentare l'aderenza o la persistenza ?

Necessarie visite periodiche semestrali di follow-up in cui vengano registrati eventi avversi, insorgenza di dispepsia e venga valutata la funzione renale (Grado B), ad opera di:

- Medico specialista
- Medico di base
- Medici del Centro Trombosi
- Farmacista di zona (che registra la frequenza del ritiro del farmaco)

Il monitoraggio di laboratorio non è mai indicato?

In alcune situazioni particolari sarebbe bene monitorare l'effetto anticoagulante dei NAO:

- Evento avverso in atto
- Interventi chirurgici in elezione o in urgenza
- Necessità immediata di "ricoagulare" il paziente
- Insufficienza renale
- Insufficienza epatica
- Sospetta o nota interazione con altri farmaci

Il monitoraggio di laboratorio non è mai indicato?

Per quanto riguarda il dabigatran il tempo di ecarina (ECT) può essere un test appropriato per la misurazione dell'attività coagulativa di un paziente in trattamento con i nuovi farmaci anticoagulanti. Il test è facilmente automatizzabile in un coagulometro e quindi i laboratori potrebbero introdurlo nella routine di tutti i giorni. Il tempo di trombina diluito (TT) rappresenta un'alternativa del tutto valida e probabilmente sarà questo il test raccomandato. La Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &Co propone l'utilizzo dell' Hemoclot DTI che avrebbe dimostrato una buona performance per misurare l'attività anticoagulante del dabigatran.

Il monitoraggio di laboratorio non è mai indicato?

Per quanto riguarda gli inibitori del Xa (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) i test che potranno esser eutilizzati saranno il dRVVT, già utilizzato nella diagnostica del lupus anticoagulant e l'attività anti.Xa. Entrambi i tests potranno essere messi in automazione sui coagulometri dei laboratori consentendo quindi una vasta diffusione di questi dosaggi. Recentemente Armando Tripodia ha pubblicato una revisione sull'argomento (The Laboratory and the New Oral Anticoagulants. Clin Chem. 2012 Oct 5. [Epub ahead of print].

Un position paper di FCSA ed altre Società di Medicina di Laboratorio è stato pubblicato (Position paper on laboratory testing for patients taking new oral anticoagulants. Consensus document of FCSA, SIMeL, SIBioC and CISMEL. Clin Chem Lab Med. 2012 Jul 11). Sarebbe bene però che questi tests venissero standardizzati per ottenere una raccomandazione forte da pare dell'ISTH (International Society Haemostasis and Thrombosis).

E’ sicuro prescrivere i NAO in pazienti molto anziani (>80 anni) ?

La sicurezza dei NAO nei pazienti molto anziani non è nota

Studio	Età media
Re-Ly	71
ROCKET AF	73
ARISTOTLE	70

Studio Centri FCSA 2011:
Eventi emorragici: 1.87/100 anni/paziente
(età > 80 anni)
Poli et al Circulation 2011

E’ sicuro prescrivere i NAO in pazienti molto anziani (>80 anni) ?

Questi tipo di pazienti non è molto presente negli studi clinici controllati mentre uno studio prospettico multicentrico della nostra Federazione, coordinato da Daniela Poli, pubblicato nel 2011, ha mostrato una buona performance dei Centri Trombosi italiani in termini di eventi emorragici nei pazienti molto anziani trattati con AVK (Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. Circulation. 2011;124:824-9).

Un follow-up clinico e di laboratorio, soprattutto in termini di periodico controllo della funzione renale, dovrà essere ben pianificato se i NAO saranno prescritti ai pazienti molto anziani.

La funzione renale andrebbe controllata ?
Se si, quando e in quali pazienti ?

Dabigatran

- Funzione renale normale: monitoraggio non necessario.
- Lieve insufficienza renale: controllo annuale della funzione renale.
- Moderata insufficienza renale: dosaggio ridotto (Grado A) e controlli semestrali della funzione renale.
- Insufficienza renale grave: controindicato (Grado A)

La funzione renale andrebbe controllata ?
Se si, quando e in quali pazienti ?

I NAO, avendo una eliminazione renale, pur se diversa tra di loro, necessiteranno di un controllo periodico della funzione renale. Questa avvertenza vale soprattutto per il dabigatran la cui eliminazione renale è intorno all'80%.

Bisogna anche ricordare che la funzione renale può improvvisamente declinare nel paziente anziano (disidratazione, eventi infettivi, abuso di farmaci nefrotossici etc). Il risultato può essere un accumulo pericoloso dei NAO.

La funzione renale andrebbe controllata ? Se si, quando e in quali pazienti ?

Monitoraggio almeno annuale per i pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Controindicati in caso di insufficienza renale severa.

NAO	Eliminazione renale
Rivaroxaban	70 %
Apixaban	30 %

Il problema dell'insufficienza renale è meno importante per quanto riguarda gli inibitori diretti del Xa. Ma non per questo il monitoraggio periodico della funzione renale va trascurato.

Come è il rapporto costo-beneficio ?

- Il warfarin è superiore al dabigatran in termini di costo-beneficio se il TTR è maggiore del 72%.
- Il dabigatran è superiore al warfarin in pazienti con FA ad elevato rischio emorragico o di ictus, indipendentemente dalla buona condotta della terapia con AVK.

Quando il trattamento con AVK è ben condotto scompare il vantaggio dei NAO. Questo dato si riferisce in particolare ai NAO. Va ricordato che il TTR (tempo trascorso all'interno del range terapeutico) è una misura importante della qualità della terapia anticoagulante orale con i VKA . Uno scarso TTR espone a rischi tromboembolici ed emorragici. Il valore medio del TTR dei Centri trombosi italiani è intorno al 70%.

Quali raccomandazioni per il follow-up di questi pazienti ?

- Un registro disegnato per i NAO è già disponibile (START register, coordinato da Gualtiero Palareti e curato da Emilia Antonucci). Lo scopo del Registro sarà quello di inserire prospetticamente tutti i pazienti, anche quelli che verranno avviati ancora agli AVK, che inizieranno una terapia anticoagulante con i NAO. Gli eventi avversi verranno registrati. Sarà quindi possibile ottenere informazioni epidemiologiche importanti sulla sicurezza di questi nuovi farmaci.
- Inserire i dati del paziente in un registro (indicazione, farmaco utilizzato, eventi avversi etc).
- Eseguire un follow-up dopo i primi 3 e 6 mesi. Poi continuare ogni 6 mesi.

Conclusioni

1. FCSA ha voluto scrivere una Guida per chi si avvicinerà ai nuovi farmaci antitrombotici.
2. Il testo è del tutto indipendente.
3. La Guida ha voluto esaminare i vantaggi e le criticità dei NAO.
4. I limiti sono quelli dovuti al fatto che i NAO non sono ancora entrati in commercio.
5. Un controllo clinico e di laboratorio (funzione renale e misurazione dell'attività anticoagulante dei NAO) appare irrinunciabile.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Orientamenti alla gestione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Lezione 4

Gestioni farmaci associati

Ruolo della vitamina K nella coagulazione

- La vitamina K svolge un ruolo critico nel convertire residui specifici di acido glutammico a acido γ-carbossi-glutammico nei precursori dei fattori II, VII, IX e X, tappa essenziale per la formazione dei fattori attivi (γ-carbossilazione).
- Modificazioni simili avvengono anche negli inibitori della coagulazione (proteina C e S).
- La g-carbossilazione conferisce ai fattori la capacità calcio-mediata di legarsi ai fosfolipidi di superficie dotati di cariche negative, processo essenziale per la coagulazione fisiologica.

Farmaci anticoagulanti Antagonisti della Vit. K (AVK) più comuni

- **Warfarina** (emivita 32 - 46 ore)
- **Acenocumarolo** (emivita 10 ore)
- **Fenprocumone*** (emivita 60 ore)

* non disponibile in Italia

Proteine dipendenti dalla vitamina K

Procoagulante	Anticoagulante
•Protrombina	•Proteina C
•Fattore VII	•Proteina S
•Fattore IX	
•Fattore X	

Altre
•Osteocalcina
•Proteina Z

Elevata sensibilità dei dicumarolici alle interazione farmacologiche → problema variabilità INR

Variazioni su base genetica



Interazioni con farmaci, cibi e bevande



Variazioni secondarie ai livelli di Vit. K

Apporto dietetico di Vitamina K

Frequenti aggiustamenti del dosaggio e stretto monitoraggio dell'INR



Interferenze farmacologiche con gli anticoagulanti orali cumarolici

Definizione

Un farmaco interferisce con l'attività degli anticoagulanti orali cumarolici se la sua assunzione o sospensione determina variazioni dei livelli plasmatici di anticoagulazione (INR), tali da indurre una variazione significativa (± 25%) della dose, in pazienti con buona compliance, stabili in range terapeutico (negli ultimi 3 controlli), in assenza di altre possibili cause di variazione.

Interferenze farmacologiche con gli inibitori della Vit. K: aspetti pratici clinici

1) IDENTIFICAZIONE DELLE INTERAZIONI

Escludere altre cause di variabilità

- dieta
- scarsa compliance
- errori di laboratorio

eseguire un'anamnesi mirata alla ricerca del farmaco o della sostanza interferente

Interferenze farmacologiche con gli inibitori della Vit. K: aspetti pratici clinici

2) PREVENZIONE

Adeguata educazione dei pazienti:

- Registrare e riportare l'uso di qualsiasi farmaco o preparato (inizio,dose,durata) compresi i farmaci da banco
- Informare tutti gli operatori sanitari sulla terapia in atto – considerare farmaci anche non "ufficiali", come preparati di erboristeria, omeopatici, ecc.
- Fornire al paziente una lista di farmaci "permessi" per le esigenze più comuni
- Uso di farmaci interferenti solo se strettamente necessari
- Se necessari, cercare di prevedere a priori le modifiche del dosaggio del warfarin (es.: riduzione del 30% della posologia del warfarin quando si inizia l'amiodarone)
- Intensificare la frequenza dei controlli di laboratorio

Interazioni farmacologiche con gli AVK: aspetti epidemiologici

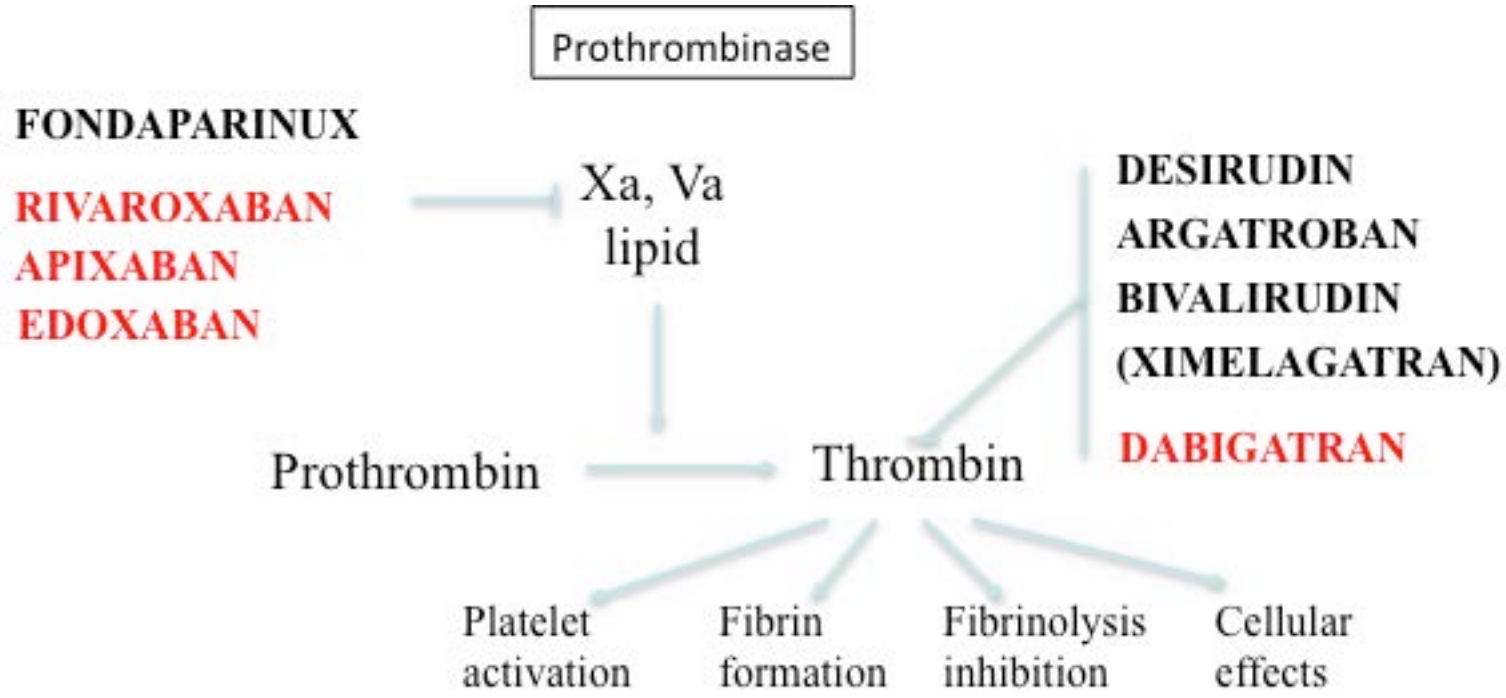
Il fenomeno è teoricamente molto frequente:

- La stragrande maggioranza dei pazienti in TAO assume terapie multiple concomitanti
- Le segnalazioni di interazioni farmacologiche sono numerosissime in letteratura

Tuttavia

- le evidenze cliniche a favore dell'esistenza di un interferenza sono spesso incerte
- la rilevanza clinica di un interferenza è estremamente variabile

I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)



Riassunto delle caratteristiche dei NOA

Characteristic	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
Action onset	1 – 2 h	2 – 4 h	1 – 3 h
Half life	12-17 h	5-13 h	12-15 h
Renal clearance	80%	33% (66%)	25%
Dosing	BID (OD)	OD (BID)	BID
Drug interactions	P-gp	P-gp/CYP3A4	P-gp/CYP3A4
Lab monitoring	No	No	No
Antidote	No	No	No

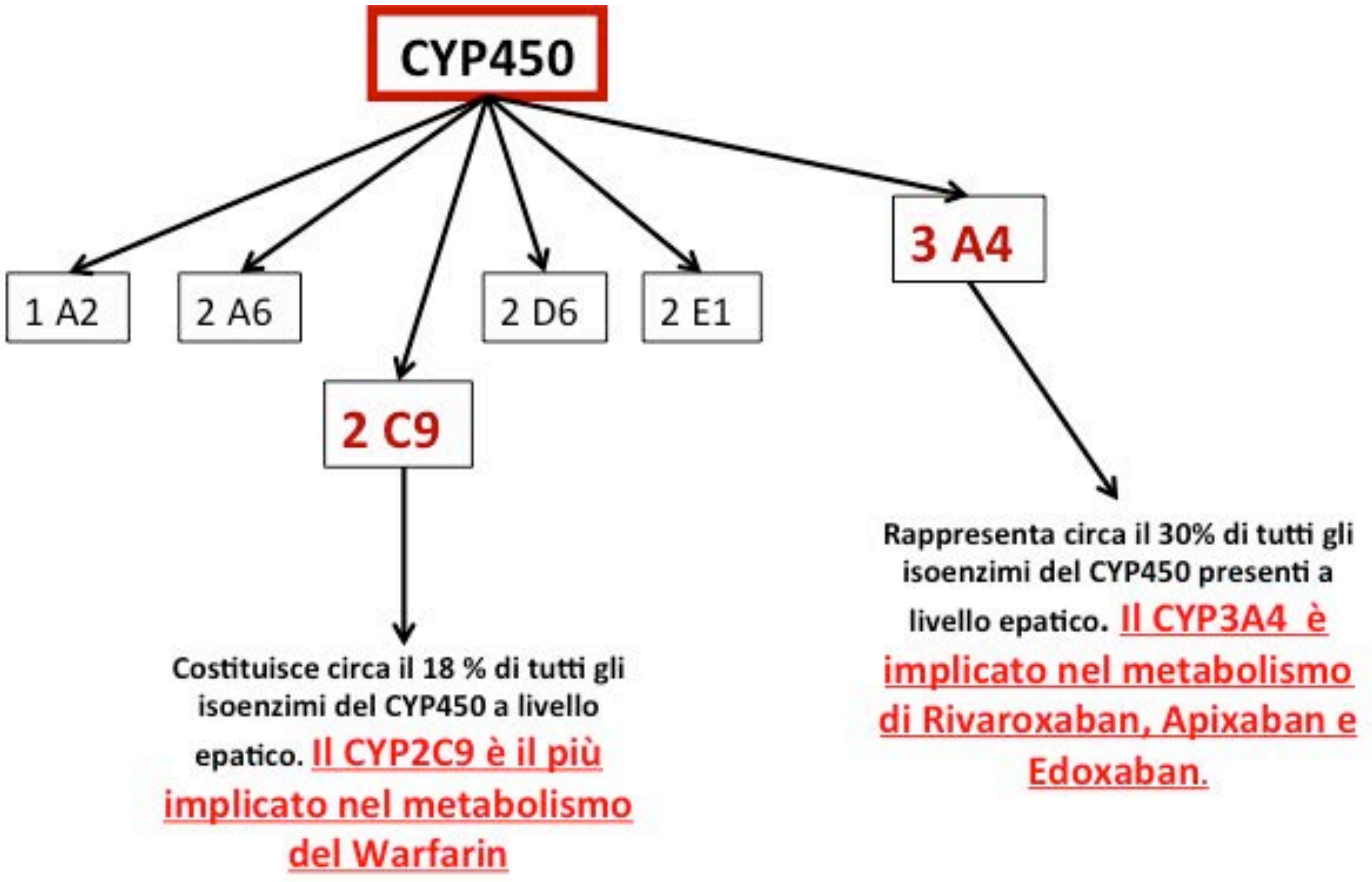
Due principali meccanismi metabolici

- Sistema del Citocromo P450

- Glicoproteina P (P-gp)

Il sistema citocromo P450 (CYP450):

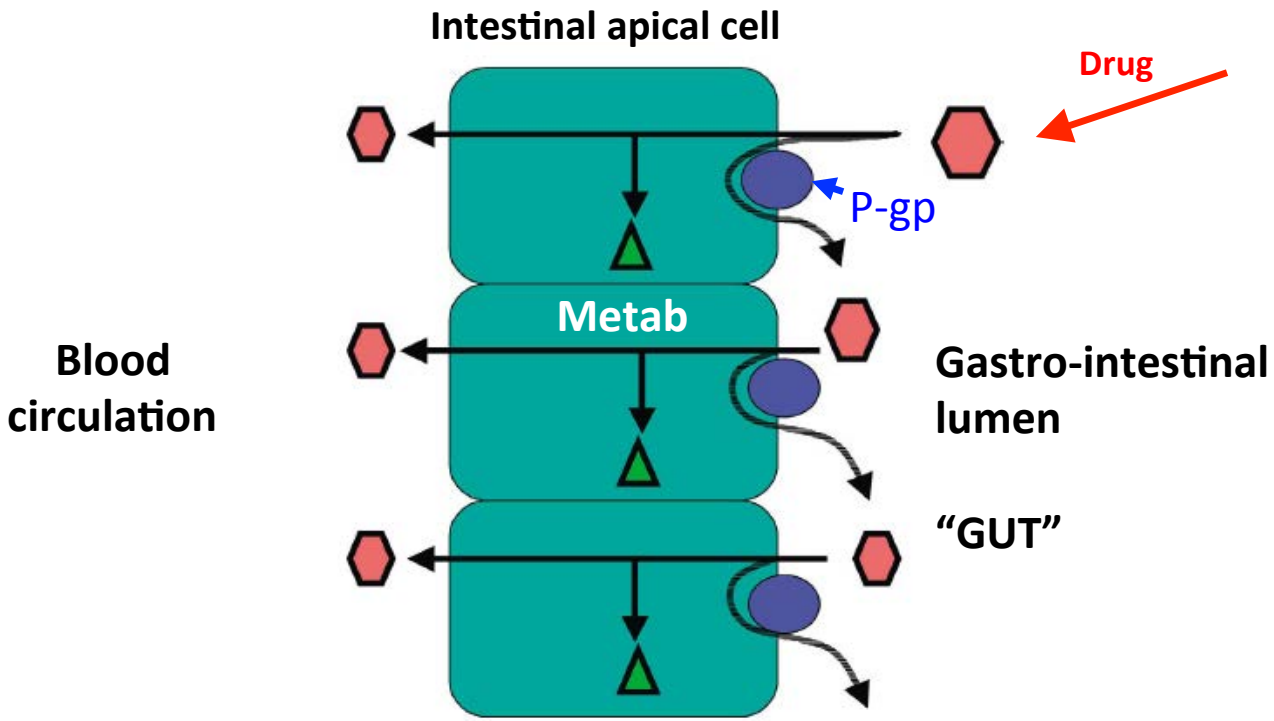
Isoforme del CYP450 maggiormente responsabili del metabolismo dei farmaci



Michalets EL., Pharmacotherapy, 1998,18, 84-112; Venkatakrishnan K, Clin Pharmakinet 2000, 38,111-80

Glicoproteina P (P-gp)

La Glicoproteina P (P-gp) è una glicoproteina di membrana che appartiene alla superfamiglia delle proteine di trasporto ATP-dipendente. Agisce come una pompa, richiedente energia, per l'eliminazione (es. attraverso l'intestino) di una grande varietà di composti, dagli ioni ai peptidi. Si trova nei tessuti normali come l'intestino, i reni, il fegato, la corteccia cerebrale, la placenta e la corteccia surrenalica.



Adapted from: J Lin Adv Drug Deliv Rev 2003; 55:53

Glicoproteina P (P-gp)

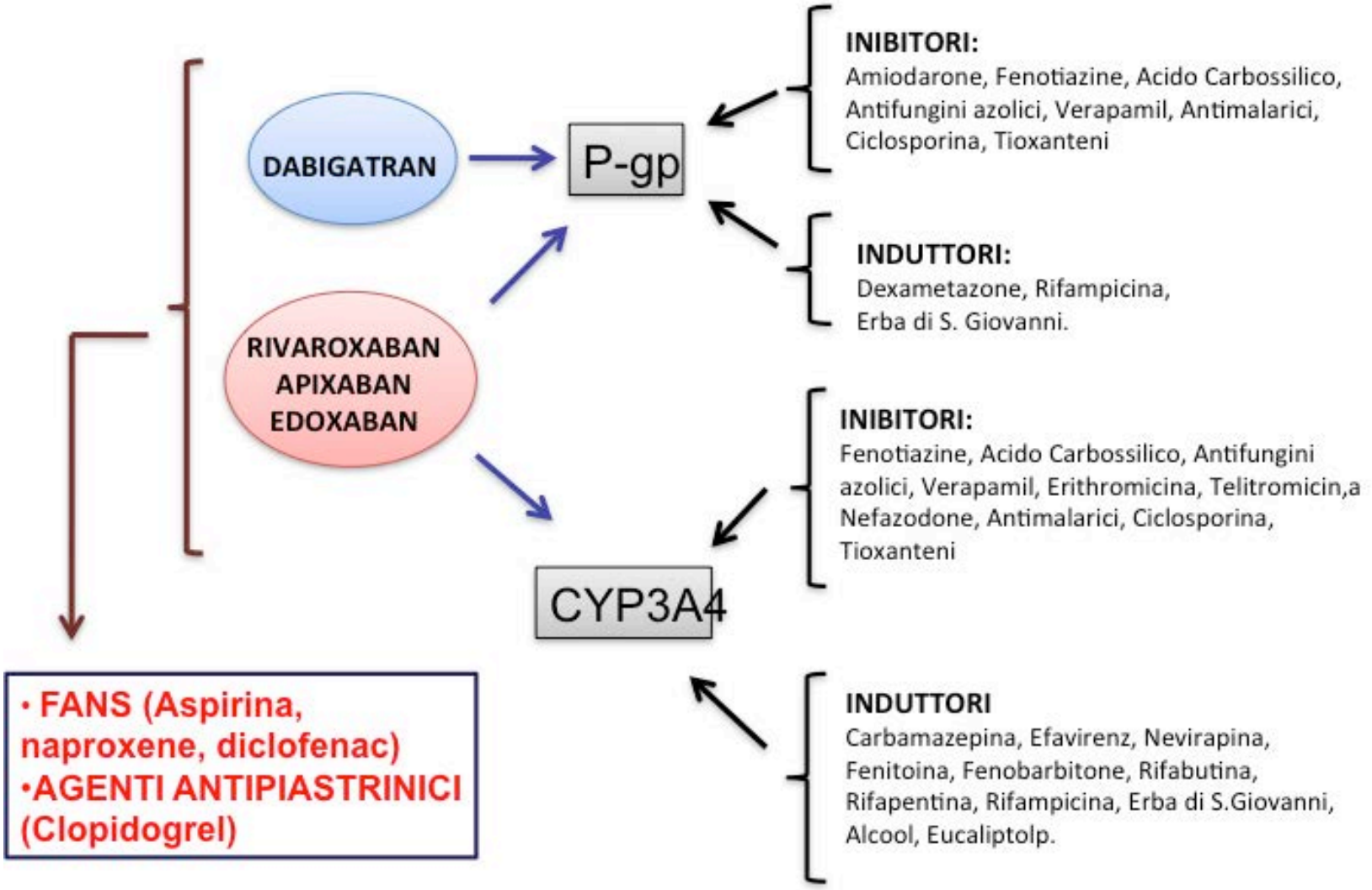
- La glicoproteina-P, agendo come una barriera nell'assorbimento ed espellendo i farmaci nel lume intestinale, può provocare una ridotta biodisponibilità di certe sostanze.
- Può inoltre prevenire l'accumulo di farmaci nelle cellule del comparto vascolare così come nello spazio interstiziale.
- Infine aumenta l'escrezione di xenobiotici nelle urine e nella bile. Sembra essere un meccanismo di difesa per prevenire l'ingresso di alcune sostanze in organi come il cervello.

Metabolismo e Eliminazione dei Nuovi farmaci anticoagulanti orali

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Metabolismo	• Convertito da pro-farmaco in farmaco attivo da esterasi nel plasma o nel fegato; • Eliminato dai sistema di trasporto della P-gp nei reni e nell'intestino	• Metabolizzato da: • CYP3A4, • CYP2J2, • meccanismi indipendenti dal CYP450, • Eliminato dai sistema di trasporto della P-gp nei reni e nell'intestino	• Metabolizzato da: • CYP3A4, •CYP3A5, • meccanismi indipendenti dal CYP450, • Eliminato dai sistema di trasporto della P-gp nei reni e nell'intestino	•Metabolizzato da: • CYP3A4, •CYP3A5, • meccanismi indipendenti dal CYP450, • Eliminato dai sistema di trasporto della P-gp nei reni e nell'intestino
Eliminazione	85% Renale 6% Fecale*	66% Renale 33% Fecale	25% renale 75% fecale	35% renale 62% fecale

*= Eliminazione del profarmaco non-assorbito

Interazioni farmacologiche prevedibili dei nuovi anticoagulanti in base ai meccanismi di metabolizzazione ed eliminazione



Interazioni farmacologiche prevedibili dei nuovi anticoagulanti in base ai meccanismi di metabolizzazione ed eliminazione

- Gli inibitori della P-glicoproteina (P-gp) aumentano il livello del farmaco nell'organismo e quindi ne potenziano l'effetto, al contrario gli induttori della P-gp riducono il livello del farmaco e pertanto ne riducono l'effetto.

- Stesso risultato producono gli inibitori e gli induttori dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450

Interazioni farmacologiche dei nuovi anticoagulanti orali

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN, EDOXABAN, APIXABAN
Inibitori della P-glicoproteina Amiodarone, Fenotiazina, acido Carbossilico, Antifungini azolici, Verapamil, Antimalarici, Ciclosporina, Tioxanteni.	Si	Si
Induttori della P-glicoproteina Dexametazone, Rifampicina, Erba di S. Giovanni.	Si	Si
Inibitori delCYP3A4 Fenotiazine, Acido Carbossilico, Antifungini azolici, Verapamil, Erithromicina, Telitromicin,a Nefazodone, Antimalarici, Ciclosporina, Tioxanteni	No	Si
Induttori del CYP3A4 Carbamazepina, Efavirenz, Nevirapina, Fenitoina, Fenobarbitone, Rifabutina, Rifapentina, Rifampicina, Erba di S.Giovanni, Alcool, Eucaliptolp.	No	Si
FANS Aspirina, naproxen,e diclofenac.	Si	Si
Agenti Antipiastrinici Clopidogrel	Si	Si

Interazioni con gli alimenti

Non sono stati riportati effetti clinicamente significativi degli alimenti sulle proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche dei NAO. Dabigatran and Rivaroxaban sono stati studiati nei volontari sani in condizioni di stomaco pieno. I risultati mostrano un ritardo nella tmax di questi farmaci (Kubitza et al, J Clin Pharmacol. 2006; Stangier et al, J Clin Pharmacol. 2005). Non si sono viste differenze nella Cmax di Dabigatran, mentre è stato osservato un aumento della Cmax di Rivaroxaban. Apixaban and Edoxaban non sembrano al momento avere interazioni con gli alimenti. Si può prevedere una possibile interazione tra questi farmaci e prodotti di erboristeria come l'erba di S. Giovanni, che è un noto induttore sia della P-glicoproteina che del citocromo CYP4503A4

(Nutescu et al, J Thromb Thrombolysis 2011).

Suggerimenti per la gestione delle terapie concomitanti nei pazienti in trattamento con i NAO

Quando si prescrivono I NAO, è importante valutare attentamente la concomitanza di terapie con altri farmaci, che possono interferire con la loro biodisponibilità. Alcuni di questi farmaci (in particolare il verapamil per dabigatran e la claritromicina o l'eritromicin per rivaroxaban) possono aumentare i rischi di sanguinamento. Pertanto la co-somministrazione deve essere attentamente valutata, tenendo anche in considerazione il profilo di rischio del singolo paziente. Altri farmaci, al contrario, come il fenobarbital, la carbamazepina o la fenitoina possono ridurre l'efficacia dei NOA. Infine, così come per gli antagonisti della vitamina K, la concomitante somministrazione dei NOA insieme ai farmaci antipiastrinici aumenta il rischio emorragico. Pertanto la necessità di trattamenti combinati deve essere attentamente valutata

Commenti

Il problema delle interazioni farmacologiche richiede ulteriori approfondimenti, in particolare nei pazienti con FA, i quali sono tipicamente trattati con farmaci che sono controindicati o devono essere somministrati con cautela in concomitanza con terapia con i NAO.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Orientamenti alla gestione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Lezione 5

Gestioni complicanze emorragiche (maggiori e minori)

Anticoagulanti orali

- La terapia anticoagulante orale con antagonisti della Vitamina K riduce di oltre il 90 % la recidiva di Tromboembolismo Venoso e di oltre il 60% il rischio di stroke nella Fibrillazione Atriale
- I nuovi farmaci anticoagulanti orali (NOA) sono peculiari per il meccanismo d'azione (inibizione diretta e reversibile di un singolo fattore della coagulazione), rapidità di azione e di scomparsa (valutabile in ore) e presentano una efficacia non inferiore agli Anti-vitamina k .
- L'effetto collaterale più importante sia degli Anti-vitamina k che dei NAO è rappresentato dalla complicanza emorragica la cui incidenza è proporzionale al numero dei pazienti trattati.

Anticoagulanti orali

- E' biologicamente plausibile che un farmaco che riduce l'attività del sistema emostatico possa determinare un rischio emorragico parallelamente all'entità della depressione del sistema emostatico stesso.
- Si calcola che nel 2050 negli USA saranno presenti oltre 15 milioni di persone con fibrillazione atriale non valvolare che dovranno essere trattate con antitrombotici per la prevenzione primaria dello stroke cardioembolico(*). Da ciò il progressivo emergere delle complicanze emorragiche.

* Savelieva I et al: Clin .Card 2008

Dabigatran versus warfarin in patients with Atrial Fibrillation

Analizzando gli studi registrativi si può notare che in termini assoluti nello studio RE-LY (Connolly S.J et al N.E.J.Med 2009) almeno 300 persone per singolo braccio di trattamento presentano emorragie maggiori e/potenzialmente fatali.

Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
							Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
	no. of patients	%/yr	*no. of patients*	%/yr	*no. of patients*	%/yr						
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31	1.16 (1.00–1.34)	0.052
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80	0.68 (0.55–0.83)	<0.001	0.81 (0.66–0.99)	0.04	1.19 (0.96–1.49)	0.11
Non–life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76	0.94 (0.78–1.15)	0.56	1.07 (0.89–1.29)	0.47	1.14 (0.95–1.39)	0.17
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02	1.10 (0.86–1.41)	0.43	1.50 (1.19–1.89)	<0.001	1.36 (1.09–1.70)	0.007
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37	0.79 (0.74–0.84)	<0.001	0.91 (0.85–0.97)	0.005	1.16 (1.08–1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002	1.16 (1.09–1.23)	<0.001
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74	0.31 (0.20–0.47)	<0.001	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	1.32 (0.80–2.17)	0.28
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38	1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit outcome‡	844	7.09	832	6.91	901	7.64	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04	0.98 (0.89–1.08)	0.66

* Data are shown for all patients who had at least one event. All analyses were based on the time to the first event. Hemorrhagic stroke was a subcategory of stroke in the efficacy analysis and in the safety analysis is also counted as major, life-threatening bleeding and as part of intracranial bleeding.
† Gastrointestinal bleeding could be life threatening or non–life threatening.
‡ The net clinical benefit outcome was the composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death, or major bleeding.

ARISTOTLE (N.Eng.J.Med 2011)
ROCKET-AF (N.Eng.J.Med 2011)

Sia nello studio ROCKET-AF in cui viene utilizzato Rivaroxaban che nello studio Aristotle (Apixaban) il numero di pazienti con emorragia maggiore è intorno ai 300 casi. Pertanto il problema di come trattare le emorragie maggiori nei pazienti in NOA non è limitato ad un minimo numero di soggetti ma a un sostanziale numero di pazienti

Table 3. Bleeding Outcomes and Net Clinical Outcomes.*

Outcome	Apixaban Group (N = 9088)		Warfarin Group (N = 9052)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event	Event Rate	Patients with Event	Event Rate		
	no.	%/yr	no.	%/yr		
Primary safety outcome: ISTH major bleeding†	327	2.13	462	3.09	0.69 (0.60–0.80)	<0.001
Intracranial	52	0.33	122	0.80	0.42 (0.30–0.58)	<0.001
Other location	275	1.79	340	2.27	0.79 (0.68–0.93)	0.004
Gastrointestinal	105	0.76	119	0.86	0.89 (0.70–1.15)	0.37
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	613	4.07	877	6.01	0.68 (0.61–0.75)	<0.001
GUSTO severe bleeding	80	0.52	172	1.13	0.46 (0.35–0.60)	<0.001
GUSTO moderate or severe bleeding	199	1.29	328	2.18	0.60 (0.50–0.71)	<0.001
TIMI major bleeding	148	0.96	256	1.69	0.57 (0.46–0.70)	<0.001
TIMI major or minor bleeding	239	1.55	370	2.46	0.63 (0.54–0.75)	<0.001
Any bleeding	2356	18.1	3060	25.8	0.71 (0.68–0.75)	<0.001
Net clinical outcomes						
Stroke, systemic embolism, or major bleeding	523	3.17	666	4.11	0.77 (0.69–0.86)	<0.001
Stroke, systemic embolism, major bleeding, or death from any cause	1009	6.13	1168	7.20	0.85 (0.78–0.92)	<0.001

* The bleeding outcomes were assessed in patients who received at least one dose of a study drug and events that occurred from the time the patients received the first dose of the study drug through 2 days after they received the last dose. The net clinical outcome includes all efficacy outcomes through the cutoff date for the efficacy analysis and bleeding outcomes that occurred from the time the patients received the first dose of the study drug through 2 days after they received the last dose. GUSTO denotes Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries, and TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction.

† The comparison of the primary safety outcome of bleeding according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria is in the hierarchical sequence preserving a type I error.

Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Rivaroxaban (N = 7111)		Warfarin (N = 7125)		Hazard Ratio (95% CI)‡	P Value‖
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding¶	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

* All analyses of rates of bleeding are based on the first event in the safety population during treatment.

† Hazard ratios are for the rivaroxaban group as compared with the warfarin group and were calculated with the use of Cox proportional-hazards models with the study group as a covariate.

‡ Two-sided P values are for superiority in the rivaroxaban group as compared with the warfarin group.

‖ Minimal bleeding events were not included in the principal safety end point.

¶ Bleeding events were considered to be critical if they occurred in intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular (with compartment syndrome), or retroperitoneal sites.

Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results

Confrontando i tre studi principali la caratteristica principale e comune è la significativa riduzione delle emorragie endocraniche che rappresenta il risultato più rilevante. In controtendenza si evidenzia un aumento delle complicanze emorragiche dal tubo gastroenterico con Dabigatrane e Rivaroxaban.

Table 5 Bleeding complications recorded in the phase III clinical trials

Trial	Safety outcomes (bleeding) % (years)				Hazard ratio; *P*-value		
RE-LY		D 110	D150	W	D 110 vs. W	D 150 vs. W	D 150 vs. D 100
	Major	2.71	3.11	3.36	0.80; 0.003	0.93; ns	1.16; 0.052
	Life threatening	1.22	1.45	1.80	0.68; < 0.001	0.81; 0.04	1.19;ns
	Intracranial	0.23	0.30	0.74	0.31; < 0.001	0.40; < 0.001	1.32;ns
	Gastrointestinal	1.12	1.51	1.02	1.10; ns	1.50; < 0.001	1.36; 0.007
	Minor	13.16	14.84	16	0.79; < 0.001	0.61; 0.005	1.16; < 0.001
ROCKET AF			R	W	R vs. W		
	Primary safety outcome		14.9	14.5	1.03; ns		
	Major		3.6	3.4	1.04; ns		
	Intracranial		0.5	0.7	0.67; 0.02		
	Gastrointestinal		3.1	2.2	1.46; < 0.001		
	Non-major clinically relevant		11.8	11.4	1.04; ns		
ARISTOTLE			A	W	Hazard ratio; *P*-value A vs. W		
	Primary (major)		2.13	3.09	0.69; < 0.001		
	Intracranial		0.33	0.80	0.42; < 0.001		
	Secondary (major and non-major clinically relevant)		4.07	6.01	0.68; < 0.001		

vs., versus; D, dabigatran; R, rivaroxaban; A, apixaban; W, warfarin; Asp, aspirin; Cr, creatinine; CrCl, creatinine clearance; *p*-values are reported for underlined results.

J.Thromb. Haemost 2012

Orientamenti sul trattamento delle emorragie minori nei pazienti in NAO

- Ecchimosi, piccoli ematomi muscolari, emorragie sottocongiuntivali, gengivorragie, metrorragia, epistassi, possono essere trattate con misure locali (compressione, ghiaccio locale , uso eventuale di acido tranexamico analogamente alle stesse emorragie minori in pazienti che assumono antivitamina k).
- Qualora la sintomatologia non si risolva può essere preso in considerazione la sospensione del trattamento per 1-2 gg (considerata la breve emivita e la altrettanto rapidità di raggiungimento del picco massimo di concentrazione) con un rischio tromboembolico probabilmente molto basso.

Orientamenti sul trattamento delle emorragie minori nei pazienti in NAO

- La clearance della creatinina deve comunque essere calcolata per valutare un accumulo imprevisto di farmaco.
- In mancanza di studi ad hoc le indicazioni che vengono riportate sono basate su consenso di esperti traslando i dati dai pazienti in trattamento con anti-vitamina k
- Nelle emorragie minori è sufficiente un atteggiamento conservativo e solo nella persistenza di sanguinamento può esser presa in considerazione la possibilità di una breve sospensione del farmaco

Emergenze nei pazienti in trattamento con NAO (condizioni cliniche in cui deve essere sospeso il trattamento e ripristinato un normale livello emostastico)

EMERGENZE CHIRURGICHE

(non dilazionabili)

- Occlusione Intestinale
- Addome acuto da perforazione intestinale.
- Peritonite purulenta e/o shock settico
- Politraumatismo con fratture multiple degli arti e/o emoperitoneo e/o emotorace
- Ematoma spinale traumatico
- Lesioni intestinali traumatiche
- Ematoma intracranico extradurale subdurale /acuto .
- Emorragia subaracnoidea

Emergenze nei pazienti in trattamento con NAO (condizioni cliniche in cui deve essere sospeso il trattamento e ripristinato un normale livello emostastico)

EMORRAGIE MAGGIORI

- Intracraniche (confermate alla TAC –RMN)
- Spinali (confermata alla TAC-RMN)
- Retroperitoneali (confermate alla TAC-RMN)
- Gastrointestinali
- Tutte le emorragie con perdita acuta di almeno 2 gr/dl di Hb
- Tutte le emorragie per le quali è richiesto il ricorso a chirurgia e/o manovre invasive.

Emergenze nei pazienti in trattamento con NAO (condizioni cliniche in cui deve essere sospeso il trattamento e ripristinato un normale livello emostastico)

Nei pazienti in trattamento con i NOA possono subentrare condizioni cliniche di emergenza che impongono interventi chirurgici non differibili. In tutte le condizioni elencate il ripristino di un normale livello emostatico rappresenta una condizione da ottenersi in breve tempo per un intervento sicuro e per ridurre le complicanze a distanza.

Intracranial Hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran
The RE-LY trial

Fra le emorragie maggiori l'emorragia endocranica rappresenta la complicanza più grave. In un'analisi per sottogruppi dei pazienti che nello studio RE-LY hanno sviluppato una emorragia endocranica (Hart R et al Stroke 2012), la mortalità nei pazienti in trattamento con Dabigatran è elevata e non appare significatamente maggiore rispetto al warfarin ma nello studio RE-LY non viene indicato se i pazienti in warfarin siano stati sottoposti a reverse rapido o meno (considerato la possibilità di un antidoto efficace per i pazienti in trattamento con warfarin quali i concentrati protrombinici) .

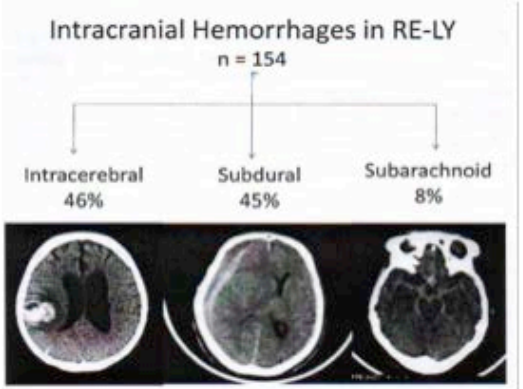


Figure. Sites of intracranial bleeding.

Table 5. Mortality Rates of Intracranial Hemorrhages by Treatment Arm and Site*

	Mortality Rates†		
	Warfarin, % (n/n)	Dabigatran 150 mg, % (n/n)	Dabigatran 110 mg, % (n/n)
All intracranial	36% (32/90)	35% (13/37)	41% (11/27)
Intracerebral	41% (19/46)	64% (7/11)	64% (9/14)
Spontaneous†	45% (19/42)	64% (7/11)	70% (7/10)
Traumatic	0% (0/4)	0% (0/0)	50% (2/4)
Subdural	28% (10/36)	21% (5/24)	20% (2/10)
Spontaneous	25% (5/20)	14% (2/14)	20% (1/5)
Traumatic	31% (5/16)	30% (3/10)	20% (1/5)
Subarachnoid	38% (3/8)	50% (1/2)	0% (0/3)
Spontaneous	75% (3/4)	100% (1/1)	0% (0/1)
Traumatic	0% (0/4)	0% (0/1)	0% (0/2)

*Intention-to-treat analysis; see methods for criteria for spontaneous vs traumatic. Patients with traumatic intracranial hemorrhages in whom other noncentral nervous system consequences of trauma clearly led to death are not counted as fatal.

†There were no statistically significant differences comparing warfarin with either dose of dabigatran for any site; for spontaneous intracerebral hemorrhage, for dabigatran 110 mg vs warfarin: relative risk, 1.6; $P=0.76$; for dabigatran 150 mg vs warfarin: relative risk, 1.4; $P=0.28$.

Misure generali per chirurgia di emergenza e/o emorragie maggiori in trattamento con NAO

Controllare livello di anticoagulazione

- Effettuare in urgenza test di laboratorio (indicati in precedenza quali TT,ECT,PT-ratio) per verificare se sia presente il farmaco assunto .
- Trasfondere emazie concentrate se necessario
- Impostare manovre rianimatorie se indicato

TRATTAMENTI SPECIFICI

Diversamente dai farmaci anticoagulanti Anti-Vitamina K attualmente non sono disponibili farmaci/prodotti che possano antagonizzare immediatamente l'effetto anticoagulante dei NAO

Misure generali per chirurgia di emergenza e/o emorragie maggiori in trattamento con NAO

- In caso di emergenza emorragica e/intervento chirurgico è importante controllare un test specifico per il farmaco in uso in modo da valutare la presenza o meno di una attività anticoagulante.
- Le procedure rianimatorie, la trasfusione di emazie vanno valutate nel singolo caso.
- Al momento attuale non è disponibile alcun antidoto efficace che possa antagonizzare l'effetto anticoagulante dei NAO.

Agenti non-specifici proposti per antagonizzare l'effetto anticoagulante dei NAO

- Plasma fresco congelato: il suo uso non è supportato da alcuna evidenza in quanto l'effetto dei NAO è determinato da inibizione dei singoli fattori attivati e non a un difetto sintetico come avviene nel trattamento con Anti-vitamina k. D'altra parte il plasma contiene solo una minima quantità di trombina (inibita dai NAO che agiscono tramite inibizione del Fattore II)
- Desmopressina: nessun dato sulla sua utilità.
- Terapia antifibrinolitica (Ac. Tranexamico) : nessuno studio disponibile.

Agenti non-specifici proposti per antagonizzare l'effetto anticoagulante dei NAO

- Concentrati attivati del Complesso Protrombinico (FEIBA)) : qualche studio in vitro e/o su modello animale uno studio recente (1) che dimostra una maggiore efficacia di questi prodotti nella generazione di trombina in caso di trattamento con Rivaroxaban ma minore efficacia in caso di trattamento con Dabigatran. Non sono autorizzati all'uso in questo specifico gruppo di pazienti
- Fattore VIIa ricombinante : seppure indicato nelle schede tecniche il suo uso non è basato su evidenze e non ci sono studi che ne autorizzano l'uso. La mancanza di una reale efficacia è spiegabile dal fatto che il dabigatran inibisce l'ultimo step enzimatico del sistema emostatico .Il dosaggio non è definito, è presente un rischio significativo di trombosi arteriose il costoè molto elevato, l'emivita molto breve.

Agenti non-specifici proposti per antagonizzare l'effetto anticoagulante dei NAO

- Da ricordare che un uso-off label non supportato da una sufficiente documentazione scientifica non è scevro da rischi o da ricadute medico-legali considerando che dobbiamo ipotizzare non un uso " compassionevole" e/o occasionale ma un utilizzo frequente e capillare.

(1) Marlu R. et al Thrombosis and Haemostasis 2012)
Considerato la mancanza di agenti reversanti per i NOA nelle schede tecniche dei diversi NAO vengono proposti sia il plasma fresco congelato che antifibrinolitici , concentrati attivati del complesso protrombinico , fattore VII ricombinante.

Possibilità attuali per il reverse dei NOA (1)

Inibitori del Fattore IIa (Dabigatran) : considerato il basso legame con le proteine plasmatiche Dabigatran può essere rimosso tramite dialisi su carbone attivato che può eliminare una quota significativa di farmaco. La procedura non è di immediata esecuzione , necessita di un catetere venoso di grosso calibro a livello giugulare o femorale (rischio elevato di ematomi del collo o femorale) e sono necessarie alcune ore per essere completata. In caso di sanguinamento endocranico la precocità del reverse è critica ed una dialisi (seppur possibile) non rappresenta la procedura ideale.

(Eeremberg E.S et al , Circulation2011)

Possibilità attuali per il reverse dei NOA (2)

Inibitori del Fattore Xa (Rivaroxaban, Apixaban) : I farmaci con meccanismo d'azione caratterizzato da inibizione del Fattore Xa potrebbero essere parzialmente antagonizzati da Concentrati del Complesso Protrombinico (CCP non –attivati) a quattro fattori infusi in unica somministrazione alla dose di 50 UI/Kg . Questa possibilità nasce da uno studio su volontari sani (a) in cui il trattamento con Dabigatran determinava un allungamento del PTT e di ECT mentre il Rivaroxaban induce un allungamento del PT. La somministrazione di CCP (contenente Fattore II,VII,IX,X) in dose unica (50UI/Kg) era in grado di normalizzare il test di laboratorio alterato dal Rivaroxaban ma non dal Dabigratan. Non è comunque noto se nei pazienti in trattamento con Rivaroxaban con evento emorragico in atto ciò può tradursi in un arresto del sanguinamento ma ciò rappresenta un interessante spunto per studi ulteriori.

(a) (Eeremberg E.S et al , Circulation2011)

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

Orientamenti alla gestione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Lezione 6

Gestioni interventi chirurgici e manovre invasive

Interventi chirurgici e manovre invasive nei pazienti in terapia antitrombotica

- Ogni anno oltre il 10% dei pazienti in terapia con farmaci antivitamina K necessitano di interruzione del trattamento per interventi chirurgici o manovre invasive (in termini assoluti almeno 250.000 all'anno negli Stati Uniti), mentre non è valutabile il numero di coloro che sono sottoposti a procedure che non richiedono la sospensione del warfarin.
- Nei pazienti che assumono farmaci antitrombotici e che devono essere sottoposti a procedure invasive il rischio emorragico individuale (legato alla terapia antitrombotica ed alla specificità della procedura) deve essere confrontato con il rischio trombotico/embolico della patologia di base.
- Nei pazienti che assumono farmaci anti-Vitamina k numerosi studi clinici hanno posto le basi per le linee guida pratiche della gestione peri-post operatoria della terapia con antivitamina K ed eparina .
- L'introduzione di nuove terapie antitrombotiche apre nuovi scenari e comportamenti non ancora completamente codificati.

Interventi chirurgici e manovre invasive nei pazienti in terapia antitrombotica

- I pazienti in trattamento con farmaci antitrombotici sono spesso sottoposti ad interventi chirurgico o manovre invasive.
- Il loro numero è in progressivo aumento parallelamente all'aumentare del numero dei pazienti trattati con antitrombotici.

La Terapia antitrombotica in Chirurgia Maggiore e Procedure Invasive

SONO PARTE INTEGRANTE DEL POTENZIALE SANGUINAMENTO

- Tecnica chirurgica: un attenta emostasi ed una tecnica meno traumatica possibile sono presidi fondamentali per ridurre il rischio emorragico.
- Livello di anticoagulazione indotto dai farmaci antitrombotici.
- La terapia antidolorifica ed antinfiammatoria somministrata nel postoperatorio.
- L'uso/abuso di prodotti della medicina alternativa.

La Terapia antitrombotica in Chirurgia Maggiore e Procedure Invasive

Nella valutazione del rischio emorragico devono essere considerate diverse variabili (spesso non sufficientemente valutate) fra le quali la tecnica chirurgia, l'uso di farmaci antidolorifici e di prodotti della medicina alternativa che, inibendo l'attività piastrinica , riducono la possibilità di formazione del coagulo incrementando il sanguinamento post- procedurale.

I nuovi farmaci anticoagulanti

Si possono classificare in due gruppi principali:

- Inibitori del Fattore IIa di cui il Dabigatran (Pradaxa) è attualmente il solo capostipite sul mercato dei farmaci.
- Inibitori del Fattore X a di cui il Rivaroxaban (Xarelto) e l'Apixaban (Eliquis) sono i precursori anche se probabilmente nuovi prodotti con questo meccanismo d'azione saranno introdotti in terapia nei prossimi anni.

I nuovi farmaci anticoagulanti

Potenziali vantaggi (correlati alle manovre invasive/ interventi chirurgici)

- Ridotta emivita
- Rapidità dell'azione

Potenziali svantaggi

- Rapidità dell'azione (tempo per il raggiungimento del picco di concentrazione)
- Eliminazione renale
- No antidoti efficaci (in caso di sanguinamento peri-postoperatorio)

I nuovi farmaci anticoagulanti

- L'introduzione nella pratica clinica di muovi farmaci anticoagulanti modifica lo scenario complessivo. La loro azione è caratterizzata dalla inibizione reversibile di un singolo fattore attivato della coagulazione.
- Il Dabigatran etexilato inibisce il fattore II-attivato, il Rivaroxaban e Apixaban il X-attivato.

I nuovi farmaci anticoagulanti

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	IIa	Xa	Xa
Prodrug	Yes	No	No
Hours to Cmax	2	2-4	1-3
Linear PK	Yes	No	Yes
Bioavilability	7%	80%	66%
Protein binding	35%	>90%	87%
Half-life (Hours)	12-14	9-13	8-15
CYP metabolism	No	Yes (CYP3A4/A5, CYP2J2)	Yes (CYP3A4, CYP1A2, CYP2J2)
Efflux transporter P-gp	Yes	Yes	Yes
Renal elimination	80%	66% (33% cleared unchanged)	25%
Dosing	Twice a day	Once a day	Twice a day

I nuovi farmaci anticoagulanti

- Nella tabella sono riassunte le caratteristiche generali dei NAO.
- Da rilevare il breve tempo necessario per il raggiungimento del picco plasmatico (1-3 ore) di cui si deve tenere in debito conto alla ripresa del trattamento antitrombotico nella fare post-chirurgica e la breve emivita plasmatica da considerare nella sospensione pre-operatoria. L'emivita plasmatica è prolungata in caso di insufficienza renale.

Nuovi Anticoagulanti orali (NAO): procedure invasive ed interventi chirurgici

- E' biologicamente plausibile che i NAO presentino gli stessi rischi di sanguinamento durante procedure invasive e/o interventi chirurgici rispetto agli anti-vitamina k ma diversamente da questi mancano linee guida e studi clinici ad hoc.
- Nelle schede tecniche dei farmaci sia negli Stati Uniti che in Europa sono indicate informazioni generiche ma non distinguono le diverse specificità di interventi e/o procedure.
- In generale l'approccio non è supportato da evidenze ma solo consenso di esperti e basati sulla cinetica teorica dei farmaci che può essere profondamente modificata dalla presenza di insufficienza renale e/o farmaci interferenti.

Nuovi Anticoagulanti orali (NAO): procedure invasive ed interventi chirurgici

- Non è nota la correlazione fra l'ultima dose somministrata ed il rischio trombotico o emorragico complessivo.
- Il controllo del livello di anticoagulazione nella fase pre-peratoria può essere rilevante per la sicurezza del paziente.
- Deve essere considerato il picco di anticoagulazione alla ripresa della terapia antitrombotica.

Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients

Table II. Summary of the management of dental patients taking oral anticoagulants

	Warfarin	*Dabigatran*	*Rivaroxaban*
Best laboratory test(s) to assess drug's effect on hemostasis	PT/INR	ECT, TT, aPTT	Anti–factor Xa assay (preferred) PT/INR and/or aPTT*
Guidelines for the management of dental procedures that involve bleeding, (including most uncomplicated tooth extractions)	Patients who require oral surgery or dental treatment likely to cause bleeding (including uncomplicated tooth extractions) typically do not require alteration of their warfarin therapy regimen unless their INR is greater than an upper limit range of 3.5-4.0, provided that adjunctive local hemostatic measures† are used when indicated[33-40]	It does not appear that it is necessary to discontinue the use of dabigatran in patients with normal renal function and without other risks for impaired hemostasis, especially if adjunctive local hemostatic measures† are used when indicated	It does not appear that it is necessary to discontinue the use of rivaroxaban in patients with normal renal function and without other risks for impaired hemostasis, especially if adjunctive local hemostatic measures† are used when indicated
Guidelines for the management of oral/maxillofacial surgery procedures with concerns of possible complications resulting from excessive bleeding and/or impaired hemostasis	Discontinue warfarin typically 2-3 d before surgery	Discontinue dabigatran ≥24 h before surgery, or longer depending on the presence and degree of renal impairment and bleeding risk (see Table III)	Discontinue rivaroxaban ≥24 h prior to surgery, or longer depending on the presence and degree of renal impairment and bleeding risk
Antidote/reversal agent available	Yes (vitamin K)	No	No

aPTT, activated partial thromboplastin time; *ECT*, ecarin clotting time; *PT/INR*, prothrombin time/international normalized ratio; *TT*, thrombin time.

*Although rivaroxaban may slightly prolong PT/INR and aPTT, it does not appear that these tests would be clinically useful in assessing the anticoagulant effect produced by the drug.

†Adjunctive local hemostatic measures include absorbable gelatin or oxidized cellulose sponges, sutures, local pressure (with sterile gauze pads moistened with water, normal saline, or 5% tranexamic acid solution).

Analogamente alla precedente diapositiva vengono considerate le procedure odontoiatriche e chirurgia maxillo faciale nei pazienti con normale funzione renale

(Firriolo F.J et al Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol 2012)

Deve essere considerata la presenza di insufficienza renale come fattore di rischio.

The management of antithrombotic medication in skin surgery

Recenti rassegne prendono in considerazione il comportamento da tenere nei pazienti in trattamento antitrombotico inclusi i NAO che devono essere sottoposti a chirurgia cutanea (Callahan S. et al Dermatol Surg 2012).

TABLE 1. Perioperative Management of Antithrombotic Agents in Cutaneous Surgery

Class	*Drug*	*Mechanism of Action*	*Routine Monitor*	*Reversal, Antidote*	*Recommendations for Cutaneous Surgery*
Antiplatelet agents	Aspirin	Irreversibly inhibits cyclooxygenase	None	None	If prescribed for cardiovascular health, continue use and proceed with surgery. If self-medicating or analgesic use, d/c 10–14 days prior to surgery, resume 1 week after surgery.
Thienopyridines	Clopidogrel (Plavix) Ticlopidine (Ticlid) Prasugrel (Effient)	ADP pathway inhibitors	None	None	Continue monotherapy use; if combined with aspirin or additional anticoagulants, consider delaying procedure and/or consult prescriber. Increased bleeding risk documented with prasugrel; consider delaying procedure until off medication.
Vitamin K Antagonist	Warfarin (Coumadin)	Blocks activation of thrombin, VII, IX and X	PT, INR	Vitamin K, FFP, recombinant factor VIIa	Continue monotherapy use; if combined with aspirin or additional anticoagulants, consider delaying procedure and/or consult prescriber.
Indirect thrombin inhibitors Low molecular weight heparin (LMWH)	Unfractionated heparin (UFH) Enoxaparin (Lovenox) Dalteparin (Fragmin)	Potentiates activity of endogenous antithrombin	aPTT (UFH only)	Protamine (UFH only)	UFH limited to inpatient use. LMWH safety profile unknown. Increased bleeding risk in cardiac and gynecological surgery. Continuation likely safer than cessation. Consider delaying elective procedure and/or consult prescriber.
Direct thrombin inhibitors	Dabigatran (Pradaxa) Argatroban (Argatroban) Lepirudin (Refludan)	Directly blocks thrombin activity	aPTT (argatroban and lepirudin only)	None	Argatroban and lepirudin limited to inpatient use. Dagiatran's safety profile is unknown; continuation likely safer than cessation. Consider delaying elective procedures and/or consult prescriber.
Xa Inhibitors Indirect	Fondaparinux (Arixtra)	Binds antithrombin to indirectly increase Xa inhibition	None	None	Given short term indication for fondaparinux, consider delaying elective procedures until off medication. Dagiatran's safety profile is unknown; continuation likely safer than cessation. Consider delaying elective procedures and/or consult prescriber.
Direct	Rivaroxaban (Xarelto)	Directly blocks Xa	None	Prothrombin complex concentrate	

Nuovi Anticoagulanti orali (NAO): procedure invasive ed interventi chirurgici

Interventi chirurgici e/o procedure che non richiedono la sospensione dei NOA (dati basati sulla estrapolazione dagli antivitamina-k) in pazienti con normale funzione renale:

- Procedure dentarie (estrazioni semplici /multiple, biopsie o procedure invasive del cavo orale). Consigliabili le stesse accortezze per gli anti-Vitamina k (sutura della ferita chirurgica, uso di Ac.tranexamico)
- Chirurgia minore
- Proseguire inalterata la terapia con NOA può essere una opzione possibile in caso di Biopsia ossea, Esami endoscopici senza biopsia, Chirurgia della cataratta e delle vie lacrimali, Artrocentesi/Infiltrazioni articolari, aspirato tiroideo con ago sottile ma non sono valutabili attualmente dati di letteratura

Nuovi Anticoagulanti orali (NAO): procedure invasive ed interventi chirurgici

- In condizioni di possibile rischio emorragico aumentato (chirurgia minore ma estesa) oppure in caso di anormalità della funzione renale, la sospensione del NAO per 24 ore può essere una opzione possibile senza un rischio embolico significativo (1)

Linee guida ACCP Chest supplemento 2012

Interventi chirurgici/procedure invasive che richiedono la sospensione dei NOA (Rischio emorragico aumentato)

Chirurgia maggiore

(Toracica, Cardiaca, Neurochirurgia, Chirurgia vascolare, Chirurgia addominale ed Urologica)

- Il timing della sospensione è basato e correlato al decremento della funzionalità renale

Interventi chirurgici/procedure invasive che richiedono la sospensione dei NOA (Rischio emorragico aumentato)

Procedure invasive

- Esami endoscopici del tubo digerente con biopsia
- Biopsie a cielo coperto (epatica renale o di altri parenchimi)
- Toracentesi, Rachicentesi, Paracentesi
- Cistoscopia-Biopsia prostatica eco-guidata, Cistostomia
- Broncoscopia, Biopsia polmonare Trans- toracica, Mediastinoscopia
- Impianto di PM
- Terapia infiltrativa epidurale
- Anestesia Spinale

Interventi chirurgici/procedure invasive che richiedono la sospensione dei NOA (Rischio emorragico aumentato)

In tutte le procedure invasive ed interventi chirurgici maggiori in cui il rischio emorragico è aumentato, analogamente ai farmaci Antivitamina-K è indicata la sospensione dei NAO.

Il breve tempo di dimezzamento plasmatico (12-15 ore) li rende più maneggevoli ma in caso di insufficienza renale il tempo di dimezzamento plasmatico è notevolmente più lungo.

Insufficienza renale: prevalenza in base all'età

Il problema della insufficienza renale è rilevante nella popolazione. Si calcola che oltre il 30% della popolazione oltre i 60 anni presenti una insufficienza renale di vario grado. La funzione renale diminuisce dell'1% per ogni anno di vita dopo la terza decade.

Table I. Classification of renal impairment

Classification	CL_{CR} (mL/min)	
	ANKF	EMA
Normal	≥90	>80
Mild	89–60	50–80
Moderate	30–59	30 to <50
Severe	15–29	<30
End-stage renal disease	<15	Requiring dialysis

ANKF = American National Kidney Foundation; **CL_{CR}** = creatinine clearance; **EMA** = European Medicines Agency.

8.5 %	**20 - 39 anni**
12.6 %	**40 - 59 anni**
39.4 %	**> 60 anni**

Sospensione del Dabigatran

Per il Dabigatran (eliminazione prevalentemente renale) la sospensione deve assolutamente tenere conto del grado di insufficienza renale e un possibile schema di sospensione è indicato in tabella (Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with Atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. Huisman M.V et al Thromb. Haemost 2012), ma deve essere considerato che è basato sulla cinetica teorica del farmaco.

Table 5: Discontinuation rules before elective invasive or surgical procedures.

Renal function (CrCL in ml/min)	Estimated half-life (hours)	Timing of discontinuation after last dose of dabigatran before elective surgery	
		Standard bleeding risk	High bleeding risk[a]
≥80	~13	24 h before	2 days before
≥50 to <80	~15	1–2 days before	2–3 days before
≥30 to <50	~18	2–3 days before (>48 h)	4 days before

[a]Types of surgery associated with a high risk of bleeding (or major surgery where complete haemostasis may be required) including but not limited to cardiac surgery, neurosurgery, abdominal surgery, or surgeries involving a major organ. Other procedures such as spinal anaesthesia may also require complete haemostatic function. h, hour.

Nuovi Anticoagulanti orali (NAO) procedure invasive ed interventi chirurgici: problemi aperti nella fase pre-perioperatoria

- La correlazione fra il decrementom della funzione renale ed il periodo di ssopensione dei NAO è basato sulla cinetica teorica del farmaco e come tale impreciso.
- Non ci sono studi che valutino la sicurezza di tale procedura.
- E' consigliabile che venga valutato la residua attività anticoagulante prima di un intervento chirurgico e/o procedura invasiva in cui è prevedibile un aumentato rischio emorragico.

Nuovi Anticoagulanti orali (NAO) procedure invasive ed interventi chirurgici: problemi aperti nella fase pre-perioperatoria

- I tests di laboratorio proposti nelle sezioni precedenti (ECT, TT, PT –ratio) rappresentano una possibilità importante per valutare la presenza di una minima attività anticoagulante e permettere un intervento chirurgico o una procedura invasiva in sicurezza.
- La creatinina clearance deve essere ricalcolata nel periodo postoperatorio.

New anticoagulants: a concise review

Nella tabella vengono presi in considerazione tutti i NAO (Baumann L.M et al J. Trauma Acute care surgery 2012) con i periodi di sospensione consigliati in base alla creatinina clearance.

TABLE 6. Timing of Discontinuation of New Oral Anticoagulants Before Standard Risk Procedures

Creatinine Clearance	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
>50 mL/min	24 h	24 h	24–36 h
30–50 mL/min	48 h	48 h	48 h
<30 mL/min	5 d		

Additional duration of discontinuation may be needed for high-risk procedures.[3,13,42]

Ripresa dei NAO nel periodo postoperatorio

- Diversamente dagli anti vitamina k (in cui il range terapeutico efficace dopo la ripresa della somministrazione avviene in 5 gg o più) ,il picco di attività dei NOA avviene dopo 1-3 ore da cui il potenziale rischio emorragico nell'immediato post operatorio soprattutto in chirurgia urologica , neurochirurgia, o in condizioni anatomiche critiche.
- In caso di uso di catetere epidurale la rimozione deve garantire un sufficiente lasso di tempo per evitare ematomi spinali.
- La profilassi del tromboembolismo venoso deve iniziare precocemente ma i NOA sono autorizzati solo in chirurgia elettiva protesica di anca e ginocchio e non si sono studi sulla prevenzione del TEV in altre chirurgie.

Ripresa dei NAO nel periodo postoperatorio

- Nelle manovre invasive la ripresa dei NAO può avvenire la sera stessa della procedura .
- Negli interventi di chirurgia maggiore , se il rischio di sanguinamento è elevato (con un basso rischio trombotico) ,la ripresa della terapia può essere posticipato a 24-72 ore ma in tal caso deve essere iniziata eparina a basso peso molecolare per la prevenzione del TEV . Se il rischio trombotico è elevato è consigliabile iniziare eparina a basso peso con le dosi consigliate nel bridging degli anti-vitamina k e solo successivamente riprendere i NAO.

Ripresa dei NAO nel periodo postoperatorio

La ripresa della terapia con NAO deve considerare diversi aspetti: il picco di attività anticoagulante avviene in poche ore ed il rischio emorragico po' essere significativo.

Deve essere impostata la profilassi del tromboembolismo venoso e deve essere valutato il timing di rimozione di un eventuale catetere epidurale

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

L'impiego delle Eparine nella pratica clinica

Argomenti Modulo 6

Lez. 6.1	La profilassi antitrombotica primaria nei pazienti medici
Lez. 6.2	La profilassi antitrombotica primaria nei pazienti chirurgici
Lez. 6.3	La profilassi antitrombotica secondaria nei pazienti oncologici
Lez. 6.4	Quando è'necessario il monitoraggio di laboratorio nei pazienti in trattamento con le Eparine
Lez. 6.5	La piastrinopenia da eparina diagnosi e trattamento
Test Finale	Test di verifica finale

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

L'impiego delle Eparine nella pratica clinica

Lezione 1

La profilassi antitrombotica primaria nei pazienti medici

Stratificazione del rischio di TEV

Le linee guida disponibili stratificano i pazienti in 3 o 4 categorie di rischio di TEV

Distinguere diverse fasce di rischio:

- **Basso**: nulla con mobilizzazione precoce
- **Moderato**: profilassi a bassa intensità
- **Alto/molto alto**: profilassi ad alta intensità

Non forniscono mezzi per la valutazione del rischio individuale

Stratificazione del rischio di TEV

La tabella descrive i parametri clinici da considerare nella stratificazione del rischio di TEV nel paziente medico e quindi la definizione della opportunità o meno di profilassi primaria

Table 2—*Risk Factors for VTE in Hospitalized Medical Patients*[9]

Risk Factor	Points
Active cancer[a]	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Reduced mobility[b]	3
Already known thrombophilic condition[c]	3
Recent (≤ 1 mo) trauma and/or surgery	2
Elderly age (≥ 70 y)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (BMI ≥ 30)	1
Ongoing hormonal treatment	1

In the Padua Prediction Score risk assessment model, high risk of VTE is defined by a cumulative score ≥ 4 points. In a prospective observational study of 1,180 medical inpatients, 60.3% of patients were low risk and 39.7% were high risk. Among patients who did not receive prophylaxis, VTE occurred in 11.0% of high-risk patients vs 0.3% of low-risk patients (HR, 32.0; 95% CI, 4.1-251.0). Among high-risk patients, the risk of DVT was 6.7%, nonfatal PE 3.9%, and fatal PE 0.4%.[9] HR = hazard ratio.

[a]Patients with local or distant metastases and/or in whom chemotherapy or radiotherapy had been performed in the previous 6 mo.

[b]Anticipated bed rest with bathroom privileges (either because of patient's limitations or on physician's order) for at least 3 d.

[c]Carriage of defects of antithrombin, protein C or S, factor V Leiden, G20210A prothrombin mutation, antiphospholipid syndrome.

Di seguito i parametri da valuatare nella definizione del rischio di sanguinamento

Table 3—*Independent Risk Factors for Bleeding in 10,866 Hospitalized Medical Patient*[19]

Risk Factor[a]	Total Patients, No. (%) (N = 10,866)	OR (95% CI)
Active gastroduodenal ulcer	236 (2.2)	4.15 (2.21-7.77)
Bleeding in 3 mo before admission	231 (2.2)	3.64 (2.21-5.99)
Platelet count < 50 × 10⁹/L	179 (1.7)	3.37 (1.84-6.18)
Age ≥ 85 y (vs < 40 y)	1,178 (10.8)	2.96 (1.43-6.15)
Hepatic failure (INR > 1.5)	219 (2.0)	2.18 (1.10-4.33)
Severe renal failure (GFR < 30 mL/min/m²)	1,064 (11.0)	2.14 (1.44-3.20)
ICU or CCU admission	923 (8.5)	2.10 (1.42-3.10)
Central venous catheter	820 (7.5)	1.85 (1.18-2.90)
Rheumatic disease	740 (6.8)	1.78 (1.09-2.89)
Current cancer	1,166 (10.7)	1.78 (1.20-2.63)
Male sex	5,367 (49.4)	1.48 (1.10-1.99)

Data shown were obtained by multiple logistic regression analysis for characteristics at admission independently associated with in-hospital bleeding (major bleeding and clinically relevant nonmajor bleeding combined). GFR = glomerular filtration rate; INR = international normalized ratio.
[a]Although not specifically studied in medical patients, one would also expect dual antiplatelet therapy to increase the risk of bleeding.

Linee guida per profilassi del TEV nel paziente medico

Le principali linee guida nella profilassi del TEV ad oggi è disponibile anche la edizione del 2012 della ACCP

Sigla	Linea guida	Ambito
PRETEMED (2007) Spagna	Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI). Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica.[3]	Ospedale-territorio
ACCP (2008) Nord America	Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).[2]	Ospedaliero
NICE (2010) Regno Unito	*National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).* Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital.[4]	Ospedaliero
ASCO (2007) USA	Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for Venous Thromboembolism. Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer.[5]	Oncologico Ospedale - territorio

Raccomandazioni per il paziente medico acuto ospedalizzato (I)

- For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis who are bleeding or at high risk for major bleeding, we suggest the optimal use of mechanical thromboprophylaxis with graduated compression stockings (GCS) (Grade 2C) or intermittent pneumatic compression (IPC) (Grade 2C), rather than no mechanical thromboprophylaxis
- When bleeding risk decreases, and if VTE risk persists, we suggest that pharmacologic thromboprophylaxis be substituted for mechanical thromboprophylaxis (Grade 2B)

In presenza di un un elevato rischio di emorragie maggiori, viene indicata profilassi meccanica da sostituire con profilòassi farmacologica quando il rischio emorragico rientra, almeno parzialmente

9th ACCP Guidelines, 2012

Raccomandazioni per il paziente medico acuto ospedalizzato (II)

- In acutely ill hospitalized medical patients who receive an initial course of thromboprophylaxis, we suggest against extending the duration of thromboprophylaxis beyond the period of patient immobilization or acute hospital stay (Grade 2B)

La prosecuzione del trattamento profilattico non viene indicata al di fuori della permanenza in ospedale in acuto o in caso di immobilizzaziome del paziente

9th ACCP Guidelines, 2012

Prophylaxis in Acutely ill Medical Patients

Di seguito gli studi clinici che sono stati condotti nel paziente internistico acuto.

Randomized, placebo-controlled trials in acutely ill hospitalized general medical patients are:

- MEDENOX1- enoxaparin 40 mg daily
- PREVENT2 - dalteparin 5000U daily
- ARTEMIS3 - fondaparinux 2.5 mg daily

I tre principali studi clinici randomizzati, con le rispettive referenze bibliografiche, ed i farmaci utilizzati per la profilassi sono stati, rispettivamente, l'enoxaparina, la dalteparina ed il fondaparinux. Tutti e tre gli studi hanno dimostrato una riduzione tra il 45% ed il 63% degli eventi trombotici nelle due settimane di profilassi dopo l'evento acuto.

Raccomandazioni nel paziente a basso rischio

- In pazienti medici ospedalizzati a basso rischio di trombosi, non viene raccomandato l'uso di profilassi meccanica o farmacologica (Grade 1B).

9th ACCP Guidelines, 2012

Nei pazienti a basso rischio non viene raccomandata alcuna profilassi

Il paziente critico

- In critically ill patients, we suggest against routine ultrasound screening for DVT (Grade 2C).
- For critically ill patients, we suggest using LMWH or LDUH thromboprophylaxis over no prophylaxis (Grade 2C).

Raccomandazioni relative al paziente medico critico rispetto alla inutilità di screening strumentale e alla opportunità di profilassi

9th ACCP Guidelines, 2012

Raccomandazioni nel paziente oncologico

- In outpatients with cancer who have no additional risk factors for VTE, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (Grade 2B) and recommend against the prophylactic use of vitamin K antagonists (Grade 1B).
- In outpatients with solid tumors who have additional risk factors for VTE and who are at low risk of bleeding, we suggest prophylactic dose LMWH or LDUH over no prophylaxis (Grade 2B).
- In outpatients with cancer and indwelling central venous catheters, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (Grade 2B) and suggest against the prophylactic use of vitamin K antagonists (Grade 2C).

Nel paziente oncologico non ospedalizzato, non viene indicata alcuna profilassi in assenza di fattori di rischio aggiuntivi, se vi sono altri fattori di rischio, è opportuna profilassi con LMWH

Recommendations for VTE Prophylaxis in Hospitalized Patients with Cancer

- Hospitalized patients with cancer should be considered candidates for VTE prophylaxis in the absence of bleeding or other contraindications to anticoagulation

La maggior parte delle linee guida raccomanda la profilassi antitrombotica nel paziente oncologico acuto ospedalizzato, a meno che non sussistano delle controindicazioni soprattutto per quanto riguarda il rischio di sanguinamento.

La profilassi farmacologica appare opportuna nei seguenti casi:

- Patologie mediche acute (con immobilizzazione o allettamento)
- Scompenso cardiaco di classe IV (NYHA) o classe III + altri fattori di rischio
- BPCO o grave malattia respiratoria, scompensate
- Paziente oncologico ospedalizzato per complicanza o altra malattia acuta

Conclusioni

Le linee guida forniscono specifiche raccomandazioni per la profilassi del TEV nei pazienti medici

Ulteriori studi attraverso trial clinici ben condotti sono necessari per i pazienti oncologici.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

L'impiego delle Eparine nella pratica clinica

Lezione 2

La profilassi antitrombotica primaria nei pazienti chirurgici

Prevenzione del Trombo-Embolismo Venoso (TEV)

- Trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) sono cumulativamente indicate con il termine di tromboembolismo venoso (TEV)
- Il TEV rappresenta la prima causa di morbosità e mortalità prevenibile fra i pazienti ospedalizzati ed un problema rilevante in molti pazienti, dopo dimissione ospedaliera o ambulatoriali
- La prima manifestazione di TEV può essere costituita da EP fatale: pertanto strategie di prevenzione primaria si rivelano particolarmente utili ed indicate nei pazienti ad elevato rischio

Prevenzione del Trombo-Embolismo Venoso (TEV)

I più importanti fattori di rischio per TEV correlabili al paziente sono: interventi di chirurgia maggiore (rischio che dipende sia dal tipo di chirurgia che di anestesia), gravi traumi (soprattutto agli arti inferiori), immobilità o paresi, cancro e relative terapie, pregressi eventi di TEV, età avanzata, gravidanza e puerperio, terapia ormonale contraccettiva o sostitutiva, patologie internistiche (in particolare ictus, infarto del miocardio,scompenso cardiaco, malattie infiammatorie croniche intestinali, sindrome nefrosica, malattie mieloproliferative, emoglobinuria parossistica notturna), obesità, presenza di accessi venosi centrali, uso di farmaci (stimolatori dell'eritropoiesi, alcuni antipsicotici), stati trombofilici congeniti o acquisiti.

Ovviamente molti pazienti possono presentare più fattori di rischio che possono sommare o moltiplicare il loro effetto.

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: mezzi meccanici

- Precoce mobilizzazione del paziente
- Compressione pneumatica intermittente degli arti inferiori (intermittent pneumatic compression, IPC)
- Pompa venosa pneumatica del piede (venous foot pump, VFP)
- Calze a compressione graduata (graduated compression stockings, GCS)

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: farmaci

- Eparina non frazionata (ENF) a basse dosi
- Eparine a basso peso molecolare (EBPM)
- Pentasaccaride sintetico fondaparinux
- Cumarinici (anti-vitamina K, AVK = warfarin, acenocumarolo)
- Nuovi farmaci anticoagulanti orali (apixaban, dabigatran, rivaroxaban)
- Le linee-guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 hanno reintrodotto, come possibile opzione in alcuni pazienti, l'acido acetilsalicilico (ASA)

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: farmaci

- Esistono attualmente numerosi farmaci registrati in Italia per la profilassi del TEV in chirurgia, talora con indicazioni registrate diverse.
- ENF: eparina calcica sottocute a dosi di 5.000 UI ogni 8 o ogni 12 ore (0.2 mL 2 o 3 volte al giorno).
- EBPM: varie molecole in commercio in Italia, ognuna con dosaggio e modalità specifiche di somministrazione (riportate nelle rispettive schede tecniche). Il pentasaccaride sintetico fondaparinux, alla dose di 2.5 mg/die in mono-somministrazione (1.5 mg/die nei pazienti con insufficienza renale).

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: farmaci

- Gli AVK warfarin ed acenocumarolo: è da rilevare come l'impiego degli AVK nella profilassi primaria del TEV nel paziente chirurgico, sia per la necessità di monitoraggio dei valori di INR, sia per le dosi individualizzate dei farmaci risulti complessa (talora del tutto ingestibile o controindicata come in chirurgia addominale o neurochirurgia): il loro uso è pertanto molto raro nella pratica clinica nei pazienti chirurgici.
- I 3 nuovi anticoagulanti orali citati in diapositiva sono i farmaci attualmente registrati Italia per la profilassi primaria del TEV nei soli pazienti sottoposti a chirurgia protesica elettiva di anca e ginocchio, ciascuno con dosaggio specifico.

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: farmaci

- L'uso di ASA nella profilassi primaria del TEV nel paziente chirurgico, reintrodotto come opzione in ortopedia dalle più recenti linee-guida dell'American College of Chest Physicians 2012, è risultato tuttavia controverso all'interno dello stesso gruppo di lavoro che ha elaborato tali linee-guida, in quanto ritenuto di efficacia del tutto insufficiente da un membro del gruppo di esperti dell'ACCP

Implementazione delle strategie di profilassi del TEV in ambito ospedaliero

I protocolli di profilassi dovrebbero:

- Tenere conto delle peculiarità locali (casistiche trattate, strumenti a disposizione, costi)
- Essere concordati e condivisi dagli operatori coinvolti (anestesista, chirurgo, internista, cardiologo)
- Prevedere strumenti per diffonderne, facilitarne e verificarne la corretta applicazione (moduli cartacei, sistemi informatizzati, auditing)

Implementazione delle strategie di profilassi del TEV in ambito ospedaliero

- Si raccomanda la formazione di gruppi di lavoro che, in base all'evidenza scientifica (linee-guida, metanalisi, studi clinici), ed in base alla disponibilità di farmaci e mezzi, elaborino protocolli di profilassi all'interno di ogni ospedale.
- Come per le linee-guida, è talora possibile (o necessario) discostarsi dal protocollo nel singolo paziente. Tali decisioni vanno tuttavia sempre riportate e motivate in cartella clinica.

Principali raccomandazioni dalle più recenti linee-guida dell'American College of Chest Physicians

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):1S–801S

Stratificazione per TEV in chirurgia generale, addomino-pelvica, bariatrica, vascolare plastica e ricostruttiva

Per la stratificazione del rischio in base allo score di Caprini, fare riferimento alla successiva diapositiva. Per lo score di Rogers, fare riferimento all'articolo originale: Rogers SO Jr et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg 2007;204:1211-1221

	Pazienti sottoposti a chirurgia maggiore generale, toracica o vascolare		*Pazienti sottoposti a chirurgia generale gastro-intestinale, urologica, vascolare, mammella e tiroide*					
Categoria di rischio per TEV, ACCP 2012	*Score di Rogers*	*Rischio osservato di TEV sintomatico %*	*Score di Caprini*	*Rischio osservato di TEV sintomatico %*	*Score di Caprini*	*Rischio osservato di TEV %*	*Altre popolazioni chirurgiche nella categoria di rischio*	*Rischio basale stimato in assenza di tromboprofilassi farmacologica o meccanica*
Molto basso	*< 7*	*0.1*	*0*	*0*	*0-2*	*n.a.*	*Maggior parte dei pazienti in day-surgery*	*<0.5*
Basso	*7-10*	*0.4*	*1-2*	*0.7*	*3-4*	*0.6*	*Chirurgia spinale non neoplastica*	*1.5*
Moderato	*> 10*	*1.5*	*3-4*	*1.0*	*5-6*	*1.3*	*Chirurgia ginecologica non neoplastica* *Cardiochirurgia* *Maggior parte della chirurgia toracica* *Chirurgia spinale per neoplasia*	*3.0*
Alto	*n.a.*	*n.a.*	*≥5*	*1.9*	*7-8*	*2.7*	*Chirurgia bariatrica* *Chirurgia ginecologica per neoplasia* *Pneumectomia* *Craniotomia* *Chirurgia cerebrale per trauma* *Traumi midollo spinale* *Altri traumi maggiori*	*6.0*

Fattori di rischio per TEV nel paziente chirurgico: Caprini Score

1 punto Età 41-60	2 punti Età 61-74	3 punti Età ≥ 75	5 punti Stroke < 1 mese
Chirurgia minore	Chirurgia artroscopica	Storia personale di TEV	Artroprotesi elettiva
BMI > 25 kg/m²	Chirurgia laparotomica maggiore (> 45 min)	Storia familiare di TEV	Frattura di anca, pelvi o gamba
Edema di gamba	Chirurgia laparoscopica (> 45 min)	Fattore V Leiden	Trauma acuto del midollo spinale
Vene varicose	Neoplasia maligna	Mutazione G20210A della protrombina	
Gravidanza o puerperio	Confinamento a letto (> 72 ore)	Anticoagulante lupico	
Storia di aborti ricorrenti o inspiegabili	Immobilizzazione in apparecchio gessato	Anticorpi anticardiolipina	
Contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva	Catetere venoso centrale	Elevati valori di omocisteina	
Sepsi (< 1 mese)		HIT	
Grave malattia polmonare, inclusa polmonite (< 1 mese)		Altri stati trombofilici congeniti o acquisiti	
Insufficienza respiratoria			
Infarto acuto del miocardio			
Scompenso cardiaco (< 1 mese)			
Malattia infiammatoria cronica intestinale			
Paziente medico allettato			

Vi sono alcune perplessità sia di tipo epidemiologico che di plausibilità biologica nella struttura dello Score di Caprini. Tuttavia, poichè è stato validato nel setting dei pazienti chirurgici, ed in assenza di una classificazione migliore disponibile da altri studi, il gruppo di lavoro dell'ACCP ha ritenuto di utilizzarlo per la classificazione dell'entità del rischio di TEV nel paziente chirurgico.

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: rischio di TEV e profilassi (1)

- Molto basso (<0.5%): si raccomanda di NON utilizzare profilassi farmacologica (Grado 1B) o meccanica (Grado 2C) rispetto alla sola precoce mobilizzazione
- Basso (circa 1.5%): si suggerisce profilassi meccanica con IPC, rispetto a nessuna profilassi (Grado 2C)
- Moderato (circa 3%), si suggerisce EBPM o ENF a dosi di profilassi (Grado 2B), o profilassi meccanica (Grado 2C), rispetto a nessuna profilassi.

La stratificazione del rischio è fatta in base a 2 diversi score, quello di Rodgers e quello di Caprini , vedi slide n. 6 e 7

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: rischio di TEV e profilassi (2)

- Alto (circa 6%), si raccomanda profilassi farmacologica con EBPM o ENF a dosi di profilassi (Grado 1B) rispetto a nessuna profilassi. Si suggerisce che venga aggiunta profilassi meccanica, con calze elastiche o IPC (Grado 2C)
- Alto rischio di TEV sottoposti a chirurgia addominale o pelvica per cancro, si raccomanda tromboprofilassi estesa (a 4 settimane) con EBPM, invece di una durata più breve (Grado 1B)

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: rischio di TEV e profilassi (3)

Pazienti ad alto rischio di TEV (6%; Caprini score >5) nei quali sia EBPM che ENF siano controindicate o indisponibili e che non siano ad elevato rischio di emorragia maggiore si suggeriscono basse dosi di ASA (Grado 2C), fondaparinux (Grado 2C), o profilassi meccanica, preferibilmente con IPC (Grado 2C) rispetto a nessuna profilassi

Pazienti ad elevato rischio emorragico

- Pazienti ad alto rischio di TEV che abbiano anche elevato rischio di emorragia maggiore, o nei quali le conseguenze di un sanguinamento potrebbero essere molto gravi, si suggerisce profilassi meccanica, preferibilmente con IPC, rispetto a nessuna profilassi fino a che il rischio emorragico diminuisce e possa essere iniziata profilassi farmacologica (Grado 2C)
- Il grado di raccomandazione e l'evidenza risultano deboli, ma il buon senso clinico ci dice che è importante considerare una profilassi meccanica del TEV nel paziente ad alto rischio emorragico.

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: che cosa NON fare

- Si suggerisce di NON utilizzare filtri cavali per la profilassi primaria del TEV (Grado 2C).

- Si suggerisce di NON eseguire sorveglianza programmata con ecografica con compressione (Grado 2C)

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: che cosa NON fare

- Le indicazioni al posizionamento di un filtro cavale sono limitate ai pazienti con diagnosi di TVP arti inferiori e grave emorragia in atto o alto rischio morragico: non vi è pertanto alcuna indicazione al lorio utlizzo in profilassi primaria.
- La sorveglianza con ecografia per la ricerca di TVP post chirurgica è scarsamente sensibile (bassa sensibilità dell'esame per le trombosi asintomatiche e/o distali): la strategia si dimostra pertanto inutilmente complessa e costosa, nel paziente asintomatico, non giustificandone l'utilizzo.

Chirugia toracicica

- In pazienti a rischio moderato di TEV che non siano ad elevato rischio di emorragia si suggerisce ENF o EBPM (Grado 2B), o profilassi meccanica con IPC (Grado 2 C) rispetto a nessuna profilassi
- In pazienti ad alto rischio di TEV che non siano ad elevato rischio di emorragia si raccomanda ENF o EBPM (Grado 1B). Si suggerisce che alla profilassi farmacologica venga aggiunta profilassi meccanica, con GCS o IPC (Grado 2C)

Chirurgia toracica in pazienti ad alto rischio emorragico

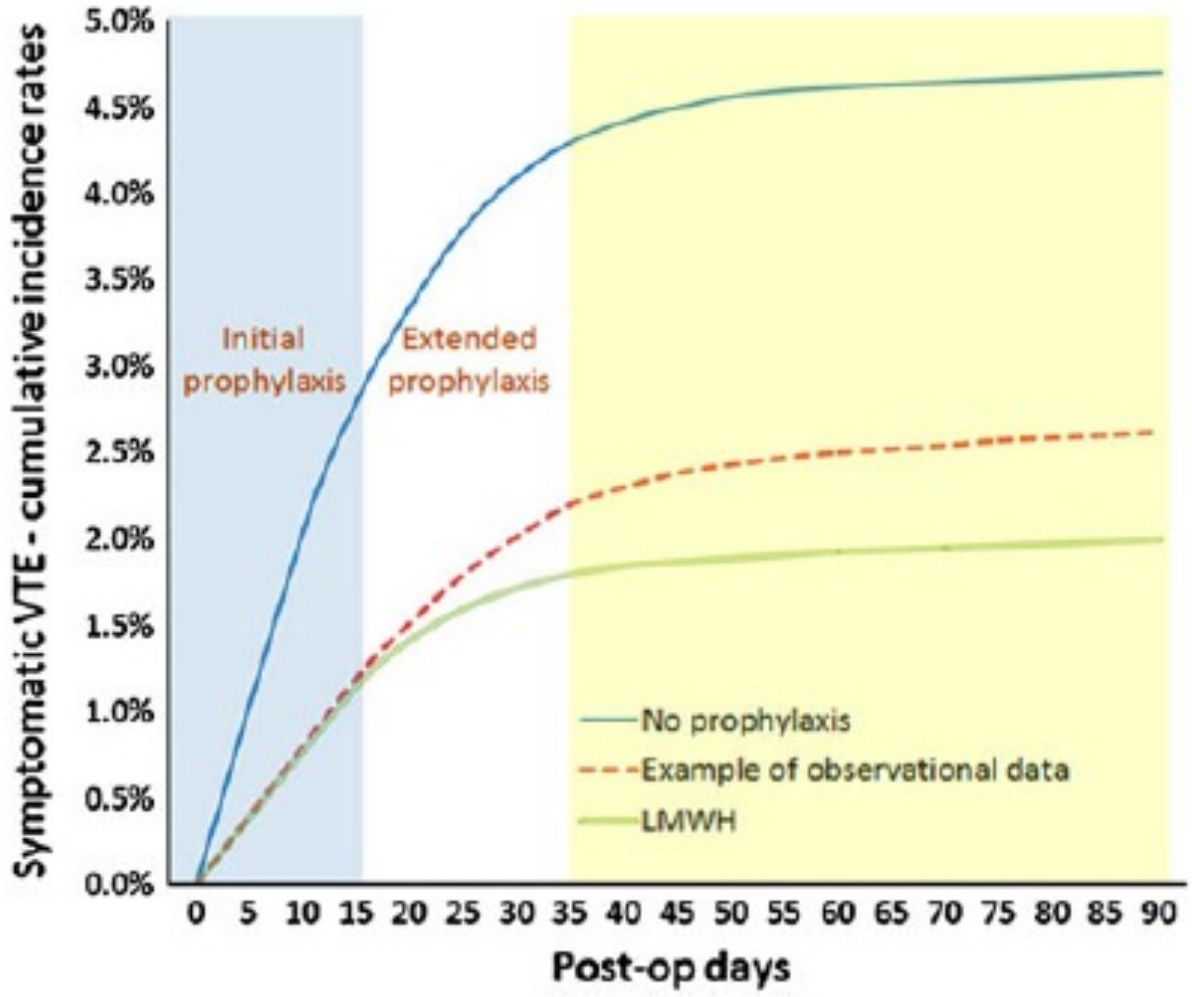
- In pazienti ad alto rischio di TEV e ad elevato rischio di emorragia maggiore, si suggerisce profilassi farmacologica preferibilmente con IPC, rispetto a nessuna profilassi, finchè non si riduca il rischio emorragico e sia possibile iniziare profilassi farmacologica (Grado 2C)

- La raccomandazione è pertanto analoga a quella per il paziente con chirurgia addominale.

Profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore

Osservazioni: per quanto riguarda la compressione pneumatica intermittente (IPC) si raccomanda l'uso dei soli strumenti per IPC portatili alimentati a batteria in grado di registrare il corretto tempo di utilizzo giornaliero sia nei pazienti ricoverati che ambulatoriali. E' necessario raggiungere 18 ore al giorno di utilizzo.

Incidenza stimata di TEV in pazienti sottoposti (o non sottoposti) a tromboprofilassi con EBPM in chirurgia ortopedica maggiore



Rischio stimato di TEV sintomatico, non fatale dopo chirurgia ortopedica maggiore

	Profilassi iniziale, giornata post-operatoria 0-14	*Profilassi estesa, giornata post-operatoria 15-35*	*Periodo cumulativo, giornata post-operatoria 0-35*
Nessuna profilassi	*TEV 2.8% (TVP 1.8%, EP 1.0%)*	*TEV 1.5% (TVP 1.0%, EP 0.5%)*	*TEV 4.3% (TVP 2.8%, EP 1.5%)*
EBPM	*TEV 1.15% (TVP 0.8%, EP 0.35%)*	*TEV 0.65% (TVP 0.45%, EP 0.2%)*	*TEV 1.8% (TVP 1.25%, EP 0.55%)*

Artroprotesi di anca o ginocchio (1)

- In pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca (THA) o di ginocchio (TKA) si raccomanda di utilizzare per un minimo di 10-14 giorni, rispetto a nessuna profilassi, una delle seguenti strategie: EBPM, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ENF a dosi profilattiche, dosi aggiustate di AVK, ASA (tutte grado 1B) o compressione pneumatica intermittente (IPC) (Grado 1C)
- Osservazioni: Un componente del panel di esperti dell'ACCP ha messo a verbale il suo forte ed aperto dissenso dall'utilizzo di ASA tra le opzioni di profilassi raccomandate. Concordiamo con tale forte perlessità

Artroprotesi di anca o ginocchio (2)

- In pazienti sottoposti a THA o TKA, indipendentemente dal concomitante uso di IPC o dalla durata del trattamento, si suggerisce l'uso di EBPM preferibilmente rispetto ad altri farmaci: fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban ENF (tutte Grado 2B), dosi aggiustate di AVK o ASA (tutte Grado 2C)
- Si suggerisce di prolungare la tromboprofilassi dopo dimissione fino a 35 giorni piuttosto che limitarla a 10-14 giorni (Grado 2B)
- Si suggerisce di utilizzare profilassi combinata con farmaci e IPC durante il ricovero in ospedale (Grado 2C)

Pazienti ad elevato rischio emorragico

In pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore ed aumentato rischio emorragico, si suggerisce l'uso di IPC o di nessuna tromboprofilassi, invece del trattamento farmacologico (Grado 2C)

Frattura d'anca

In pazienti sottoposti a chirurgia per frattura di anca (HFS), si raccomanda di utilizzare per un minimo di 10-14 giorni, rispetto a nessuna profilassi, una delle seguenti strategie: EBPM, fondaparinux, ENF a dosi profilattiche, dosi aggiustate di AVK, ASA (tutte Grado 1B) o IPC (Grado 1C)

Traumi ed artroscopia di ginocchio

- Si suggerisce di non attuare alcuna tromboprofilassi con farmaci, in pazienti con trauma isolato dell'arto inferiore che richiedano immobilizzazione (Grado 2C)
- In pazienti sottoposti ad artroscopia di ginocchio senza storia di pregresso TEV, si suggerisce di non attuare alcuna tromboprofilassi (Grado 2B)
- Naturalmente, tali suggerimenti riguardano pazienti che non abbiano fattori di rischio aggiuntivi per TEV (stato trombofilico noto, pregresso TEV, neoplasia maligna)

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

L'impiego delle Eparine nella pratica clinica

Lezione 3

La profilassi antitrombotica secondaria nei pazienti oncologici

Cancer and Venous Thromboembolism (VTE)

Il tromboembolismo venoso (VTE), che comprende la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, rappresenta una complicanza frequente nel paziente oncologico

VTE is a frequent complication of cancer:

- Estimated risk is 0.5%/year or 0.04%/month
- 6.5-fold increased risk with chemotherapy

Heit JA et al, Arch Intern Med,2000

Lee AYY, Br J Haematol, 2004

Cancer-Associated Thrombosis

Il VET è una causa importante di morbilità e mortalità nei pazienti oncologici ed è in continuo incremento, poiché si è allungata l'aspettativa di vita, si usano regimi terapeutici più trombogenici e l'età di questi pazienti è più elevata.

Common cause of morbidity and mortality

- Interferes with cancer treatment
- Precipitates or prolongs hospitalization
- Increases health care resource utilization
- Adds emotional and economic burden to patients and family

Rising incidence due to improved oncology outcomes, more thrombogenic regimens, and an aging population

CLINICAL RISK FACTORS: Patient-related factors

I fattori di rischio clinici sono in parte legati alle caratteristiche demografiche ed individuali del singolo paziente, come elencato in questa diapositiva. Tuttavia altri fattori sono legate alla tipologia della malattia neoplastica (vedi prossima diapositiva).

- Advanced age
- Female gender
- Race: higher in African Americans, lower in Asians
- Prior VTE
- Patient co-morbidities (Infection, obesity, anemia, pulmonary or renal disease)
- Prolonged immobilization
- Inherited Thrombophilic factors

CLINICAL RISK FACTORS: Disease-related factors

I fattori di rischio clinici dovuti alle caratteristiche della neoplasia comprendono: il tipo e lo stadio della neoplasia, gli interventi chirurgici per la sua rimozione, le terapie antineoplastiche non chirurgiche (come la chemio- e l'ormono-terapia, l'uso di agenti immunomodulatori, l'uso di farmaci antiangiogenici), la presenza di cateteri venosi centrali, l'uso di fattori di crescita ematopoietici come l'eritropoietina.

Candidate Biomarkers

Vi sono anche una serie di marcatori biologici dello stato di ipercoagulabilità del paziente, che sono sotto valutazione, per capire se possono essere predittivi del rischio trombotico nel singolo paziente.

- Elevated pre-chemotherapy platelet count
- Elevated pre-chemotherapy leukocyte count
- D-dimer
- Tissue Factor expression by tumor cells
- Circulating tissue factor (MPs)
- Soluble P-selectin
- C-reactive protein

Clinical Risk Model for Chemotherapy-associated VTE
Risk Score Based on Pretreatment Risk Factors

Risk Factors	Risk score
1. Site of cancer	
a) Very high risk cancer (stomach, pancreas)	**2**
b) High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	**1**
2. Platelet count ≥350,000/mm^3	**1**
3. Hemoglobin level <10 g/dL or use of Red cell growth factors	**1**
4. Leukocyte count >11,000 /mm^3	**1**
5. BMI ≥ 35 kg/m^2	**1**

Low risk: score 0
Intermediate risk: score 1-2
High risk: score ≥ 3

Clinical Risk Model for Chemotherapy-associated VTE
Risk Score Based on Pretreatment Risk Factors

- La diapositiva precedente mostra un modello di score per il calcolo del rischio nel singolo paziente prima di iniziare la chemioterapia (score di Khorana), costruito allo scopo di individuare quei soggetti a maggiore probabilità di sviluppare trombosi in corso di queste terapie.
- Questo modello è già stato validato in diversi studi, ma anche altri modelli sono stati proposti.

Clinical Risk Model for Chemotherapy-associated VTE
Risk Score Based on Pretreatment Risk Factors

We have recently developed and validated a clinical risk model for chemotherapy-associated venous thrombosis. This model includes the following risk factors:

1. The site of cancer: with a very high risk cancer category (including stomach and pancreatic CA), and a high risk cancer group (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular cancer).
2. Prechemotherapy platelet count >350 x 109/L
3. Hemoglobin level < 10 g/dL or use of Red cell growth factors
4. Prechemotherapy leukocyte count >11,000/mm3
5. BMI > 35 kg/m2

WHEN thromboprophilaxis should be considered in cancer patients?

La profilassi primaria nei pazienti oncologici va considerata in occasione degli interventi chirurgici o in occasione delle terapie farmacologiche.

- Surgical treatments
- Medical treatments
- Chemotherapy
- Hormone-therapy
- Central Venous Catheters
- Supportive therapy (EPO, growth factors)
- Hospitalization, Acute Immobilization, Comorbid conditions

Prevention of VTE in Cancer Patients During High-Risk Surgical Interventions1,2

La profilassi può essere fatta con le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) al dosaggio per l'alto rischio, o con l'eparina non frazionata (UFH) a dosi aggiustate in modo da ottenere un APTT di 1,5, oppure con gli anticoagulanti cumarolici (INR fra 2 e 3).

- Low-molecular-weight heparin (LMWH) at doses that are commonly recommended for major orthopaedic surgery
- Unfractionated heparin in adjusted doses (APTT = 1.5)
- Oral anticoagulants (INR = 2.0-3.0)

LMWH vs UFH thromboprophylaxis: DVT Rates in Cancer Surgical Patients

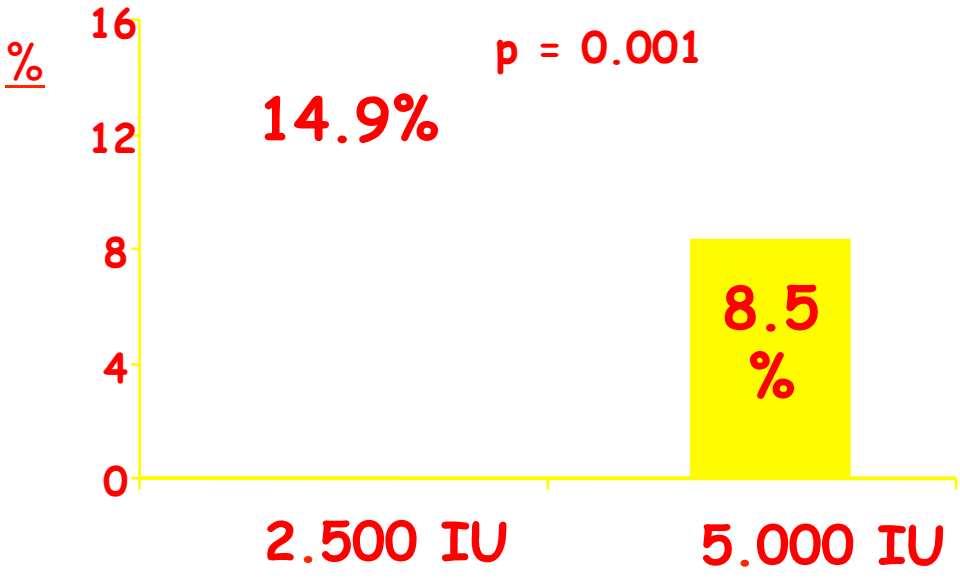
Study	LMWH	Cancer patients (%)	VTE rates (%)	
			LMWH	UFH
Bergqvist et al, 1986	Dalteparin	45	6.4	4.3
Bergqvist et al, 1988	Dalteparin	63.3	5.5	8.3
Samama et al, 1988	Enoxaparin	30	3.2	5.0
Liezorovicz et al, 1991	Tinzaparin	38.5	5.8	4.2
Kakkar et al, 1993	Dalteparin	37.6	1.26	1.30
Boneu, 1993	Reviparin	52.3	4.6	4.2
EFS group, 1988	Nadroparin	100	4.2	5.4
Gallus et al, 1993	Danaparioid	100	10.4	14.9
Nurmohamed et al, 1995	Enoxaparin	100	13.6	8.7
ENOXACAN Study Group, 1997	Enoxaparin	100	14.7	18.2

Le EBPM e l'UFH sono ugualmente efficaci nella prevenzione del TEV post-operatorio in chirurgia oncologica
Adapted from Petralia et al. 2008

LMWH Dosage

Increased LMWH dosages may provide incrementally better efficacy in preventing deep vein thrombosis (DVT). A trial comparing high- (5000 U) and low- (2500 U) dose dalteparin in the total general surgery study group and in the subgroup with active malignancies. Questo lavoro ha dimostrato per la prima volta che il dosaggio più alto di una EBPM è più efficace rispetto al dosaggio basso, senza incrementi del rischio emorragico.

Dalteparin 2.500 IU *vs* 5.000 IU OD
Peri-operative
2097 pazients
65% pazient with cancer

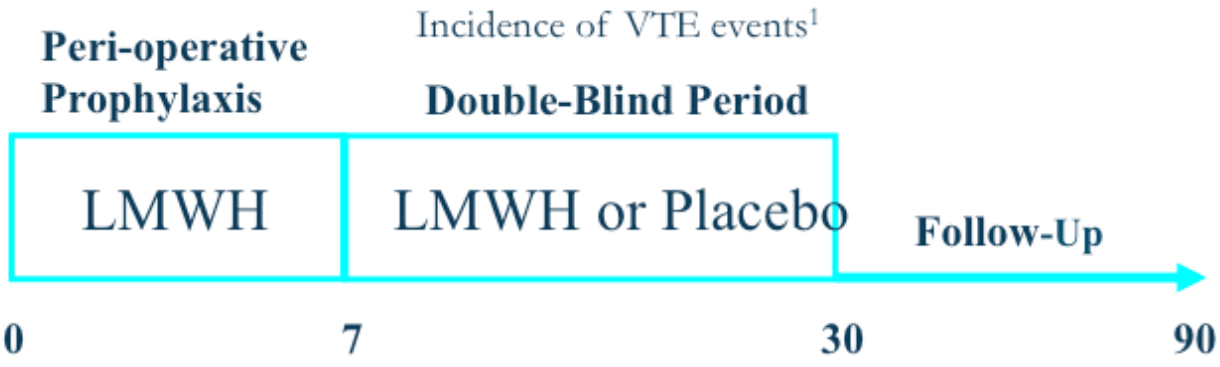


Complicanze emorragiche *3.6%* *4.6%* *p = ns*

Bergqvist et al, Br J Surg, 1995

LMWH Duration

Extended-duration LMWH (4 weeks) has been shown to provide greater efficacy than short-term (1 week) therapy in abdominal/pelvic cancer surgery patients. Questo lavoro dimostra invece che il prolungamento della profilassi fino a un mese dopo l'intervento è più efficace rispetto alla profilassi breve (7-10 giorni dopo l'intervento) nel prevenire il TEV nel periodo post-operatorio in chirurgia oncologica.



Thrombosis (Total)	Placebo	LMWH	p value
During Double-Blind Period	20 (12%)	8 (4.8%)	0.02
During Follow-up	23 (13.8%)	9 (5.5%)	0.01

Bergqvist et al, N Engl J Med, 2002

Prolonged Prophylaxis in Patients Undergoing Major General Surgery (4 Weeks After Surgery)

Sono qui riassunti i tre studi prospettici randomizzati ad oggi disponibili, che dimostrano la maggiore efficacia della profilassi prolungata in chirurgia oncologica

Clinical study	Patients (n)	Design	Therapy
ENOXACAN II[1]	332	Double-blind	Enoxaparin for 6 to 10 days, followed by either enoxaparin or placebo for another 21 days
FAME[2]	343	Open-label	Short-term dalteparin (7 days) vs long-term dalteparin (28 days)
CANBESURE[3]	625	Double-blind	Bemiparin for 8 days, followed by either bemiparin or placebo for another 20 days

Recommendations: Should Patients With Cancer Undergoing Surgery Receive Thromboprophylaxis?

Le Linee Guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2007 raccomandano la profilassi peri-operatoria con EBPM o UFH in tutti gli interventi di durata superiore a 30 min.

1. All patients undergoing major surgical intervention for cancer should be considered for thromboprophylaxis.

2. Patients undergoing laparotomy, laparoscopy, or thoracotomy lasting greater than 30 minutes should receive pharmacologic thromboprophylaxis with unfractionated heparin (UFH) or low-molecular-weight heparin (LMWH) unless contraindicated.

3. Commenced preoperatively.

Recommendations: Should Patients With Cancer Undergoing Surgery Receive Thromboprophylaxis?

4. Mechanical methods may be added to pharmacologic methods but should not be used as monotherapy for VTE prevention, unless pharmacologic methods are contraindicated because of active bleeding.

5. Combined pharmacologic and mechanical prophylaxis may improve efficacy, especially in the highest-risk patients.

6. Prophylaxis should be continued for at least 7 to 10 days postoperatively. Prolonged prophylaxis should be continued for up to 4 weeks after major abdominal and pelvic surgery in patients with high-risk features such as residual disease, obesity, and previous history of VTE.

Recommendations: Should Patients With Cancer Undergoing Surgery Receive Thromboprophylaxis?

I mezzi meccanici sono raccomandati insieme alla profilassi farmacologica, ma non da soli come monoterapia, a meno che non vi siano controindicazioni all'uso di farmaci anticoagulanti.

La profilassi deve durare almeno 7-10 giorni, ma può essere prolungata fino a un mese nei casi di chirurgia addominale o pelvica maggiore ed in presenza di fattori di rischio aggiuntivi, come la presenza di malattia residua dopo l'intervento, l'obesità o una storia pregressa di TEV (ASCO 2007).

Prevention of VTE in the CANCER SURGICAL PATIENTS

- For high-VTE-risk patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer who are not otherwise at high risk for major bleeding complications, we recommend extended-duration pharmacologic prophylaxis (4 weeks) with LMWH over limited-duration prophylaxis (Grade 1B)
- Anche le Linee Guida ACCP 2012 confermano la profilassi prolungata nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia addominale o pelvica, sempre che non sussista un alto rischio emorragico.

Thromboprophylaxis in medical patients: HOSPITALIZED CANCER PATIENTS

- No studies designed ad hoc for cancer patients are available
- Evidence comes from Hospitalized General Medical Patients
- A number of large-scale, well-designed clinical trials have examined thromboprophylaxis in hospitalized general medical patients
- Patients with cancer constitute only a small proportion of the patients enrolled in these trials

Thromboprophylaxis in medical patients: HOSPITALIZED CANCER PATIENTS

- Per quanto riguarda le condizioni non chirurgiche, ma solo e puramente internistiche, si fa una distinzione tra il paziente oncologico acuto che viene ospedalizzato ed il paziente oncologico ambulatoriale, che si sottopone ai trattamenti chemio- e radio-terapici.
- Nei pazienti oncologici acuti ospedalizzati, la profilassi viene raccomandata, anche se non vi sono studi clinici disegnati ad hoc per questo tipo di pazienti.

Prophylaxis in ACUTELY ILL MEDICAL PATIENTS

- No randomized clinical trials designed a priori for hospitalized medical cancer patients
- Randomized, placebo-controlled trials in acutely ill hospitalized general medical patients are:
  - MEDENOX1- enoxaparin 40 mg daily
  - PREVENT2 - dalteparin 5000U daily
  - ARTEMIS3 - fondaparinux 2.5 mg daily

Prophylaxis in ACUTELY ILL MEDICAL PATIENTS

La raccomandazione alla profilassi antitrombotica nel paziente oncologico ricoverato per una complicanza internistica acuta (scompenso cardiaco, infezioni, ecc) viene mutuata dagli studi clinici, che sono stati condotti nel paziente internistico acuto in generale. I tre principali studi clinici randomizzati sono elencati in questa diapositiva, con le rispettive referenze bibliografiche, ed i farmaci utilizzati per la profilassi sono stati, rispettivamente, l'enoxaparina, la dalteparina ed il fondaparinux. Tutti e tre gli studi hanno dimostrato una riduzione tra il 45% ed il 63% degli eventi trombotici nelle due settimane di profilassi dopo l'evento acuto.

MEDICAL CANCER PATIENTS

Recommendations for VTE Prophylaxis in Hospitalized Patients with Cancer

- Hospitalized patients with cancer should be considered candidates for VTE prophylaxis in the absence of bleeding or other contraindications to anticoagulation
- Pertanto vi è un consenso dalla maggior parte delle linee guida nel raccomandare la profilassi antitrombotica nel paziente oncologico acuto ospedalizzato, a meno che non sussistano delle controindicazioni soprattutto per quanto riguarda il rischio di sanguinamento.

Recommended Dose: Venous Thromboembolism Prophylaxis

I regimi raccomandati per la profilassi antitrombotica nel paziente oncologico acuto ospedalizzato sono, oltre all'eparina non frazionata (UFH), quelli utilizzati nei tre studi clinici sopra citati, e sono elencati in questa diapositiva.

Management	Drug	Regimen
Prophylaxis		
Patients with cancer receiving medical or surgical treatment while staying in hospital	Unfractionated Heparin (UFH)	5000 U q 8 h
	Dalteparin	5000 U daily
	Enoxaparin	40 mg daily
	Fondaparinux	2.5 mg daily

Prevention of VTE in hospitalized medical patients

Le linee guida dell'ACCP ribadiscono l'importanza della profilassi antitrombotica nel paziente oncologico acuto ospedalizzato. Il grado delle raccomandazioni è indicato in questa diapositiva.

For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis, we recommend anticoagulant thromboprophylaxis with LMWH, low-dose unfractionated heparin (LDUH) bid, LDUH tid, or fondaparinux (***Grade 1B***)

For acutely ill hospitalized medical patients who are bleeding or at high risk for bleeding, we recommend against anticoagulant thromboprophylaxis (***Grade 1B***)

For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis who are bleeding or at high risk for major bleeding, we suggest the optimal use of mechanical thromboprophylaxis with GCS (***Grade 2C***) or IPC (***Grade 2C***), rather than no mechanical thromboprophylaxis. When bleeding risk decreases, and if VTE risk persists, we suggest that pharmacologic thromboprophylaxis be substituted for mechanical thromboprophylaxis (***Grade 2B***)

9th ACCP Guidelines, 2012

Thromboprophylaxis in medical patients
AMBULATORY CANCER PATIENTS

- Open issue: "Thromboprophylaxis during chemotherapy"

Non vi è invece consenso da parte delle linee guida internazionali e nazionali nel raccomandare la profilassi antitrombotica nel paziente oncologico ambulatoriale, in corso di regimi radio- chemio-terapici. Anzi al momento la profilassi non viene raccomandata in queste situazioni, almeno non su una base routinaria.

Prevention of VTE in outpatients with cancer

In outpatients with cancer who have no additional risk factors for VTE, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (***Grade 2B***) and recommend against the prophylactic use of VKAs (***Grade 1B***)

In outpatients with solid tumors who have additional risk factors for VTE and who are at low risk of bleeding, we suggest prophylactic dose LMWH or LDUH over no prophylaxis (***Grade 2B***)

In outpatients with cancer and indwelling CVC, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (***Grade 2B***) and suggest against the prophylactic use of VKAs (***Grade 2C***)

9th ACCP Guidelines, 2012

LMWH prophylaxis during chemotherapy: new evidence

Due recenti studi clinici randomizzati contro placebo, condotti in pazienti ambulatoriali che ricevevano chemioterapia per vari tipi di tumore, hanno dimostrato l'efficacia della profilassi con la Nadroparina (studio PROTECHT) e della Semuloparina (studio SAVE-ONCO) nel ridurre gli eventi trombotici nei 4 mesi di tromboprofilassi. Tuttavia l'incidenza degli eventi trombotici nel gruppo placebo è stata relativamente bassa (3,9% e 3,4%, rispettivamente), per cui i dati sono ancora oggetto di discussione nel mondo oncologico.

Study	Patient (n=)	Tumor	Agent & Regimen
PROTECHT Agnelli et al, Lancet Oncology 2009	1150	Lung, Breast, Gastrointestinal, Ovarian, Head/Neck cancer	Nadroparin vs placebo 3,800 antiXa units sc OD for duration of chemotherapy (up to 4 months)
SAVE-ONCO Agnelli et al, NEJM 2012	3200	Lung, bladder, GI, ovary -Metastatic or locally advanced	Semuloparin 20 mg od vs placebo, until change of chemotherapy (up to 4 months)

Recommendations for Treatment

ASCO 2007

- LMWH given for at least 6 months is the preferred duration for initial and long-term treatment

ACCP 2008

- We recommend at least 3 months of treatment with LMWH for patients with VTE and cancer

NCCN 2009

- LMWH is preferred as monotherapy without warfarin in patients with proximal DVT/PE in those with advanced or metastatic cancer

Recommendations for Treatment

Per la terapia del TEV nel paziente oncologico, le EBPM si sono imposte come il trattamento di prima scelta non solo per la fase iniziale, ma anche per la fase prolungata della terapia. Le difficoltà di condurre correttamente la terapia con warfarina (a causa di frequenti interruzioni per manovre invasive, nausea associata a digiuno, insufficienza epatica, vomito e piastrinopenia secondari a chemioterapia) insieme all'evidenza di una 'resistenza' alla warfarina di questi pazienti (che avevano più ricorrenze trombotiche in corso di TAO rispetto ai pazienti non oncologici) hanno ben presto indotto una serie di studi, fra cui il più importante è lo studio CLOT (Lee et al, NEJM 2003). In questo studio dopo una fase iniziale con EBPM a dosaggio terapeutico 200 U/Kg al giorno per 1 mese, la terapia proseguiva per altri 5 mesi con ¾ del dosaggio iniziale di EBPM (per un totale di 6 mesi). Tale regime, confrontato con la terapia standard (EBPM embricata con warfarin per 5-7 giorni, seguita da warfarina INR 2-3 per un totale di 6 mesi) riduceva del 50% le recidive di trombosi in questi pazienti.

Treatment of Cancer-Associated Thrombosis

Olre allo studio CLOT, anche gli studi CANTHANOX e LITE, hanno dimostrato la superiorità delle EBPM verso la terapia standard con warfarina nel ridurre le recidive trombotiche nel paziente oncologico.

- Major consensus guidelines recommend monotherapy with LMWH as the preferred treatment for CAT
- Recommendations are based on results of 3 open-label, randomized controlled trials
  - CANTHANOX study: enoxaparin vs warfarin
  - CLOT study: dalteparin vs warfarin or acenocoumarol
  - LITE study: tinzaparin vs warfarin

Limitations of New Oral Agents in Cancer Patients

I nuovi anticoagulanti orali (NOA) non sono ancora stati testati in questa popolazione di pazienti. Pertanto sussistono una serie di dubbi, come elencato in questa diapositiva.

- Paucity of clinical trial data
- No comparison against long-term LMWH
- Unreliable administration and absorption in patients with advanced disease and mucosal erosion
- Liver and renal dysfunction is common in cancer
- Lack of experience on management for procedures and thrombocytopenia
- Drug interactions may be clinically important
- Dose response may be different
- Lack of routine methods to measure anticoagulant effect
- Lack of antidote to reverse bleeding

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

Le linee guida ACCP raccomandano di eseguire la terapia anticoagulante prolungata per oltre 3 mesi, e se ci sono rischi di sanguinamento di farla per 3 mesi.

- 3.1.5. In patients with DVT of the leg and active cancer, if the risk of bleeding is not high, we recommend extended anticoagulant therapy over 3 months of therapy (Grade 1B), and if there is a high bleeding risk, we suggest extended anticoagulant therapy (Grade 2B).

9th ACCP Guidelines, 2012

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

3.3 Choice of Anticoagulant Regimen for Long-term Therapy

- 3.3.1. In patients with DVT of the leg and no cancer, we suggest VKA therapy over LMWH for long-term therapy (Grade 2C). For patients with DVT and no cancer who are not treated with VKA therapy, we suggest LMWH over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Grade 2C).
- 3.3.2. In patients with DVT of the leg and cancer, we suggest LMWH over VKA therapy (Grade 2B). In patients with DVT and cancer who are not treated with LMWH, we suggest VKA over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Grade 2B).
- Per quanto riguarda la scelta del farmaco per la terapia del TEV, le linee guida ACCP raccomandano, nei pazienti senza cancro, la warfarina per prima scelta, poi le EBPM, ed infine i NOA, anche se il grado (2C) è basso. Nei pazienti con TEV e cancro raccomandano come prima scelta le EBPM, poi la warfarina ed, infine i NOA (grado 2B).

Conclusioni

Le linee guida forniscono specifiche raccomandazioni per la profilassi e la terapia del TEV nei pazienti con cancro, tuttavia in molte circostanze i dati sono ancora limitati.

Ulteriori studi attraverso trial clinici ben condotti sono necessari.

Anche per quanto riguarda l'uso dei NOA, ulteriori evidenze cliniche sono necessarie in questo tipo di pazienti.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

L'impiego delle Eparine nella pratica clinica

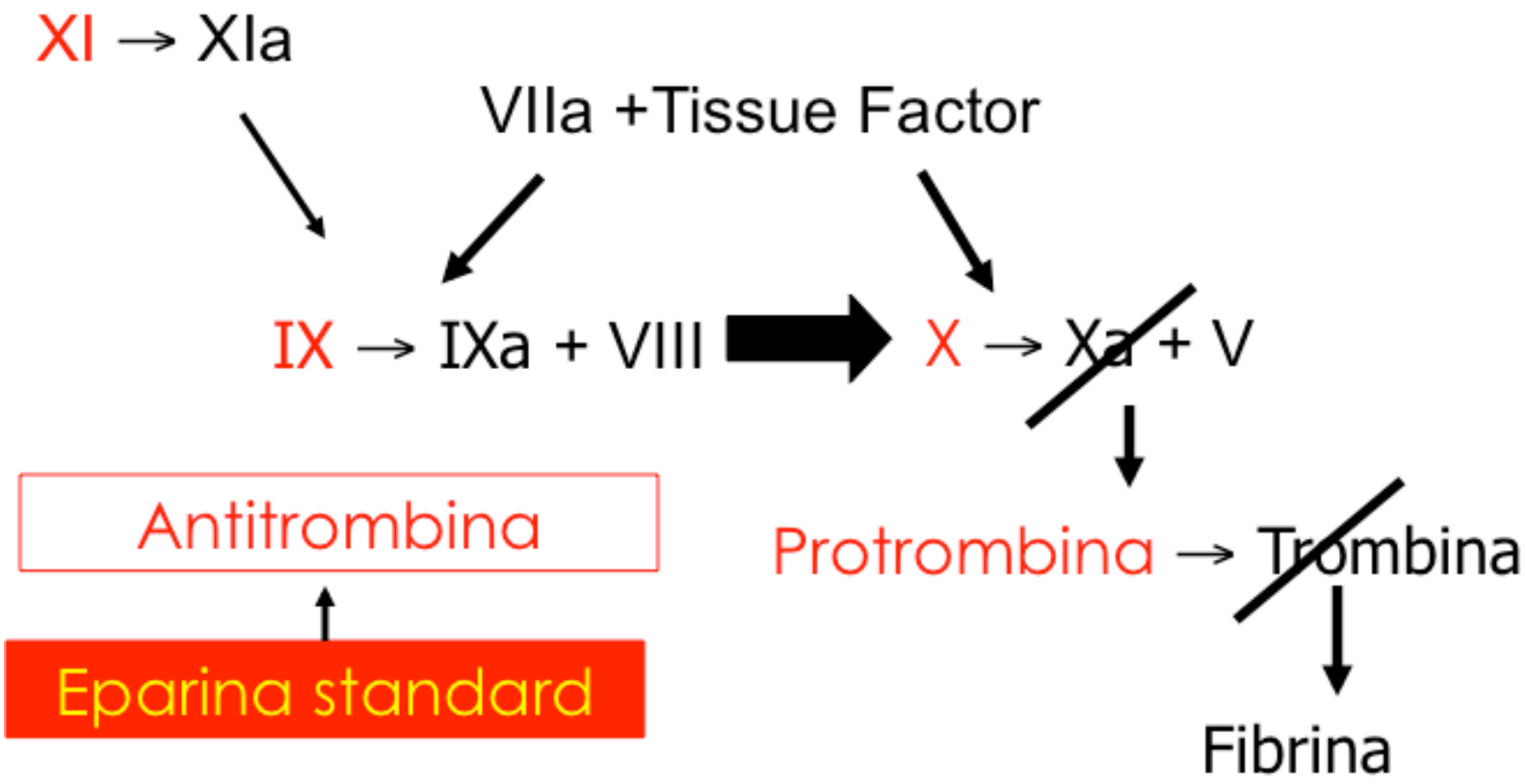
Lezione 4

Quando è necessario il monitoraggio di laboratorio nei pazienti in trattamento con le eparine

Eparina non frazionata

- L' ENF è una molecola estremamente eterogenea per quanto riguarda il peso molecolare, la sua attività anticoagulante e le proprietà farmacocinetiche. Infatti il suo peso molecolare varia da 3000 a 30000, con una media di circa 15.000.
- L'attività anticoagulante dell'ENF è mediata dal suo legame con l'Antitrombina (AT), e riguarda quindi la trombina e tutti i fattori della coagulazione che, come la trombina, agiscono come serin-proteasi, fra i quali soprattutto il fattore X.

Eparina non frazionata



Eparina non frazionata

Solo un terzo della dose di ENF non frazionata si lega all'AT, mentre il resto ha un'attività anticoagulante minima alle consuete dosi terapeutiche, ma può esercitare una diversa attività anticoagulante a dosi più elevate con un altro meccanismo, che prevede il suo legame con il Cofattore Eparinico II (HC), che pure inibisce la trombina.

- Costituita da una miscela eterogenea di catene polisaccaridiche, di origine estrattiva, di pm molto variabile
- Solo 1/3 di catene possiedono il reale sito attivo di legame con AT III
- Per contro, esse esercitano i 2/3 dell'azione anticoagulante

Eparina non frazionata

Questo significa che la maggior parte della molecola di eparina non serve per quello per cui viene usata, per cui:

- Biodisponibilità modesta
- Numerosi legami aspecifici
- Effetto imprevedibile
- Necessità di monitoraggio

Queste caratteristiche hanno importanti implicazioni cliniche, in quanto rendono imprevedibile l'attività anticoagulante dell'eparina, che quindi deve essere monitorata con test di laboratorio, fra i quali il più diffuso ed impiegato è l'APTT.

Che cosa vede l'APTT?

- L'APTT è uno dei test di base della coagulazione, ma del quale non sono sempre ben note le caratteristiche. E' un test che valuta le vie intrinseca e comune della coagulazione, e quindi di fatto è sensibile (sia pure in misura diversa) a difetti congeniti o acquisiti di tutti i fattori della coagulazione tranne il fattore VII. L'ENF a dosi terapeutiche allunga l'APTT in modo proporzionale alle concentrazioni del farmaco, e pertanto è utilizzato come semplice test per il monitoraggio dell'attività eparinica.
- L'APTT viene di solito espresso come Ratio, ovvero come rapporto fra l'APTT in secondi del campione e quello di un plasma standard di riferimento, e si ritiene che i valori terapeutici debbano essere compresi fra 1.5 e 2.5.
- Alcuni aspetti pratici di questo test vanno però ricordati.

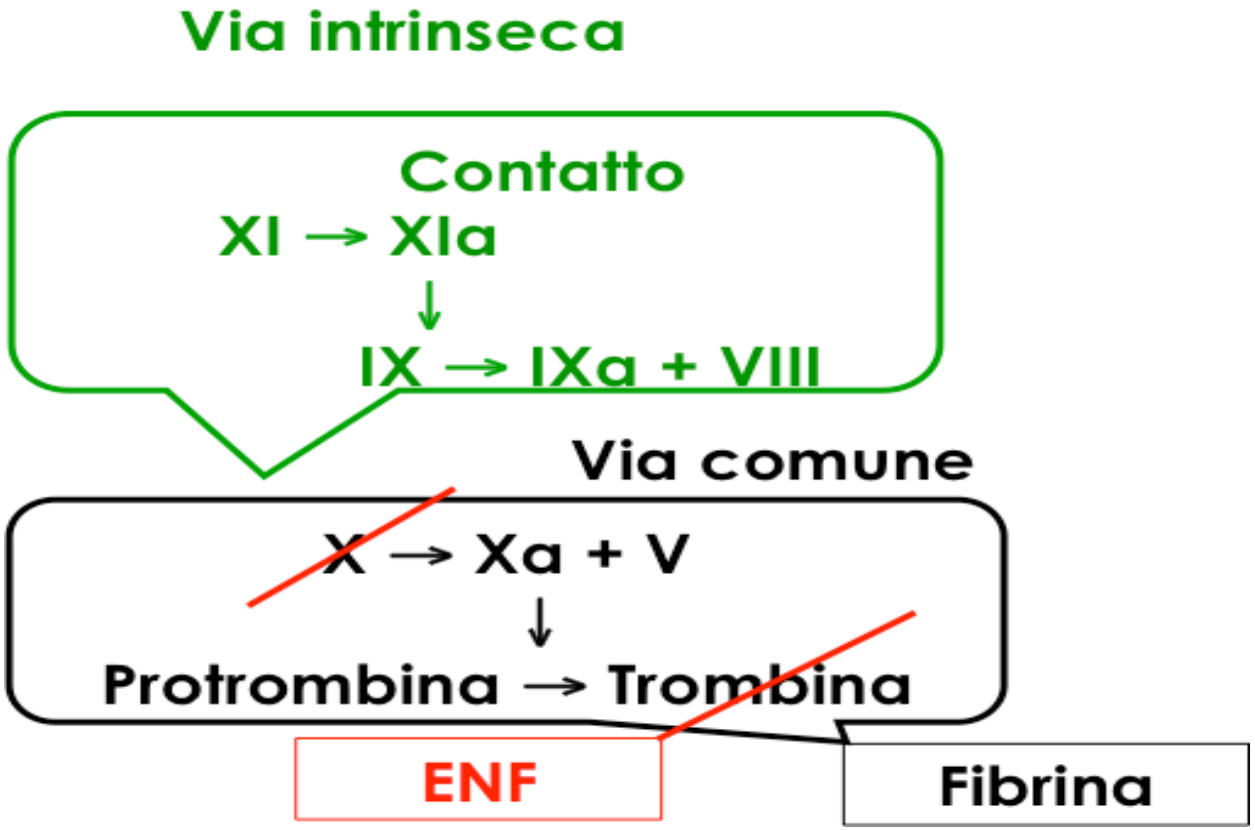
Che cosa vede l'APTT?

- Il primo è che in presenza di concentrazioni elevate di ENF non si modifica solo il valore dell'APTT, ma anche quello del PT, in quanto anche quest'ultimo test valuta la via comune (fattore II e X) che sono inibiti dall' ENF. Non deve quindi stupire che ad un APTT ratio di 3 o più corrispondano valori di INR>1.5 anche se il paziente non ha ancora iniziato nessun trattamento anticoagulnate orale: è semplicemente efeftto dell'attività anticoagulante dell'ENF.
- Un secondo aspetto rilevante è la tempistica del prelievo rispetto alla somministrazione di ENF, che è ovviamente ininfluente se si parla di somministrazione continua per via endovenosa, ma che diventa fondamentale per la somministrazione sottocute dell'eparina calcica. In questo caso è indispensabile valutare l'APTT dopo circa 3-4 ore dalla somministrazione, in modo da potere cogliere il picco di attività del farmaco. Questo assume particolare importanza quando si vuol monitorare l'ENF per evitare fenomeni di accumulo, come nei pazienti con insufficienza renale.

Che cosa vede l'APTT?

- L'ultima considerazione pratica su questo test riguarda le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM), che di norma non lo alterano neppure a dosaggi terapeutici. Un eventuale allungamento dell'APTT in corso di terapia con EBPM deve indurre a rivalutare la funzionalità renale, in quanto l'EBPM potrebbe essersi eccessivamente accumulata (e quindi riuscire a muovere anche l'APTT) a causa di un peggioramento della capacità renale di eliminare il farmaco.

Via intrinseca e via comune



Riproduce in vitro la via intrinseca e comune

Risente di eparina non frazionata

NON risente di EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

L'eparina non frazionata é morta?

L' ENF per via endovenosa è un farmaco in pratica di esclusivo uso ospedaliero. Sul territorio si usa solo (e raramente) l'ENF calcica sc, soprattutto nei paz con insufficienza reale → ricordare che in questi pazienti si può accumulare anche ENF!

Dosaggi profilattici di ENF calcica:

- 0.2 ml (5000 UI) x 3 volte al dì

Dosaggi terapeutici di ENF calcica:

- 0.5 ml (12.500 UI) x 2 volte al dì con monitoraggi dell'APTT dopo 3-4 ore dalla somministrazione

L'eparina non frazionata é morta?

- L'unico impiego dell'ENF nella medicina del territorio riguarda l'uso della forma calcica somministrata per via s.c. a dosi terapeutiche o profilattiche (e raramente) terapeutiche.
- L'ENF calcica viene usata per lo più nei pazienti con Insufficienza Renale, nei quali correttamente si teme l'accumulo delle EBPM, soprattutto a dosi terapeutiche. Va però ricordato che anche le ENF sono eliminate per via renale, e pertanto anche l'eparina calcia si può accumulare in presenza di una funzione renale compromessa. Quello che la rende effettivamente preferibile non è quindi la mancanza di accumulo, ma la possibilità di evidenziarlo con un test facilmente disponibile come l'APTT, che tuttavia va eseguito a una distanza di tempo bene definita (3-4 ore) dall'ultima somministrazione del farmaco, in modo da valutarne il picco di concentrazione.

Meccanismo d'azione delle eparine a basso peso molecolare (EBPM)

- Da diversi anni le Eparine a basso peso molecolare (EBPM) hanno sostituito nella grande maggioranza degli impieghi clinici l'ENF. Le EBPM sono molecole eterogenee, ricavate per depolimerizzazione dell'ENF con metodiche diverse; la caratteristica comune a tutte le EBPM è di avere meno di 13 unità saccaridiche oltre alle 5 fondamentali che costituiscono il sito di legame per l'Antitrombina, e quindi di fatto la parte attiva della molecola.

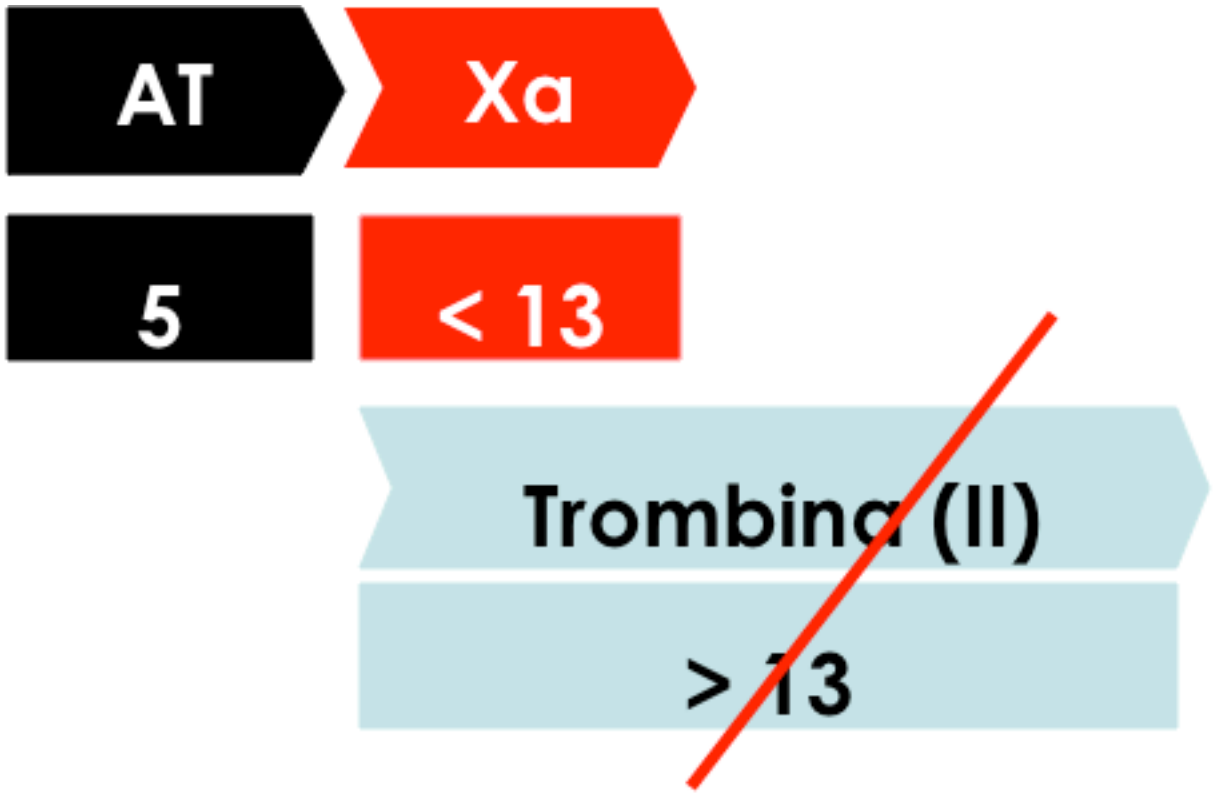
Meccanismo d'azione delle eparine a basso peso molecolare (EBPM)

- Come primo effetto di minor lunghezza della molecola le EBPM legano poco o nulla il fattore II, mentre mantengono al capacità di legare il fattore X. Questa differenza rispetto all'ENF inizialmente si era ritenuto potesse permettere di scindere l'attività anticoagulante, e quindi il rischio emorragico, dall'efficacia antitrombotica.
- In realtà questo dato non è stato confermato dai trial clinici, che hanno mostrato come le EBPM a dosi terapeutiche piene, e quindi del tutto scoagulanti, hanno un rischio emorragico non molto diverso dalla terapia dicumarolica. Questo elemento va tenuto presente per evitare di cadere nel facile errore di ritenere che le EBPM non facciano "mai"sanguinare, e che quindi possano esser usate senza particolari avvertenze proprio in quei pazienti che, per copatologie, si ritengono non esser buoni candidati al warfarin.

Meccanismo d'azione delle eparine a basso peso molecolare (EBPM)

- Come vedremo meglio più avanti, avere una normale funzionalità renale è di importanza capitale per potere smaltire questi farmaci, e occorre quindi prestare grande attenzione a questo elemento in corso di terapia con EBPM.

Meccanismo d'azione delle eparine a basso peso molecolare (EBPM)



Unità saccaridiche della molecola di eparina

Molecola più piccola = minor legame a …

Il fatto di avere una molecola più piccola, anche se non ha dato tutti i vantaggi attesi in termini di riduzione del rischio emorragico, ha però comportato un notevole miglioramento del profilo farmacologico del farmaco, permettendo soprattutto di darlo a dosi fisse in base peso (in terapie) ed addirittura fisse senza nessun aggiustamento posologico alle dosi profilattiche, rivoluzionando di fatto le prime fasi della terapia della trombosi venosa profonda, che non richiedendo più complicati aggiustamenti della tp. eparinica endovenosa in base ai valori dell'APTT ha potuto essere effettuata anche a domicilio.

- Trombina → minor effetto emorragico (??)
- Proteine → effetto anticoagulante più prevedibile → non monitoraggio
- Macrofagi → emivita più lunga
- Piastrine → meno HIT
- Osteoblasti → meno osteoporosi

In realtà…

- Il reale vantaggio clinico delle EBPM rispetto a ENF dipende dalla maggiore biodisponibilità e dalla migliore farmacocinetica, non da un minor potenziale emorragico
- Le diverse EBPM hanno caratteristiche farmacocinetiche ed effetto anticoagulante diversi, per cui anche le posologie possono essere diverse

Posologie per l'uso profilattico e terapeutico delle principali EBPM registrate in Italia

Principi attivi	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica	Chirurgia Generale: 2.500 UI sc 1-2 ore prima dell'intervento poi 2.500 UI/die per 5 gg Chirurgia Ortopedica: 2.500 - 5.000 UI sc 1-2 ore prima dell'intervento poi 5.000 U.I/die per 5-7 gg oppure 2.500 UI sc da 4 a 8 ore dopo l'intervento, poi 5.000 UI i gg successivi	Chirurgia Generale: 2.000 UI sc 2 ore prima dell'intervento poi 2.000 UI/die per 5 gg Chirurgia Ortopedica: 4.000 UI sc 12 ore prima dell'intervento poi 4.000 UI/die per 7 – 10 gg	Chirurgia Generale: 2.850 UI sc 2 – 4 ore prima dell'intervento poi 2.850 UI/die s.c. per almeno 7 gg Chirurgia Ortopedica: 38 UI/Kg sc 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento poi 38 UI/Kg/die fino al 3° gg postoperatorio dal 4° gg 57 UI/Kg/die. La durata del trattamento è di almeno 10 gg	Chirurgia Generale: 3.200 UI sc 2 ore prima dell'intervento poi 3.200 UI/die per almeno 7 gg. Chirurgia Ortopedica e nei pz ad alto rischio: 4.250 UI sc 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento poi 4.250 UI/die per almeno 10 gg	Chirurgia generale: 1.750 UI sc 2-4 ore prima dell'intervento poi 1.750 UI/die s.c. per 7 – 10 gg o per tutto il periodo a rischio. Chirurgia Ortopedica e nei pz ad alto rischio: 4.200 UI sc fino a 12 ore prima dell'intervento poi 4.200 UI/die sc per almeno 10 gg o per tutto il periodo a rischio.	Chirurgia generale: 2.500 UI sc 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, ripetendo 2.500 UI /die per 7 –10 gg. Chirurgia Ortopedica: 3.500 UI sc 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, ripetendo 3.500 UI/die per 7-10 gg dopo l'intervento
Trattamento delle TVP	200 UI/Kg/die sc o 100 UI/Kg x 2 die sc nei pz alto rischio emorragico per almeno 5 gg	100UI/Kg ogni 12 ore per 10 gg	92,7 UI/Kg ogni 12 ore per 10 gg o 171 UI/Kg/die per 10 gg	6.400 UI x2/die sc per almeno 7 – 10 gg. Questa terapia può essere preceduta da 3-5 gg di terapia con 12.800 UI per via ev lenta	175 UI/ Kg da ripartirsi in 2 iniezioni sc nelle 24 ore per 5 – 10 gg	115 UI/Kg/die sc per 7± 2 giorni (in presenza o in assenza di EP)

Posologie per l'uso profilattico e terapeutico delle principali EBPM registrate in Italia

Come detto, si tratta di molecole simili ma non identiche fra di loro, ed è quindi logico che anche i dosaggi differiscano fra le diverse EBPM. E' quindi indispensabile utilizzare questi farmaci, come del resto qualunque altro farmaco, alle dosi e con le modalità registrate per ogni specifica molecola, evitando generalizzazioni pericolose. E' anche necessario che il Medico sia consapevole che non tutte le indicazioni sono presenti in tutte le schede tecniche: ad esempio, solo enoxaparina riporta in scheda tecnica l'indicazione al suo impiego per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP, ovvero solo Nadroparina ha l'indicazione all' utilizzo nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KORANA > 3) [con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo] (Allegato n.1 della L.648/96).

Oltre a ciò, è opportuno che il Medico utilizzi di preferenza le molecole per le quali sono disponibili le più solide evidenze di efficacia e sicurezza.

EBPM

Si somministrano a dosi fisse, stabilite in base al peso del paziente. In genere non è necessario il monitoraggio fatta eccezione per alcuni sottogruppi:

- Insufficienza renale
- Obesità
- Sottopeso
- Bambini
- Gravidanza
- Anziani ad alto rischio emorragico

EBPM

- Come avevamo visto nella Diapositiva n 5, le EBPM per la loro maggiore biodisponibilità rispetto all'ENF si possono utilizzare a dosi fisse, stabilite in base al peso del paziente, e non richiedono di norma monitoraggio.
- In alcune categorie, tuttavia, nelle quali l'effettiva biodisponibilità può essere diversa da quella attesa, potrebbe essere utile valutare l'effettiva attività anticoagulante presente in circolo.

MONITORAGGIO EBPM (I)
come e quando effettuare il controllo di laboratorio

- Dosaggio anti-Xa (metodo cromogenico)
  - Profilassi v.rif. 0.2-0.4 UI anti-Xa /ml
  - Terapia v. rif. da 0.6 a 1.5 UI anti-Xa /ml

  NB valori diversi da quelli dell'eparina non frazionata!
- Prelievo per attività anti-Xa alla 3°-4° h dalla somministrazione
- Emocromo, prima di iniziare il trattamento, poi dopo 5-7 e 10-15 giorni di trattamento con EBPM

MONITORAGGIO EBPM (I)
come e quando effettuare il controllo di laboratorio

- In questo caso non è possibile utilizzare come test l'APTT, che risente molto dei livelli di fattore II che come abbiamo visto è poco o nulla inibito dalle EBPM, a differenza della ENF, ma occorre utilizzare un test specifico che valuta l'attività anti- fattore X attivato con metodiche cromogeniche.
- Il prelievo va eseguito a 3-4 ore dalla somministrazione, in modo da potere valutare l'attività anticoagulante al picco d'azione del farmaco, ed occorre ricordare che nel monitoraggio della terapia con EBPM rientra anche un controllo dell''emocromo, al fine di escludere la rara ma gravissima complicanza della piastrinopenia da eparina, condizione che pone il paziente a potenziale rischio di vita non per emorragia ma per trombosi.

MONITORAGGIO EBPM (II)

- L'attività anti-Xa rappresenta la quota di eparina presente nel plasma ma non necessariamente ne riflette l'effetto antitrombotico o proemorragico.
- La comparabilità tra le varie metodiche anti-Xa disponibili in commercio è modesta.
- Dovrebbero esistere metodi specifici per le diverse EBPM e per l'attrezzatura utilizzata

SCC, Thromb Haemost 2002

MONITORAGGIO EBPM (II)

- In realtà il dosaggio dell'attività anti-Xa è poco diffuso nella pratica clinica, e disponibile in urgenza in pochissimi Ospedali, e questo non solo per problematiche di laboratorio, ma anche perché in realtà si tratta di un test il cui valore clinico rimane ancora da dimostrare, in quanto efficacia e sicurezza non correlano in modo lineare con i livelli osservati di attività anti-Xa.
- Si può quindi concludere che nella pratica clinica della Medicina del Territorio il monitoraggio delle EBPM con il test che valuta l'attività anti-Xa non è mai necessario, nè per dosi profilattiche nè per dosi terapeutiche del farmaco.

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.
Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

L'uso di EBPM a dosi profilattiche non ha comportato un aumento del rischio emorragico nei pazienti con funzionalità renale ridotta, indipendentemente dal livello di compromissione.

Livelli aumentati di attività anti-Xa sono stati osservati in pazienti in profilassi con enoxaparina a dosi profilattiche (2000 o 4000 UI una volta al dì), ma i livelli di attività anti-Xa erano comunque nei range di sicurezza e non è stata riportata una maggiore incidenza di emorragie.

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.
Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

- L'uso di EBPM a dosi TERAPEUTICHE si è visto essere associato ad aumento dell'attività anti-Xa e anche del rischio emorragico.
- Di conseguenza, in pazienti con severa insufficienza renale (CrCl < 30 ml/min) che richiedono terapia anticoagulante parenterale l'ENF con monitoraggio dell'APTT è preferibile rispetto alle EBPM.
- Qualora si decidesse di utilizzare comunque le EBPM, è raccomandabile diporre di un dosaggio dell'attività anti-Xa in modo da poter evitare accumuli del farmaco potenzialmente pericolosi.

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.
Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

- In a prospective cohort study of critically ill patients with a wide range of renal function, including some with acute renal failure who required hemodialysis, dalteparin bioaccumulation was not observed despite repeated dosing.
- In a more recent study, sc dalteparin (5,000 IU) was given daily to ICU patients who had an estimated CrCl<30 mL/min. There was no evidence of drug accumulation nor was the risk of bleeding increased.
- For patients with a CrCl<30 mL/min who require pharmacologic VTE prophylaxis, manufacturer of enoxaparin recommends that 30 mg once daily be used.

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.
Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

- Bisogna ricordare che le EBPM hanno una eliminazione prevalentemente renale, per cui la loro emivita è prolungata in caso di riduzione della funzionalità renale. La normale emivita delle EBPM è fra le 3 e le 6 ore, con un picco di attività a 3-5 ore.
- La clearance dell'enoxaparina, una delle EBPM più usate e sulla quale si hanno più dati, è effettivamente ridotta anche a dosi profilattiche per calori di Clearance della Creatinina (CrCL) < 30 mil/min, ma ciò nonostante non è stato segnalato un aumento del rischio emorragico derivante dall'uso di dosi profilattiche di enoxaparina anche in presenza di insufficienza renale.

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.
Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

Formula di Cockroft-Gault

$$CrCl = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso(kg)}}{\text{Creatinina (mg/dL)} \times 72} \quad (\times 0.85 \text{ se donna})$$

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

$$GFR\ [ml/min/1.73m^2] = 32{,}788\ (\text{serum creatinine}\ [\mu mol/l])^{-1.154} \cdot (\text{age [years]})^{-0.203} \cdot (0.742 \text{ if female}) \cdot (1.210 \text{ if African–American})$$

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.
Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

Le due formule che riportiamo a conclusione di questo paragrafo vogliono solo ricordare l'importanza del monitoraggio della funzione renale in corso di tutte le terapie, ma particolarmente di quelle anticoagulanti con farmaci ad eliminazione renale, come le EBPM ma anche i nuovi anticoagulanti orali. Una ridotta clearance di questi farmaci è di frequente riscontro nei soggetti anziani e con polipatologie concomitanti, spesso associata a fenomeni transitori e comuni, come momenti di disidratazione per febbre o per ridotto introito di liquidi, e si associa ad un rilevante aumento del rischio emorragico, con comlicanz eanche potenzialmente fatali.

E' quindi di enorme importanza rivalutare spesso la funzionalità renale in questi soggetti, specie nelle circostanze in cui è ragionevole attendersi variazoni improvvise di questo parametro.

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005

Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG

L'impiego delle Eparine nella pratica clinica

Lezione 5

La piastrinopenia da eparina

Diagnosi e trattamento

Trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT)

Effetto avverso all'eparina mediato da anticorpi. Può determinare complicanze tromboemboliche devastanti quali:

- embolia polmonare
- necrosi ischemiche degli arti con necessità di amputazione
- infarto del miocardio
- stroke

Patogenesi e clinica della HIT

- Le differenze nel rischio di HIT influenzano la frequenza indicata per il monitoraggio piastrinico in pazienti sottoposti a terapia eparinica
- La tendenza protrombotica nella HIT è causata da un'attivazione piastrinica immuno-mediata
- Le manifestazioni trombotiche includono sia trombosi venose che arteriose
- La frequenza della HIT tra i pazienti esposti all'eparina è più elevata con l'eparina non-frazionata (ENF) rispetto alle eparine a basso peso molecolare (EBPM) e nei pazienti chirurgici rispetto ai pazienti medici
- L'incidenza della HIT è molto bassa in gravidanza

Incidence of HIT According to Patient Population and Type of Heparin Exposure

Linkins L-A et al, Chest 2012; 141(2)(Suppl):e495S–e530S

Patient Population (Minimum of 4-d Exposure)	Incidence of HIT, %
Postoperative patients	
Heparin, prophylactic dose[3,4,14,25]	1-5
Heparin, therapeutic dose[26]	1-5
Heparin, flushes[a]	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose[14,25]	0.1-1
Cardiac surgery patients[14,27,28,29]	1-3
Medical	
Patients with cancer[24,30,31]	1
Heparin, prophylactic or therapeutic dose[24]	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose[26,30]	0.6
Intensive care patients[32]	0.4
Heparin, flushes[33]	< 0.1
Obstetrics patients[21,22,34,35]	< 0.1

Quando sospettare una HIT

- Quando la diminuzione del numero delle piastrine supera il 50% del valore basale (ottenuto prima dell'inizio del trattamento eparinico) durante i primi 5-10 giorni dopo l'inizio di un trattamento eparinico

e/o

- In caso di comparsa di complicanze trombotiche o di lesioni cutanee in sede di iniezione che si verifichino durante o subito dopo un trattamento eparinico

Dal sospetto diagnostico alla diagnosi

Il sospetto diagnostico puo essere meglio indirizzato seguendo uno score noto come "regola delle 4T" :

- Thrombocytopenia
- Timing (della riduzione del numero di piastrine)
- Thrombosis (o altre manifestazioni cliniche quali la necrosi cutanea in sede di iniezione, la reazione anafilattoide all'iniezione EV di eparina)
- oTher cause of thrombocytopenia (assenza di altre verosimili cause di piastrinopenia)

Per approfondimenti, vedi Warkentin TE et Al, J Thromb Haemost. 2010 ; 8 (7): 1483 – 1485

The 4Ts Assessment Point System for Patients With Suspected HIT

Category	2 Points	1 Point	0 Points
Thrombocytopenia	> 50% fall or nadir of 20–100 × 10^9 cells/L	30–50% fall or nadir of 10–19 × 10^9 cells/L	< 30% fall or nadir < 10 × 10^9 cells/L
Timing of platelet count fall	Days 5–10 or ≤ 1 d if heparin exposure within past 30 d	Beyond day 10 or unclear (but fits with HIT) or ≤ 1 d if heparin exposure within past 30–100 d	No recent heparin use
Thrombosis or other sequelae	Proven thrombosis, skin necrosis, or, after heparin bolus, acute systemic reaction	Progressive, recurrent, or silent thrombosis; erythematous skin lesions	None
Other cause for thrombocytopenia	None evident	Possible	Definite

Points assigned in each of four categories are totaled, and the pretest probability of HIT determined by the total points is as follows: **high**, 6 to 8 points; **intermediate**, 4 to 5 points; and **low**, 0 to 3 points.

Timing della HIT

- Le piastrine nella HIT usualmente incominciano a ridursi tra il 5° e il 10° giorno dopo l'inizio dell'eparina
- Tuttavia, in circa un quarto dei casi la conta piastrinica manifesta una brusca discesa all'inizio della terapia eparinica (pazienti che hanno avuto recente esposizione all'eparina ed hanno anticorpi per HIT circolanti, con rapida risposta anamnestica)
- Esistono casi più rari in cui la trombocitopenia inizia a manifestarsi alcuni giorni (fino a 3 settimane) dopo il termine del trattamento eparinico

Diagnosi di laboratorio

Si basa su:

- test antigenici che individuano la presenza di anticorpi per la HIT (sufficientemente sensibili e di più facile e rapida disponibilità)
- test funzionali che evidenziano un'attivazione delle piastrine (causata dagli anticorpi della HIT) in presenza di eparina (più specifici, ma di rara disponibilità in urgenza)

Limiti del laboratorio e decisioni cliniche

In molti pazienti, in attesa dei risultati del laboratorio (che potrebbero comunque non dare una certezza diagnostica) è necessario agire in base al sospetto clinico più o meno elevato

Principi di trattamento della HIT

- La somministrazione di eparina va sospesa non appena vi sia un elevato sospetto di HIT
- La terapia anticoagulante deve proseguire con farmaci anticoagulanti parenterali che non cross-reagiscano con gli anticorpi della HIT

Farmaci disponibili per la terapia della HIT

- Argatroban
- Bivalirudina
- (Lepirudina): storicamente importante, in passato ampiamente utilizzata in questa indicazione. Recentemente ne è cessata la produzione e non è più disponibile
- Fondaparinux
- Cumarinici
- "Nuovi" farmaci anticoagulanti

Solo Argatroban è attualmente registrato in Italia per la terapia della HIT. L'uso di anticoagulanti non-eparinici diversi da argatroban nella terapia della HIT conclamata va pertanto considerato off-label in Italia. Vedi successiva diapositiva per ulteriori dettagli.

Farmaci usati nella terapia della HIT

Kelton JG et al, N Engl J Med 2013;368:737-44

Agent	Clearance	Half-Life	Antidote	Dosing Regimen	Monitoring
Argatroban	Hepatobiliary	40–50 min	No	Intravenous infusion of 2.0 μg per kilogram of body weight per minute (no bolus); decrease initial infusion to 0.5–1.2 μg per kilogram per minute in patients with liver disease or critical illness or after cardiac surgery	Adjust dose to maintain activated partial-thromboplastin time at 1.5–3.0 times baseline value (maximum 10 μg per kilogram per minute)
Desirudin	Renal	2–3 hr	No	Fixed subcutaneous dose of 15 or 30 mg every 12 hr (most appropriate dose for treatment if heparin-induced thrombocytopenia has not been determined)	None required
Bivalirudin	Enzymatic and renal	25 min	No	Dose not established; 0.15–2.0 mg per kilogram per hour (no bolus) has been suggested	Adjust dose to maintain activated partial-thromboplastin time at 1.5–2.5 times baseline value
Danaparoid	Renal	24 hr	No	Intravenous bolus (1500 U if patient <60 kg; 2250 U if 60 to <75 kg; 3000 U if 75 to 90 kg; 3750 U if >90 kg) followed by intravenous infusion of 400 U per hour for 4 hr, 300 U per hour for 4 hr, then 150–200 U per hour	Adjust to anti-Xa activity of 0.5–0.8 U per milliliter (with use of danaparoid standard curve)
Fondaparinux	Renal	17–20 hr	No	5.0 mg subcutaneously once daily for patients <50 kg; 7.5 mg for 50–100 kg; 10.0 mg for >100 kg	None required

Farmaci usati nella terapia della HIT

Kelton JG et al, N Engl J Med 2013;368:737-44.

- Argatroban: registrato in Italia per la terapia della HIT con nome commerciale in Novastan;
- Desirudin: farmaco non registrato in Italia
- Bivalirudin: farmaco registrato in Italia, ma non con indicazione terapia della HIT, con nome commerciale Angiox
- Danaparoid: farmaco non registrato in Italia
- Fondaparinux: farmaco registrato in Italia, ma non con indicazione al trattamento della HIT, con nome commerciale Arixtra

Esperienza clinica nella terapia della HIT con farmaci diversi da argatroban

- Nei pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo , la maggior parte delle esperienze cliniche è stata ottenuta con bivalirudina
- Nella profilassi e nel trattamento del TEV, e nel trattamento delle sindromi coronariche acute la maggior parte delle esperienze riportate in letteratura è con fondaparinux

Cumarinici nella HIT

A causa dell'elevato rischio di gangrena venosa dovrebbe essere evitato l'uso degli antagonisti della vitamina K (AVK), almeno fino a quando, con l'utilizzo di un anticoagulante parenterale non-eparinico, si sia ottenuto un ritorno del numero delle piastrine a valori normali

"Nuovi" farmaci anticoagulanti nella HIT

- Per loro struttura, i "nuovi" anticoagulanti orali diretti (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, ed altri in via di sperimentazione) non dovrebbero interferire con i meccanismi della HIT
- Tuttavia, al momento non vi è alcuna prova e/o esperienza clinica di tale impiego
- Pertanto il loro uso nella HIT è al momento da sconsigliare, oltre a risultare off-label

HIT, complicanze emorragiche e trasfusioni piastriniche

- Il sanguinamento è un'evenienza rara nell'ambito della HIT
- Le trasfusioni piastriniche non sono indicate per la prevenzione delle complicanze emorragiche in pazienti con HIT in fase acuta
- E'possibile che le trasfusioni piastriniche contribuiscano ad aumentare il rischio di eventi tromboembolici
- Si suggerisce di somministrare concentrati piastrinici solo in caso di grave trombocitopenia associata a emorragia, o all'esecuzione di manovre invasive ad alto rischio emorragico

Monitoraggio delle piastrine per una diagnosi precoce di HIT: raccomandazioni

- In pazienti trattati con eparina con un rischio di HIT > 1% si suggerisce monitoraggio delle piastrine ogni 2-3 giorni dal giorno 4 al giorno 14 (o fino all'interruzione della terapia con eparina, se questa e più precoce)
- In pazienti trattati con eparina nei quali il clinico stimi che esista un rischio di HIT < 1%, si suggerisce di non monitorare il numero delle piastrine

Un recente studio (Craik ID & Cobb AG, Br J Haematol. 2013 Feb 14. doi: 10.1111/bjh.12242) dimostra ad esempio che non vi è alcuna necessità di monitoraggio routinario delle piastrine nel paziente ortopedico in profilassi con EBPM. In pratica (vedi diapositiva 4) l'uso delle EBPM non comporta quasi mai la necessità di monitoraggio routinario delle piastrine.

HIT e trombosi (HITT)

Si raccomanda di utilizzare un farmaco anticoagulante non-eparinico (prima scelta, argatroban), rispetto a proseguire la terapia con ENF o EBPM o iniziare/continuare terapia con AVK

Cumarinici nel sospetto di HIT

- Si raccomanda di non iniziare terapia con AVK fino a quando il numero delle piastrine non sia ritornato a buoni livelli (> 150.000)
- Si raccomanda che gli AVK vengano iniziati a basse dosi (< 5 mg/die di warfarin)

In pazienti con HIT confermata, si raccomanda che la terapia con AVK venga embricata per almeno 5 giorni con un anticoagulante non-eparinico e fino al raggiungimento dell'INR terapeutico

Gestione della HIT in assenza di trombosi

- La gestione ottimale rimane da definire
- Molti dei pazienti con HIT hanno una trombosi venosa clinicamente asintomatica o sono a rischio di sviluppare una trombosi venosa nei giorni successivi
- Si suggerisce comunque l'uso di argatroban o di altri anticoagulanti non-eparinici rispetto alla prosecuzione di ENF o EBPM o all'inizio/prosecuzione di AVK

HIT nel paziente cardiochirurgico

- In pazienti con HIT acuta (trombocitopenia, anticorpi per HIT positivi) o subacuta (piastrine normalizzate, ma anticorpi per la HIT ancora positivi) che richiedano cardiochirurgia urgente, si suggerisce l'uso di bivalirudina rispetto ad altri anticoagulanti non-eparinici e rispetto all'associazione eparina antiaggreganti
- In pazienti che richiedano interventi coronarici percutanei, si suggerisce l'uso di bivalirudina o argatroban

Pazienti con pregressa storia di HIT

- Quando sia dimostrata l'assenza di anticorpi per HIT, nei pazienti che richiedano cardiochirurgia, si suggerisce l'uso di eparina (solo per breve tempo) rispetto ad anticoagulanti non-eparinici
- Quando gli anticorpi per HIT siano ancora presenti e sia richiesta cardiochirurgia, si suggerisce l'uso di anticoagulanti non-eparinici

Trombosi in pazienti con storia di HIT

In pazienti con pregressa storia di HIT che manifestino una trombosi (non correlata alla HIT) e abbiano normale funzione renale, si suggerisce l'uso di fondaparinux a dose terapeutica fino al passaggio alla terapia con AVK

In collaborazione con

F.C.S.A.

www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE **(FCSA)**

Metis

METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005