



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



www.fcsa.it

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



METIS
Società 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 accettata dal paziente e dal medico.

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



A Study, Year (Reference)

Relative Risk Reduction
(95% CI)

RRR 64%
(95% CI 49-74)

Adjusted-dose warfarin compared
with placebo or control

AFASAK I, 1989 (2); 1990 (3)

SPAF I, 1991 (5)

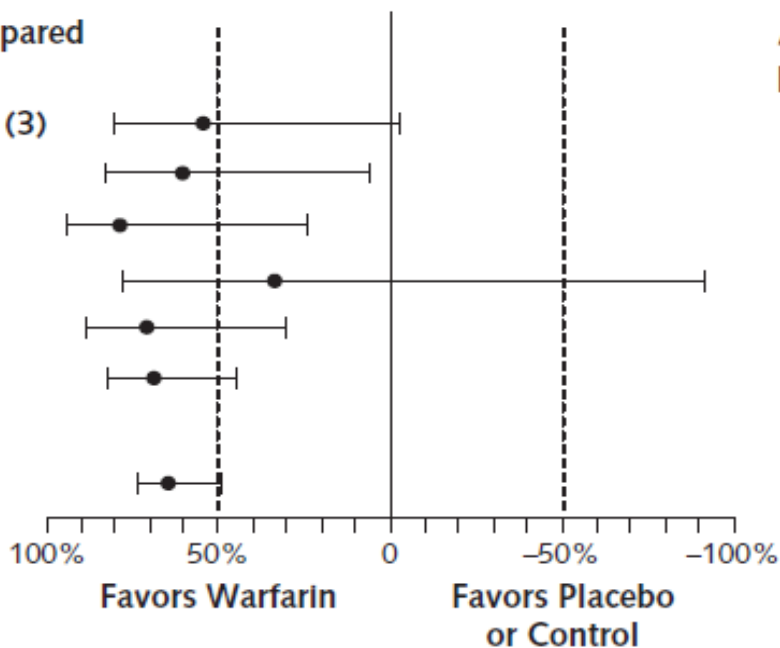
BAATAF, 1990 (4)

CAFA, 1991 (6)

SPINAF, 1992 (7)

EAFT, 1993 (8)

All trials ($n = 6$)



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

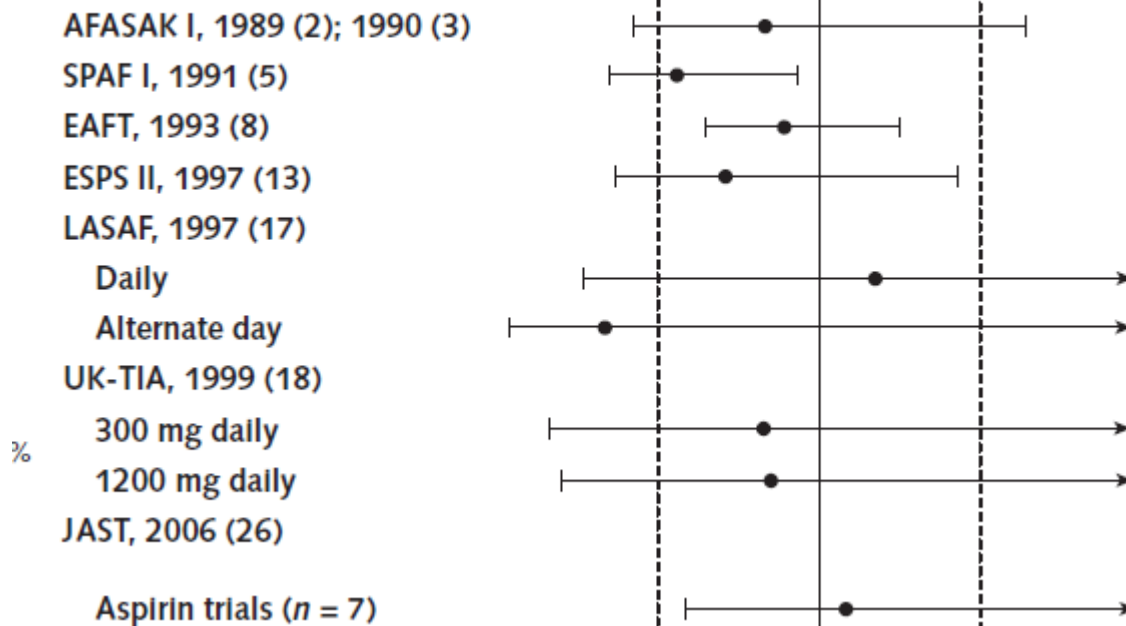
Metanalisi di 6 trials, 2900 pazienti con Fibrillazione Atriale: La terapia anticoagulante orale con farmaci anti Vitamina K è molto efficace nella prevenzione dello stroke

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 antiaggreganti piastrinici in 4876 pazienti con Fibrillazione Atriale



Antiplatelet agents compared with placebo or control



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

Ciò non vale per l'aspirina

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

Il trattamento con aspirina invece dimostra una efficacia molto 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

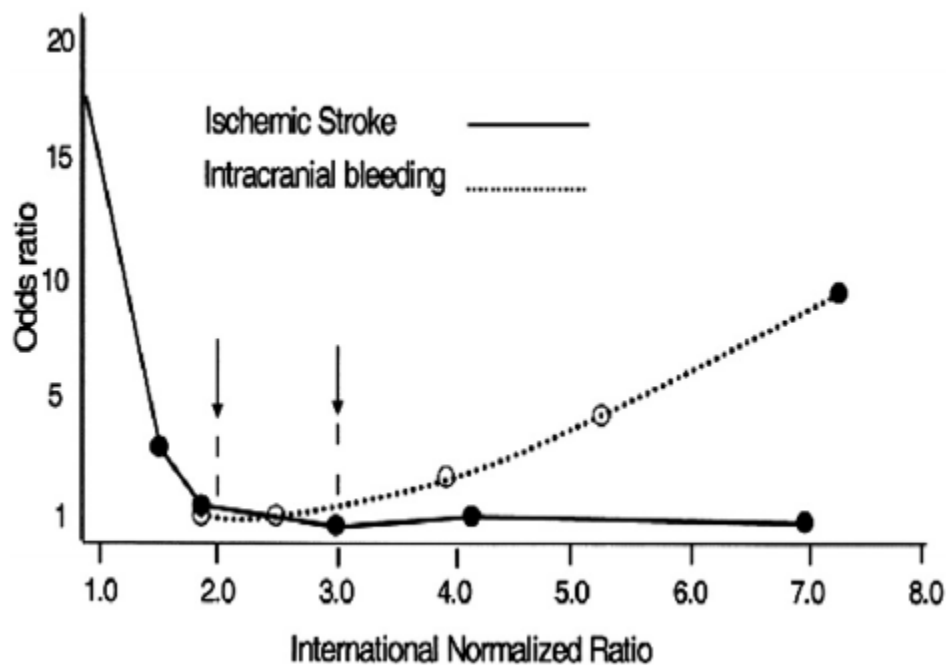
RR=relative risk. *Type of stroke was determined by the endpoint committee on the basis of brain imaging or post-mortem findings. If neither of these was available, the stroke was classified as unknown. †The three other intracranial haemorrhages were subdural; two of these were fatal (one in each treatment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

Table 3: Nature of primary events

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 con warfarin è piuttosto stretto

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

Nei pazienti trattati 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 incidenza di stroke ischemico e al più basso rischio emorragico. Per valori di $PT-INR < 2.0$ il rischio di stroke cresce 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 Framingham 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.

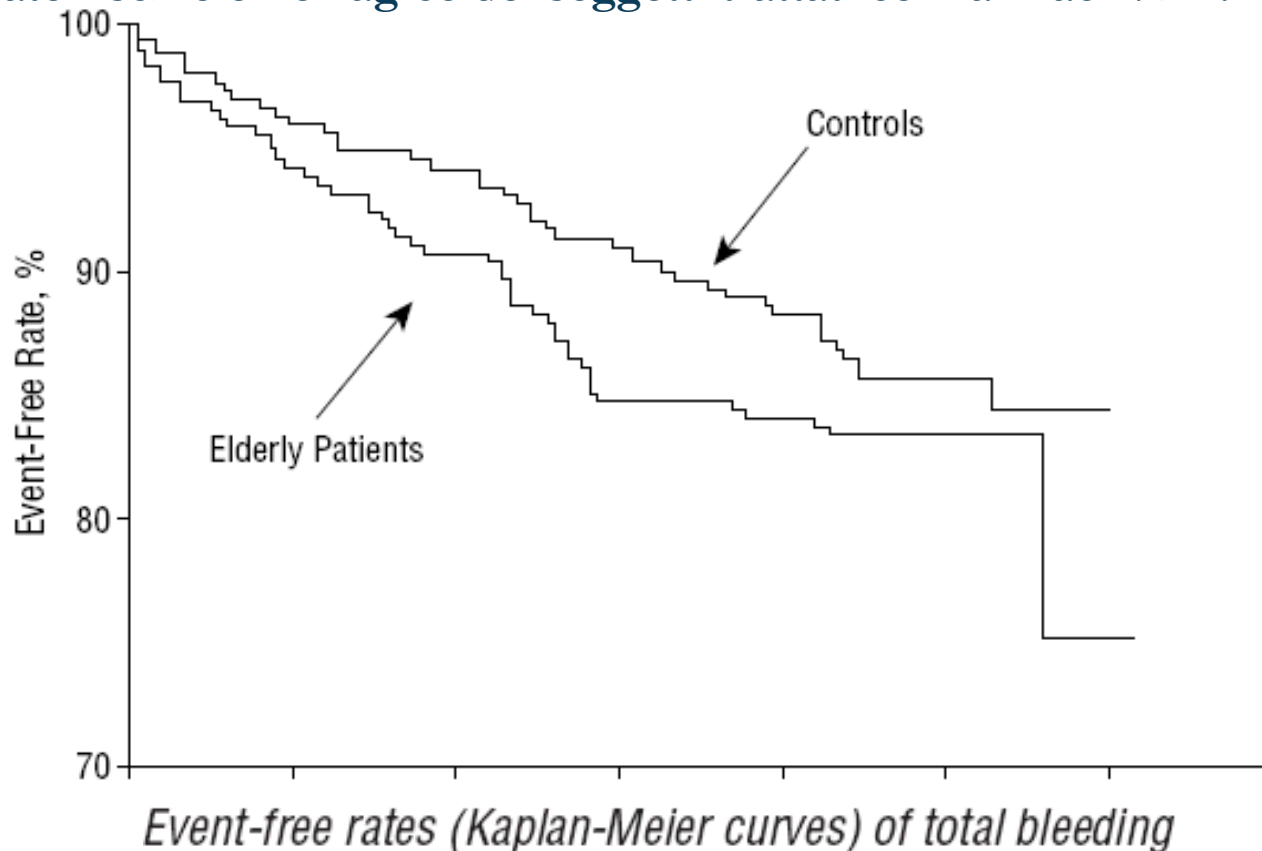
Fattori di rischio per stroke nel paziente con FA

■ ETÀ

Il rischio di stroke nei pazienti con FA cresce progressivamente con il crescere dell'età. Tuttavia, per rendere più agevole la decisione del clinico, sono state 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 percentuale 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.



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 dimostrano 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, Yuchiaio 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:

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

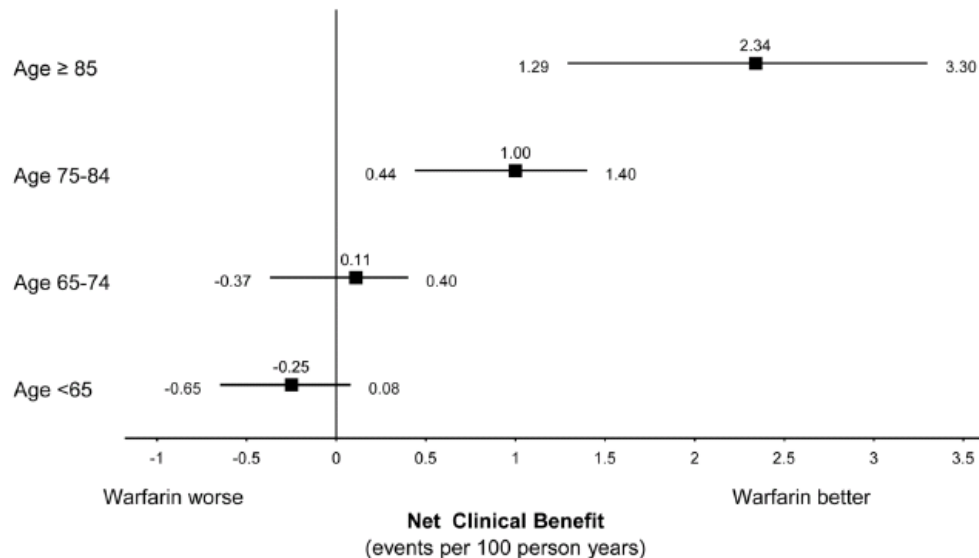
Allo scopo di valutare complessivamente vantaggi e svantaggi del trattamento anticoagulante, è stato proposto un indicatore definito con 'beneficio clinico netto'. Come indicato in diapositiva, questo è definito come il tasso di eventi tromboembolici per anno meno il tasso di emorragie intracraniche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

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.

- 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 clinica 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 confermato 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	1.0 (Reference)
65–74	2.97 (2.54–3.48)
≥75	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)	1.14 (1.06–1.23)
• Myocardial infarction	1.09 (1.03–1.15)
• Previous CABG	1.19 (1.06–1.33)
• Peripheral artery disease	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	1.00 (0.92–1.09)
Thyrotoxicosis	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

CHADS₂ 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

CHA₂DS₂VASc 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 modello di stratificazione del rischio, basato su 5 items ad ognuno dei quali viene attribuito 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.

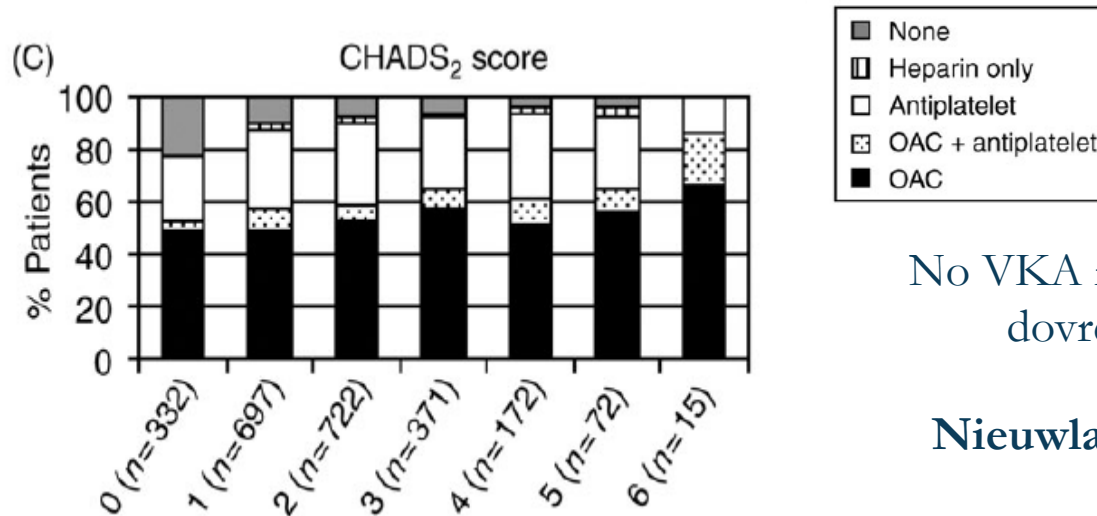
Table 7 CHADS₂ score and stroke rate

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 CHA₂DS₂-VASc score

CHA ₂ DS 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

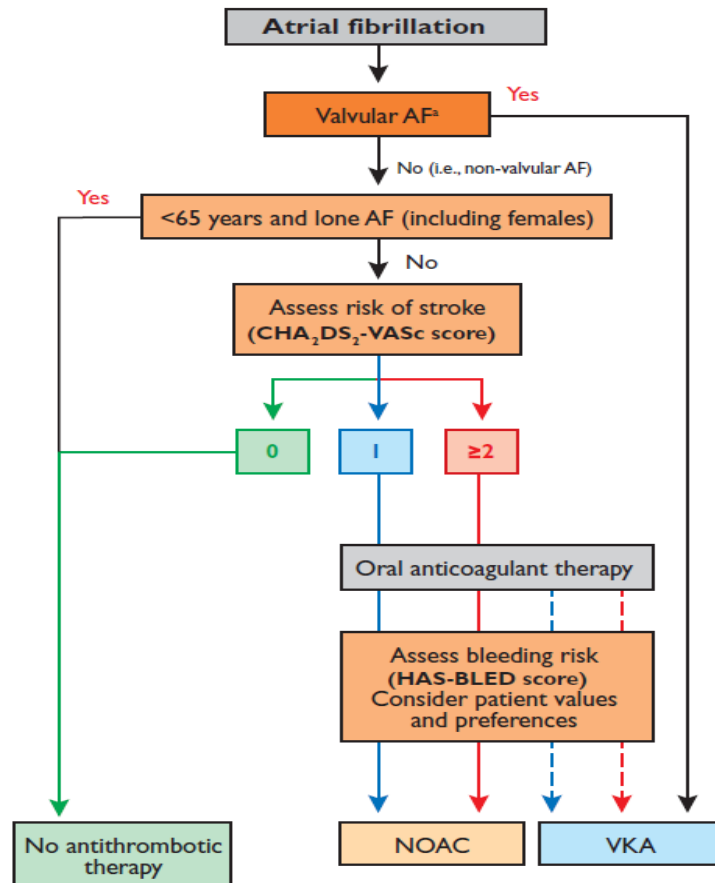
High risk = ≥ 3

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'insufficienza 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 favorevoli 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 strategie preventive del sanguinamento.

Choice of antithrombotic therapy



La diapositiva riporta le Linee guida della Società Europea di Cardiologia. I pazienti con $CHA_2DS_2V_{asc}=0$ 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 insufficiente 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.

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 calcolata utilizzando il valore della creatininemia value mediante la formula di Cockcroft-Gault:
$$[(140 - \text{age}) \times \text{peso corporeo in Kg} / 72 \times \text{creatininemia mg/dl}] \times (0.85, \text{ se si tratta di un soggetto di sesso femminile})$$

Prescrizione NOAC

Valutazione di laboratorio iniziale II

- In caso di clearance della creatinina < 30 ml/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 >50 ml/min

Età < 75 anni

Peso corporeo >50 Kg

Dabigatran 110mg x2

CHADS2 score ≥ 1 E UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:

Creatinina clearance $> 30 <50$ ml/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 $>50\text{ml/min}$

Età < 75 anni

Peso corporeo > 50 Kg

Rivaroxaban (Xarelto) 15 mg 1cp al dì

CHADS2 score ≥ 1 E UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:

Creatinina clearance $> 30 <50\text{ml/min}$

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 $>50\text{ml}/\text{min}$

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 $> 30 <50\text{ml}/\text{min}$

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

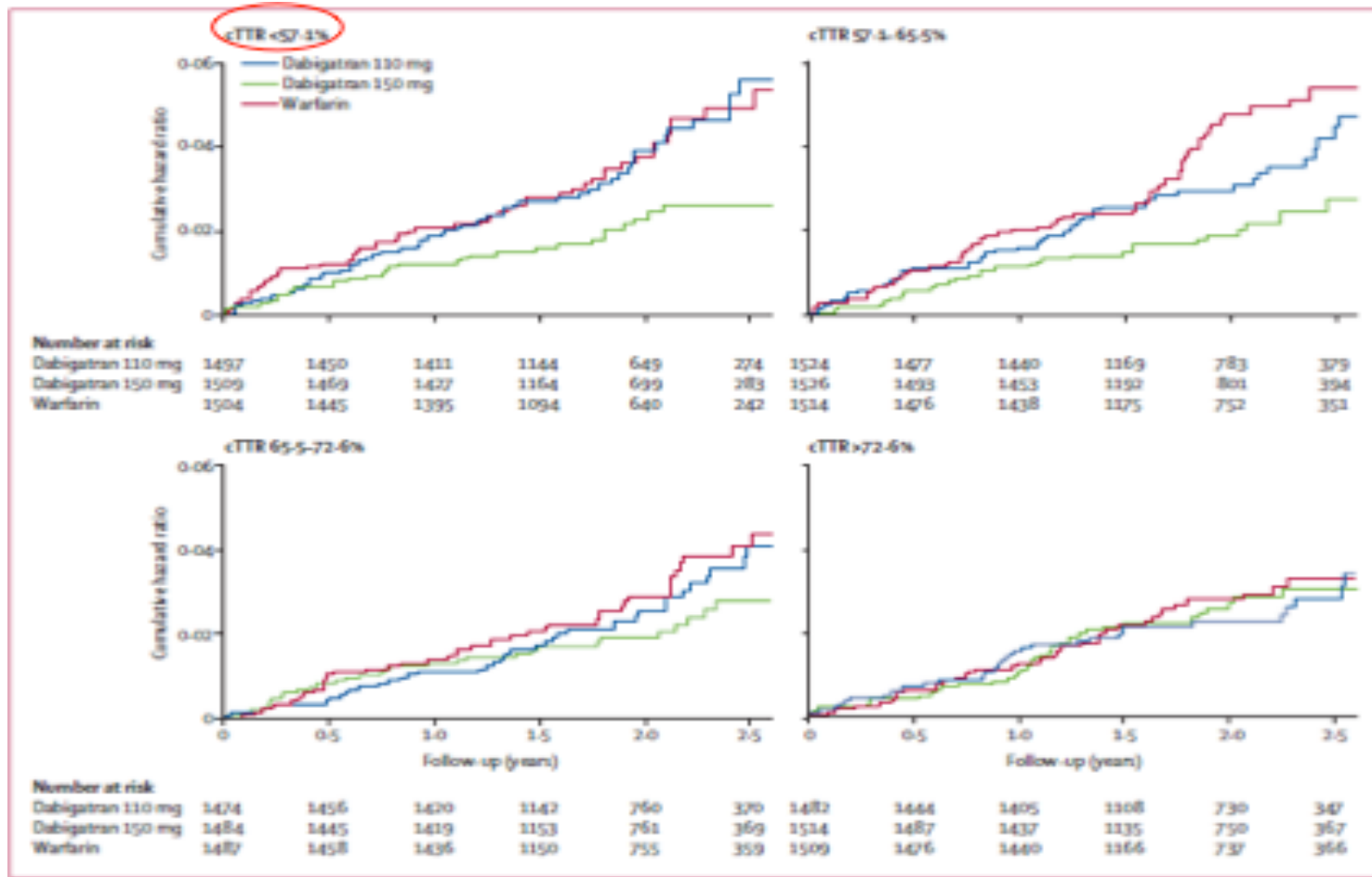


Figure 2: Time to primary outcome in each quartile of centre's mean time in therapeutic range
cTTR=centre's mean time in therapeutic range.

Quando il TTR cioè la qualità 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

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 $>80\text{ml/min}$
- 1-2gg prima se clearance creatinina $>50 - <80\text{ml/min}$
- 2-3gg prima se clearance creatinina $>50 - <80\text{ml/min}$

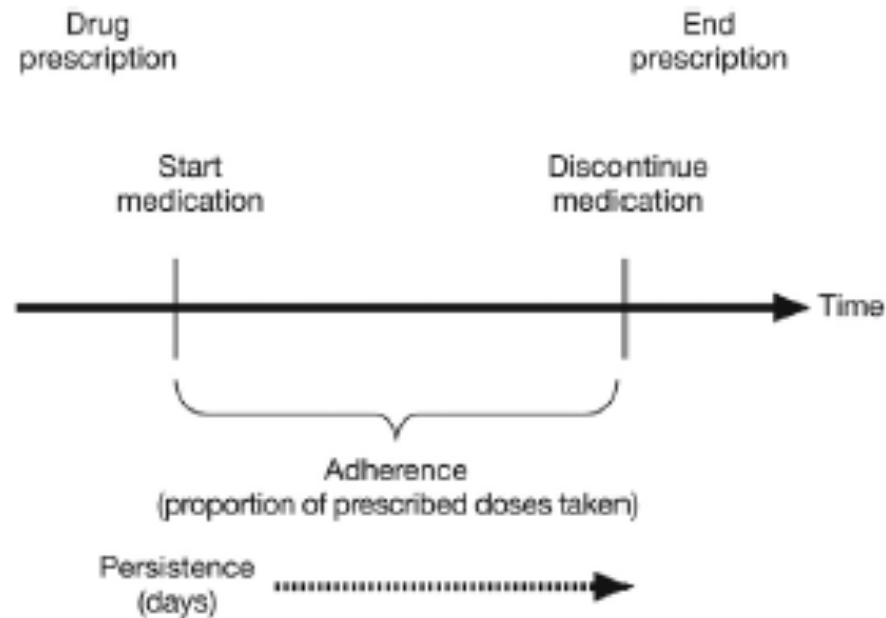
*La sospensione va prolungata in caso di elevato rischio emorragico o chirurgia maggiore (secondo test di laboratorio: d'TT)

Sospendere rivaroxaban**:

- Il giorno prima se clearance creatinina $>50\text{ml/min}$
- Due giorni prima se clearance creatinina $>30 - <50\text{ml/min}$

** 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%

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



www.fcsa.it

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

Acura di: Armando Tripodi



METIS
Società 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



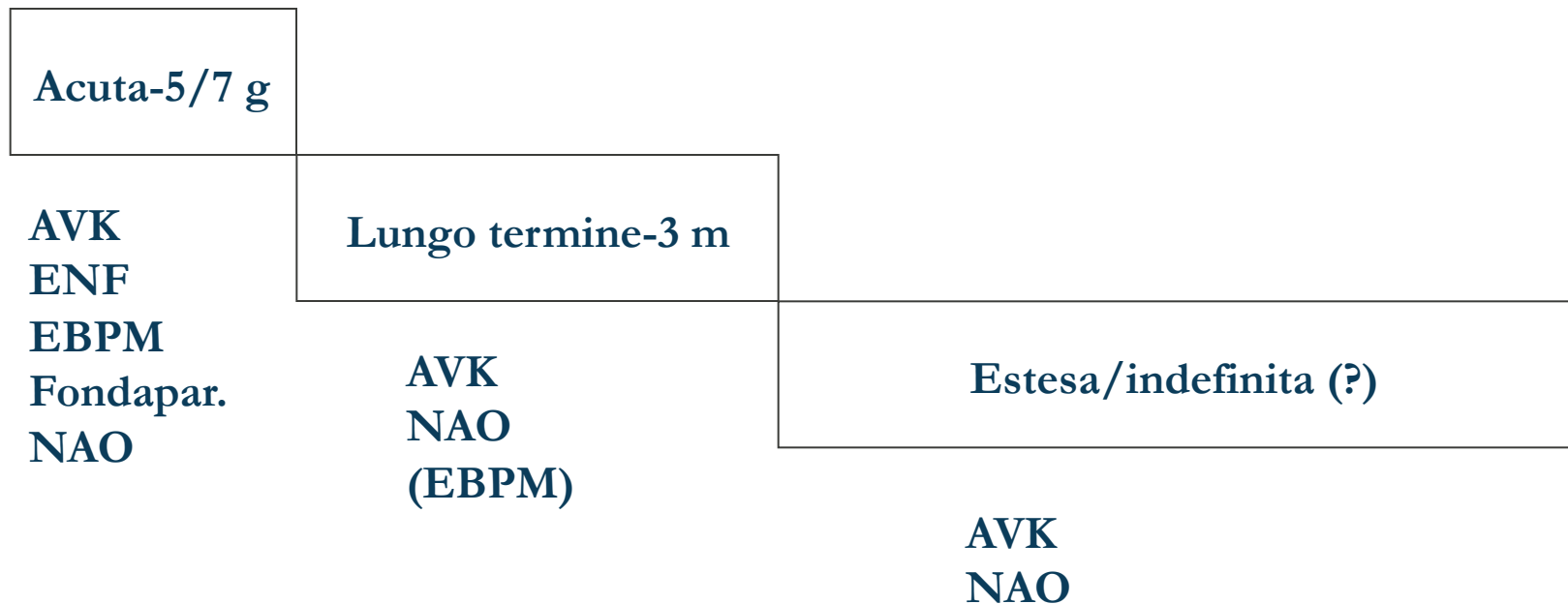
Lezione 2

Le protesi Valvolari Cardiache

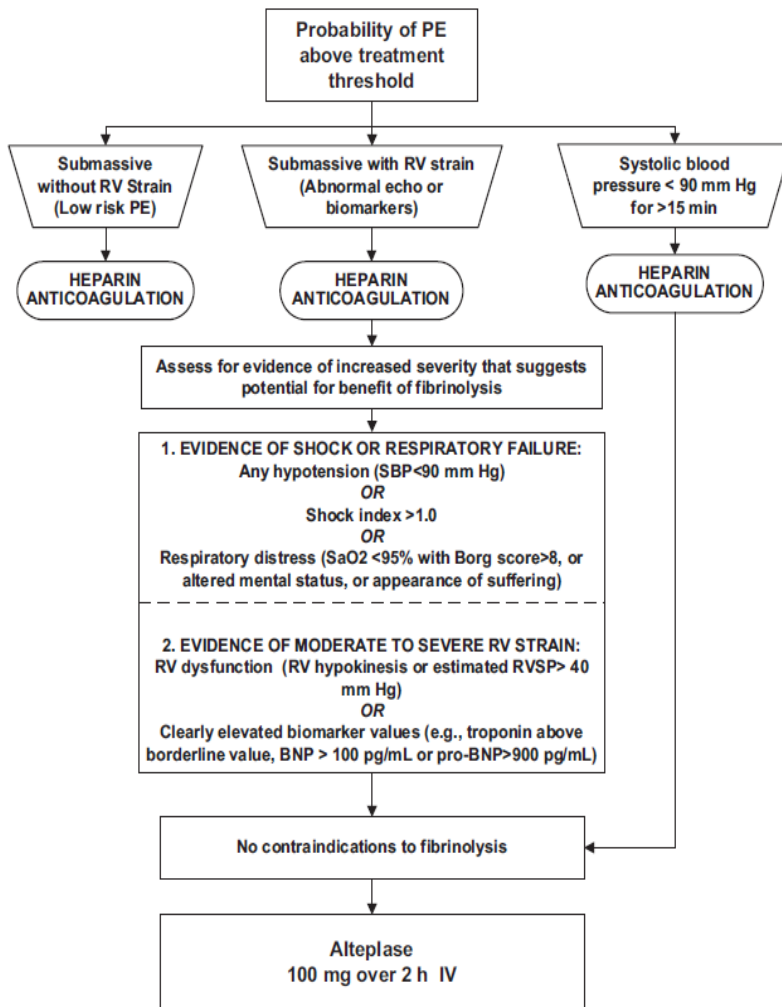
Fasi della terapia AC di TVP ed EP (se emodinamica vedi oltre)

- 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 iniziale 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 shock o grave ipotensione

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:
 - Insuff. Renale (< 30ml clearance 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

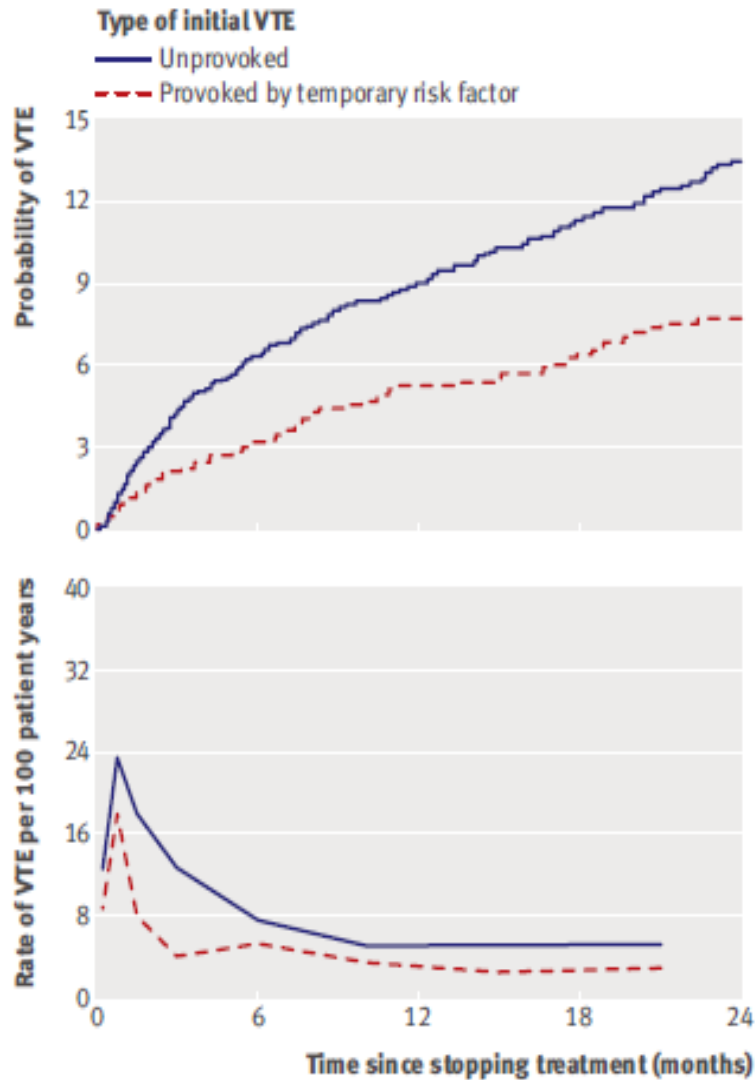
Le recidive aumentano il:

- 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

Conclusion

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 (cl 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

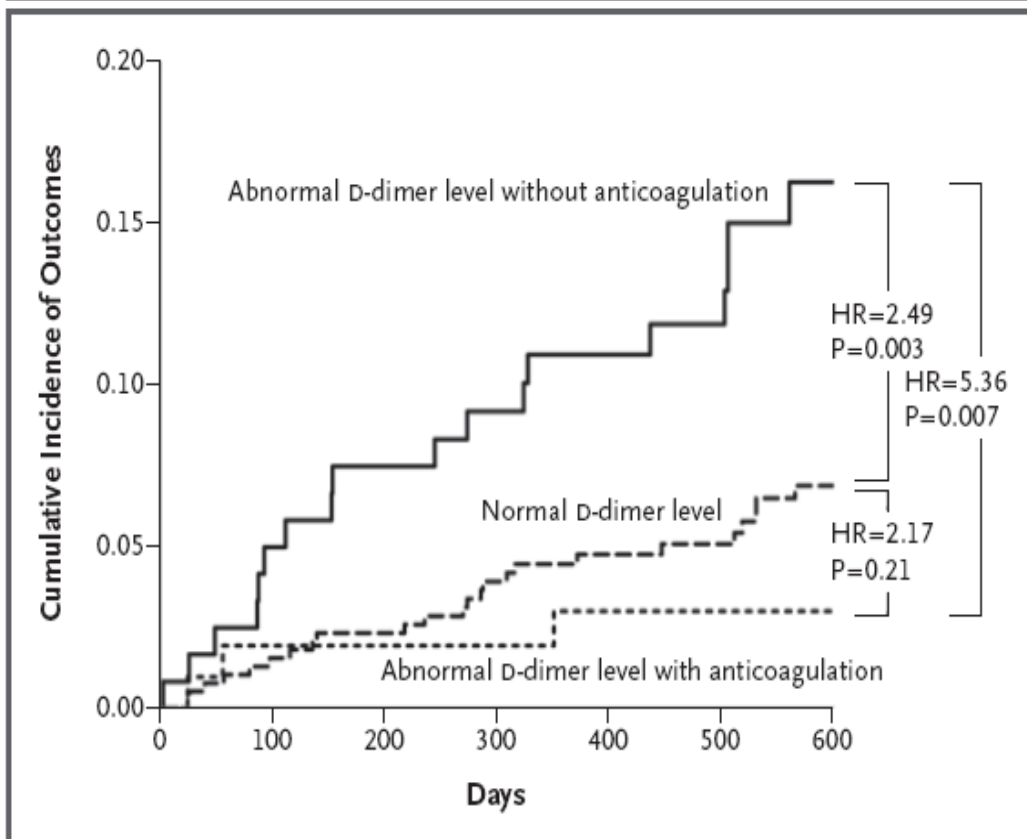


Figure 2. Cumulative Incidence of and Hazard Ratios (HRs) for Main Outcomes.

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.

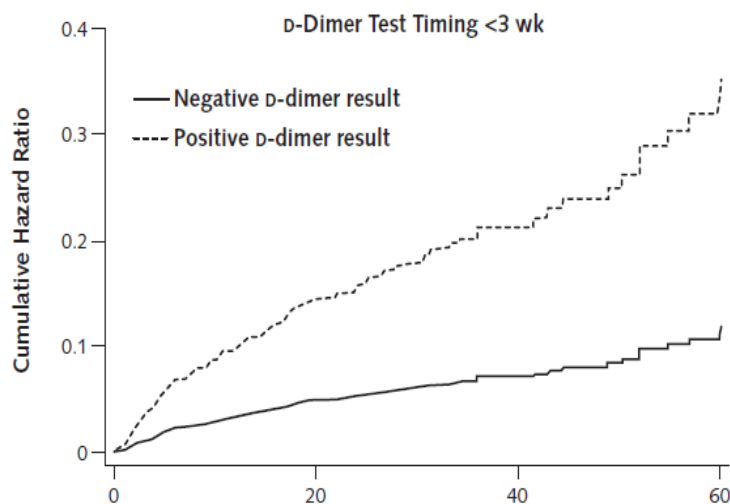
(Palareti et al., Prolong study, NEJM 2006;335:1780-9)

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

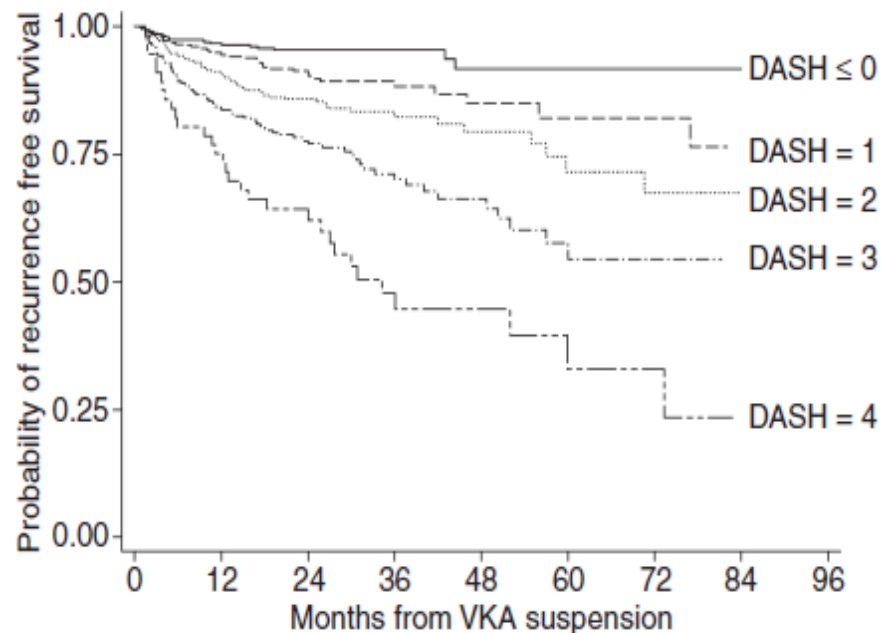
- DASH score = points
- D-dimero alterato dopo aver sospeso l'anticoagulazione: 2
- Età < 50 anni: 1
- Sesso maschile: 1
- TEV associato a terapia ormonale (nelle donne): -2

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



www.fcsa.it

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



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 emidisco sono 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.

9

Inoltre, tra le protesi meccaniche, quelle 'a palla' (da tempo non più utilizzate) presentano un rischio molto elevato, mentre quelle a monodisco o a emidischino sono 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 adeguatamente 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 dimostrato che un range terapeutico meno intenso si associava ad una protezione analoga con una netta riduzione del rischio emorragico.

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 nonostante 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 antifibrinolitici 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 valore 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



www.fcsa.it

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



METIS
Società 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 emorragico.
- 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



www.fcsa.it

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

A cura di: **Dott.ssa Daniela Poli**



METIS
Società 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 epatiche

- Insufficienza grave
- Biopsia recente

Malattie gastrointestinali

- Malattie infiammatorie croniche
- Ulcera peptica attiva
- Varici esofagee

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 costo/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

- Iperensione 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 Cockcroft-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 coronarica 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 rivascularizzazione 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 una valutazione clinica globale, che deve essere condotta al momento di iniziare un trattamento anticoagulante. Queste considerazioni presentano una particolare rilevanza quando ci si trova di fronte 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 di fronte a pazienti molto anziani e fragili.

In collaborazione con



www.fcsa.it

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

A cura di: **Dott.ssa Daniela Poli**



METIS
Società 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