



Terapia NAO

Documento di indirizzo per la gestione del
paziente con fibrillazione atriale non
valvolare da avviare alla terapia con i nuovi
anticoagulanti orali

Direzione centrale salute integrazione
socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia

Terapia NAO

Documento di indirizzo per la gestione del paziente con fibrillazione atriale non valvolare da avviare alla terapia con i nuovi anticoagulanti orali

strumenti – gennaio 2014

Società scientifiche: A.N.M.C.O. (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri)
F.A.D.O.I. (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti)
S.I.M.E.U. (Società Italiana Medicina d'Emergenza – Urgenza)
S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale)
S.I.S.E.T. (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e Trombosi)
A.I.A.C. (Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmiologia)
S.I.F.O. (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera)

Direzione centrale salute integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia

Sommario

La terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO)	5
Premessa epidemiologica	5
Terapia standard.....	7
Nuovi anticoagulanti orali	9
Studi clinici.....	12
Indicazioni autorizzate, registro AIFA, piano terapeutico e follow up	19
Criteri di eleggibilità al trattamento	22
Raccomandazioni per la terapia con i NAO in FVG	23
Schemi terapeutici – Criteri di scelta del dosaggio in gruppi particolari di pazienti	28
Percorso organizzativo al trattamento NAO ed indicazioni per i MMG.....	29
Bibliografia.....	40
La gestione delle complicanze emorragiche nel paziente anticoagulato	43
Emorragie maggiori.....	43
Emorragie minori	44
Trattamento delle emorragie maggiori	44
Interventi chirurgici urgenti	52
Sovradosaggio di DICUMAROLICI in assenza di emorragia	54
Sospetto sovradosaggio di NAO in assenza di emorragia	54
Ripristino della profilassi tromboembolica.....	55
Bibliografia.....	56
Appendice	57

La terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO)

Gruppo di lavoro: Claudio FRESCO, Andrea DI LENARDA, Dorianò BATTIGELLI, Paola ROSSI, Francesca TOSOLINI.

Gruppo di condivisione:

Rappresentanza delle Società Scientifiche (A.N.M.C.O.; F.A.D.O.I.; S.I.M.E.U.; S.I.M.G.; S.I.S.E.T.; A.I.A.C.; S.I.F.O.), delle Direzioni Sanitarie delle Aziende Sanitarie e dei Distretti.

Premessa epidemiologica

La fibrillazione atriale (FA) è la più diffusa forma di aritmia cardiaca, l'85-90% dei casi è caratterizzato dalla forma Non Valvolare, mentre solo una piccola percentuale di pazienti presenta una FA collegata ad una malattia valvolare (in genere valvulopatia mitralica).

La fibrillazione atriale ha un ruolo importante e riconosciuto quale fattore di rischio di morbosità e mortalità. Infatti, il rischio di sviluppare un evento tromboembolico aumenta del 4,5% l'anno in chi ne soffre rispetto a chi non ha tale patologia. La probabilità di morte è di 1,5 volte superiore nell'uomo e di 1,9 volte nella donna rispetto a chi non ne è colpito [1] [2] [3]. Negli ultimi decenni, i fattori di rischio cardiaci più importanti per la fibrillazione atriale sono stati l'ipertensione, le patologie coronariche, le valvulopatie e l'insufficienza cardiaca congestizia. Tra i fattori di rischio non cardiaci più rilevanti si riconosce il progressivo invecchiamento e l'elevata aspettativa di vita alla nascita della popolazione [4].

La complicanza più temuta della FA è rappresentata dall'ictus ischemico di natura cardioembolica: da una recente revisione sistematica dei risultati pubblicati in letteratura sulla fibrillazione atriale [5] è emerso che i soggetti affetti da questa patologia, di età compresa tra gli 80 e gli 89 anni, hanno un rischio di sviluppare un ictus 4,5 volte superiore a quelli che non hanno la fibrillazione atriale [5]. Questo rischio è ulteriormente aumentato nei pazienti

con ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete mellito e cardiopatia ischemica e/o vasculopatia.

Le stime sulla popolazione dei paesi occidentali indicano una prevalenza che per la fibrillazione atriale si attesta intorno all'1-2% dei soggetti. Si tratta di una condizione estremamente rara in età giovanile, mentre colpisce il 5% degli ultrasessantacinquenni, superando in alcuni studi il 15% nella popolazione degli ultra ottantacinquenni [4, 6]. Una recente revisione sistematica della letteratura [5] ha dimostrato che la prevalenza media di fibrillazione atriale è del 2,8% nella popolazione generale, sale al 3,3% nei maschi e si attesta al 2,4% nelle femmine (valori aggiustati per età). Inoltre, si osserva un costante aumento della prevalenza determinata principalmente dal progressivo invecchiamento della popolazione [5].

Dai dati di letteratura [1], inoltre, si evince che l'incidenza della fibrillazione atriale cresce con l'invecchiamento, con un'incidenza annuale ogni 1000 abitanti di circa 3,1 casi negli uomini e 1,9 casi nelle donne di età compresa tra i 55 e i 64 anni, aumentando fino a 38,0 e 31,4 casi rispettivamente negli uomini e nelle donne di età compresa tra 85 e 94 anni.

Da una recente stima riferita alla popolazione del Friuli Venezia Giulia è emerso che complessivamente nel periodo dal 01/07/2010 al 30/06/2011 la prevalenza di fibrillazione atriale stimata risulta pari al 2,1% nella popolazione generale del FVG (2,3% nei maschi e 2,0% nelle femmine).

Per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA nella pratica clinica corrente vengono impiegati antiaggreganti o anticoagulanti orali anti-vitamina K (AVK). Dai dati di letteratura [7] emerge che la terapia antiaggregante conferisce però una protezione inferiore agli AVK, in termini di riduzione del rischio di ictus (22% vs 64%) e pertanto al momento lo standard terapeutico è rappresentato dagli AVK.

Da un'analisi sull'esposizione agli anticoagulanti orali indipendentemente dalla patologia, della popolazione generale del Friuli Venezia Giulia, si evidenzia che il

2,25% della popolazione residente, ha ricevuto almeno una prescrizione di anticoagulanti orali nel periodo 01/07/2010-30/06/2011.

Inoltre, è stata indagata la popolazione dei ricoverati per FA per valutare il trattamento farmacologico post- ricovero. Tale analisi ha evidenziato che su 8.557 pazienti ricoverati per FA in dodici mesi (diagnosi principale o secondaria), si contano 3.399 casi prevalenti in trattamento con anticoagulanti orali, pari a 39,7% dei soggetti prevalenti di fibrillazione atriale; di questi 1.791 sono maschi (44,4%) e 1.608 femmine (35,6%). I valori di ottenuti trovano riscontro nei dati presenti in letteratura.

Terapia standard

L'indicazione alla TAO va valutata in base alla stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico del singolo paziente, facendo riferimento alle scale di rischio (CHADS₂, il CHA₂-DS₂-VASc e HAS-BLED risk score) descritte in Appendice.

Pertanto, la decisione di porre in trattamento anticoagulante o meno un paziente (e con quale farmaco), risulta da un bilancio fra rischio tromboembolico e rischio emorragico.

Controindicazioni alla TAO

Absolute: gravidanza (primi 3 mesi e ultime 6 settimane), recente emorragia (1 mese), grave insufficienza epatica.

Relative: non compliance, alcolismo grave.

Da oltre cinquant'anni la terapia anticoagulante classica, basata sull'utilizzo dei farmaci antagonisti della Vit K (warfarin ed acenocumarolo), è considerata il trattamento standard per la prevenzione del rischio tromboembolico nel paziente con Fibrillazione atriale non valvolare. La sua efficacia clinica è ampiamente provata, come sono ben note le limitazioni e gli svantaggi ad essa connessi.

Le principali criticità che li caratterizzano sono:

- lento inizio dell'azione terapeutica;
- imprevedibilità della risposta individuale dovuta non solo a varianti genomiche degli enzimi metabolizzanti del sistema P450, soprattutto di CYP2C9, ma anche a diversi fattori tra i quali l'età, il body mass index (BMI), l'assunzione di vitamina K attraverso la dieta, la concomitante terapia farmacologica, i disordini della tiroide e della funzionalità epatica;
- stretto indice terapeutico che richiede continui aggiustamenti posologici da parte di personale competente e un monitoraggio dei valori di INR;
- rischio emorragico non trascurabile, specie di emorragia intracranica;
- interazioni con altri farmaci ed alcuni alimenti (es. verdure a foglia larga).

I dati di letteratura indicano che una condizione importante per ottenere i migliori risultati dalla terapia anticoagulante con AVK sia una buona gestione della stessa; più elevata è la percentuale del tempo in cui il paziente è in range terapeutico (INR tra 2 e 3), maggiori saranno le probabilità di successo del trattamento. Si considera che il miglior indice della qualità del trattamento anticoagulante sia il Time in Therapeutic Range (Tempo terapeutico in range - TTR), calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura [8]. Recenti studi hanno dimostrato che l'efficacia clinica degli AVK per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA è ottimale per valori di TTR >70% e accettabile per valori di TTR fra 61 e 70% [9]. Inoltre, è stato osservato che i pazienti con TTR < 60% presentano una maggiore mortalità annuale (4,2% vs 1,7%), più emorragie maggiori (3,9% vs 1,6%) e più ictus ed embolie periferiche (2,1% vs 1,1%) rispetto ai pazienti con TTR > 70% [10]. Infine è noto come un aumento del 10% del tempo al di fuori del range terapeutico comporti un aumento della mortalità pari al 29%, di ictus del 12% e una maggiore frequenza di ospedalizzazione [11].

Accanto allo stretto indice terapeutico, che richiede un regolare monitoraggio della terapia, un secondo aspetto problematico del trattamento con AVK è il rischio emorragico, in particolare di emorragie intracraniche (EIC). Le

complicanze emorragiche sono temute particolarmente nei soggetti anziani. Dati recenti pubblicati dalla FCSA (Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle terapie antitrombotiche) sulla qualità terapeutica della terapia anticoagulante orale in pazienti ultraottantenni seguiti dai centri specialistici hanno mostrato un'elevata efficacia e sicurezza del trattamento con warfarin [12]. Relativamente alle complicanze emorragiche della terapia con AVK (si veda al riguardo anche il capitolo specifico) si evidenzia che esiste la possibilità di antagonizzare efficacemente l'effetto anticoagulante di tali farmaci secondo quanto riportato da diverse Linee Guida internazionali.

Nuovi anticoagulanti orali

Al fine di ovviare agli inconvenienti degli AVK, la ricerca si è rivolta verso lo sviluppo di farmaci orali con caratteristiche di sicurezza almeno sovrapponibili e con un meccanismo d'azione che ne renda più semplice la gestione del dosaggio e ne riduca le interazioni farmacologiche.

Al momento attuale, sono registrati alcuni nuovi anticoagulanti orali (NAO) utilizzabili per la prevenzione dell'ictus ischemico in corso di FA che agiscono come inibitori diretti del fattore II (Dabigatran) o del fattore X (Rivaroxaban e Apixaban). In generale tutti i NAO presentano la comune caratteristica di essere inibitori diretti di fattori coinvolti nella cascata della coagulazione, di essere caratterizzati da una breve emivita (tra 8 e 15 ore) ed un rapido assorbimento (C_{max} 2-4 ore). Inoltre, tutti i NAO possiedono un profilo farmacodinamico prevedibile e costante, che non richiede un routinario monitoraggio della coagulazione. Adeguamenti del dosaggio vanno invece valutati in presenza di un certo grado di disfunzione renale, nei pazienti anziani fragili (> 80 anni, sottopeso, con elevato rischio emorragico) e nel caso di interazioni farmacologiche.

Dabigatran

Dabigatran è un potente inibitore diretto reversibile della trombina, sia nella sua forma libera che legata alla fibrina, inibisce l'attività della trombina, ma anche la sua generazione. Si somministra per via orale, come pro-farmaco (dabigatran etexilato), quindi viene rapidamente assorbito e convertito nella forma attiva. Il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 1,5-3 ore, presenta un'emivita di 12-17 ore. Viene eliminato per l'80% per via renale e per il 20% per via epatica. Non viene metabolizzato dal citocromo P450, pertanto presenta scarse interazioni farmacologiche ed alimentari. Le interazioni sono limitate ai farmaci induttori della glicoproteina P come la rifampicina o inibitori come la chinidina, l'amiodarone, il verapamil. La somministrazione concomitante può determinare sia la riduzione dell'assorbimento intestinale che l'aumento dei livelli plasmatici di dabigatran.

Rivaroxaban

Rivaroxaban è un inibitore diretto del fattore Xa. E' una molecola non peptidica, con buona biodisponibilità orale (66-100%), presenta rapido inizio d'azione, possiede un'emivita di 7-11 ore, con un picco plasmatico dopo 3 ore circa. Viene metabolizzato in parte a livello epatico in processi CYP3A4 dipendenti e in parte escreto immodificato con le urine. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con il cibo. E' utile ricordare però che, mentre per le compresse da 10 mg non vi è nessuna influenza sull'assorbimento da parte del cibo, per le dosi da 15 e 20 mg l'assunzione a digiuno o con il cibo, può incrementare l'assorbimento passando dal 66 al 100% rispettivamente. Presenta alcune interazioni farmacologiche, in particolare con farmaci induttori della glicoproteina P come la rifampicina o inibitori come la chinidina e con i farmaci inibitori del CYP3A4 come verapamil e ciclosporina o induttori come carbamazepina e fenitoina.

Apixaban

Apixaban è un inibitore orale diretto del fattore Xa, rapidamente assorbito, con un'emivita di 12 ore, e picco plasmatico intorno alle 3-4 ore. Viene metabolizzato

in parte a livello epatico in processi CYP3A4 dipendenti e per il 25% viene escreto a livello renale. L'assunzione con il cibo non influisce sull'AUC o la Cmax di apixaban, che può quindi essere assunto indipendentemente da questo. Come avviene per rivaroxaban anche apixaban presenta alcune interazioni farmacologiche, in particolare con farmaci induttori della glicoproteina P come la rifampicina o inibitori come la chinidina e con i farmaci inibitori del CYP3A4 come verapamil e ciclosporina o induttori come carbamazepina e fenitoina.

Studi clinici

Vari studi clinici randomizzati di ampie dimensioni e di qualità metodologica, nonché varie metanalisi [13-14] hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei NAO rispetto al warfarin, candidandoli a diventare un trattamento vantaggioso per una quota di pazienti con FA non valvolare.

Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi RE-LY (dabigatran) [15], ROCKET-AF (rivaroxaban) [16] e ARISTOTLE (apixaban) [17] condotti rispetto al warfarin si evince che i tre nuovi farmaci possono rappresentare un'alternativa al warfarin per il trattamento di pazienti con FA non valvolare ad aumentato rischio di ictus. La sintesi dei principali risultati di efficacia e sicurezza è riportata in Tabella 1.

Tabella 1 Risultati di efficacia e sicurezza degli studi citati negli European public assessment reports (EPAR) dei NAO

<i>Outcome</i>	<i>RE-LY</i>	<i>ROCKET-AF</i>	<i>ARISTOTLE</i>
Ictus ischemico o emorragico + trombo embolia sistemica (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 1,11 ($p<0,001$)	Rivaroxaban: 2,12 ($p=ns$)	Apixaban: 1,27 ($p=0,01$)
	Dabigatran 110 mg; 1,54 ($p=ns$)		
	Warfarin: 1,71	Warfarin: 2,42	Warfarin: 1,60
Sanguinamento maggiore (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 3,32 ($p=ns$)	Rivaroxaban: 3,6 ($p=ns$)	Apixaban: 2,13 ($p<0,001$)
	Dabigatran 110 mg; 2,87 ($p=0,003$)		
	Warfarin: 3,57	Warfarin: 3,45	Warfarin: 3,09
Ictus ischemico o non specificato (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 0,92 ($p=0,03$)	Rivaroxaban: 1,39 ($p=ns$)	Apixaban: 0,97 ($p=ns$)
	Dabigatran 110 mg; 1,34 ($p=ns$)		
	Warfarin: 1,21	Warfarin: 1,52	Warfarin: 1,05

<i>Outcome</i>	<i>RE-LY</i>	<i>ROCKET-AF</i>	<i>ARISTOTLE</i>
Morte per ogni causa (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 3,64 (p=ns)	Rivaroxaban: 1,87 (p=ns)	Apixaban: 3,52 (p=0,047)
	Dabigatran 110 mg; 3,75 (p=ns)		
	Warfarin: 4,13	Warfarin: 2,21	Warfarin: 3,94
Sanguinamento intracranico (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 0,32 (p<0,001)	Rivaroxaban: 0,49 (p=0,019)	Apixaban: 0,33 (p<0,001)
	Dabigatran 110 mg; 0,23 (p<0,001)		
	Warfarin: 0,76	Warfarin: 0,74	Warfarin: 0,80
Infarto acuto del miocardio (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 0,81 (p=ns)	Rivaroxaban: 0,91 (p=ns)	Apixaban: 0,53 (p=ns)
	Dabigatran 110 mg; 0,82 (p=ns)		
	Warfarin: 0,64	Warfarin: 1,12	Warfarin: 0,61
Beneficio clinico netto^(*) (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 7,11 (p=0,02)	Rivaroxaban: nd	Apixaban: 6,13 (p<0,001)
	Dabigatran 110 mg; 7,34 (p=ns)		
	Warfarin: 7,91	Warfarin: nd	Warfarin: 7,20

ns: non significativo; nd: non disponibile

(*) per Dabigatran il "beneficio clinico netto" rappresenta un endpoint composto dato dagli eventi di ictus, embolia sistemica e polmonare, infarto del miocardio, sanguinamenti maggiori e morte; per Apixaban è invece dato dagli eventi di ictus, embolia sistemica, sanguinamenti maggiori e morte.

Tabella 1bis Risultati di efficacia e sicurezza degli studi citati negli European public assessment reports (EPAR) dei NAO espressi come Number Needed to Treat verso Warfarin

<i>Outcome</i>	<i>RE-LY</i>	<i>ROCKET-AF</i>	<i>ARISTOTLE</i>
Ictus ischemico o emorragico + trombo embolia sistemica (NNT)	Dabigatran 150 mg; 167 (p<0,001)	Rivaroxaban: 333 (p=ns)	Apixaban: 303 (p=0,01)
	Dabigatran 110 mg; 588 (p=ns)		
Sanguinamento maggiore (NNT)	Dabigatran 150 mg; 400 (p=ns)	Rivaroxaban: -667 (p=ns)	Apixaban: 104 (p<0,001)
	Dabigatran 110 mg; 143 (p=0,003)		
Ictus ischemico o non specificato (NNT)	Dabigatran 150 mg; 345 (p=0,03)	Rivaroxaban: 769 (p=ns)	Apixaban: 1.250 (p=ns)
	Dabigatran 110 mg; -769 (p=ns)		
Morte per ogni causa (NNT)	Dabigatran 150 mg; 204 (p=ns)	Rivaroxaban: 294 (p=ns)	Apixaban: 238 (p=0,047)
	Dabigatran 110 mg; 263 (p=ns)		
Sanguinamento intracranico (NNT)	Dabigatran 150 mg; 227 (p<0,001)	Rivaroxaban: 400 (p=0,019)	Apixaban: 213 (p<0,001)

<i>Outcome</i>	<i>RE-LY</i>	<i>ROCKET-AF</i>	<i>ARISTOTLE</i>
	Dabigatran 110 mg; 189 (p<0,001)		
Infarto acuto del miocardio (NNT)	Dabigatran 150 mg; -588 (p=ns)	Rivaroxaban: 476 (p=ns)	Apixaban: 1.250 (p=ns)
	Dabigatran 110 mg; -556 (p=ns)		
Beneficio clinico netto^(*) (NNT)	Dabigatran 150 mg; 125 (p=0,02)	Rivaroxaban: nd	Apixaban: 93 (p<0,001)
	Dabigatran 110 mg; 175 (p=ns)		

ns: non significativo; nd: non disponibile

valori negativi in rosso: dati tendenzialmente a favore del Warfarin

(*) per Dabigatran il "beneficio clinico netto" rappresenta un endpoint composito dato dagli eventi di ictus, embolia sistemica e polmonare, infarto del miocardio, sanguinamenti maggiori e morte; per Apixaban è invece dato dagli eventi di ictus, embolia sistemica, sanguinamenti maggiori e morte.

La Tabella 2 riassume i risultati di una metanalisi [14] di RCT di fase II e III in cui i NAO sono stati raggruppati e confrontati agli AVK.

Tabella 2 Efficacia e sicurezza: risultati della metanalisi

<i>Endpoint</i>	<i>Risultato (NAO vs AVK)</i>	<i>Riduzione del Rischio (NAO/AVK)</i>
Mortalità totale	5,61% vs 6,02%	RR: 0,89; IC 95% 0,83-0,96
Mortalità CV	3,45% vs 3,65%	RR: 0,89; IC 95% 0,82-0,98
Ictus/embolia sistemica	2,40% vs 3,13%	RR: 0,77; IC 95% 0,70-0,86
Ictus ischemico	1,87% vs 2,02%	RR: 0,92; IC 95% 0,81-1,04 ^(*)
Sanguinamenti maggiori	4,90% vs 5,54%	RR: 0,86; IC 95% 0,72-1,02 ^(*)
Emorragia intracranica	0,59% vs 1,30%	RR: 0,46; IC 95% 0,39-0,56
Infarto del miocardio	1,29% vs 1,29%	RR: 0,99; IC 95% 0,58-1,15 ^(**)

(*) Le differenze negli endpoint non sono statisticamente significative, ma indicano un trend favorevole ai NAO.

(**) Non vi è alcuna differenza statisticamente significativa tra NAO e AVK.

Alla luce degli studi clinici che hanno coinvolto un numero significativo di pazienti, seppur in popolazioni molto eterogenee (poco rappresentati sono stati ad es. i pazienti di età > 80 anni o quelli con funzionalità renale ridotta), i NAO si differenziano dalla terapia standard per:

- rapidità di inizio dell'azione terapeutica (il picco di concentrazione plasmatica si ha dopo 1,5-3 ore dall'assunzione del farmaco);
- migliore profilo di efficacia e sicurezza rispetto ai dicumarolici, con l'unica indicazione di adeguare la posologia alla funzionalità renale del paziente ed al rischio emorragico.

D'altra parte si sottolinea che i nuovi anticoagulanti presentano anche alcune criticità di utilizzo ed in particolare:

- la loro efficacia dipende strettamente dalla costante assunzione del farmaco. Non essendo previsto alcun monitoraggio si configura la possibilità di una minor efficacia della protezione antitrombotica nel caso di dimenticanza nell'assunzione regolare del farmaco. Pertanto è necessario un adeguato e periodico counseling ad es. ad opera del Medico di Medicina Generale;
- sono controindicati nell'insufficienza renale grave. (clearance creatinina, calcolata secondo il metodo di Cockcroft-Gault, < 30 mL/min per dabigatran, CrCl<15ml/min per Rivaroxaban e Apixaban);
- deve essere posta particolare cautela nell'associazione dei NAO con farmaci inibitori della P-gp (ad es. amiodarone, chinidina o verapamil), antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi del HIV (ad es. ritonavir), che sono associati ad un aumento dei livelli plasmatici di dabigatran e di rivaroxaban causando un aumento del rischio emorragico (gli inibitori potenti della Pgp e del CYP3A4 sono controindicati/non raccomandati);
- allo stato attuale delle conoscenze non esistono antidoti specifici per questi nuovi farmaci, analoghi alla vitamina K per il warfarin o alla protamina per l'eparina. Va sottolineato tuttavia che la loro breve emivita (generalmente < 12 ore) permette un ripristino del normale assetto coagulativo relativamente rapido. In caso di emergenze, va considerata la somministrazione di complessi protrombinici concentrati o plasma fresco.

Controindicazioni ai NAO

- 1) ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- 2) sanguinamento clinicamente significativo in atto;
- 3) disfunzione renale severa: clearance creatinina < 30 mL/min per dabigatran, <15 ml/min per rivaroxaban e apixaban*;
- 4) FA valvolare**;
- 5) malattia epatica associata a coagulopatia e a rischio di sanguinamento

clinicamente rilevante (+);

- 6) insufficienza epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza (#);
- 7) patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C (\pm);
- 8) lesioni o condizioni che comportino un rischio significativo di sanguinamento maggiore come ulcera GI in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico o traumatismo a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali;
- 9) farmaci con interazioni clinicamente rilevanti in associazione ai NAO (es. trattamento concomitante con ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo, tacrolimus e dronedarone (#));
- 10) gravidanza e allattamento.

*Se disfunzione renale moderata (CrCl compresa tra 30 e 50 mL/min): si consiglia cautela e si considera una riduzione del dosaggio e una valutazione della funzionalità renale ogni 4-6 mesi.

**FA in presenza di valvulopatia moderata o severa o in presenza di protesi biologica/meccanica.

dabigatran, + apixaban, \pm rivaroxaban

I Nuovi anticoagulanti orali possono verosimilmente :

- rappresentare una valida alternativa al trattamento con inibitori della vitamina K nei casi di fibrillazione atriale parossistica o cronica complicati da emorragia cerebrale. Vanno infatti ricordati i dati della letteratura scientifica che evidenziano una minore incidenza di eventi di stroke emorragico in corso di trattamento con i NAO;
- rappresentare una valida alternativa al warfarin nel trattamento dei pazienti di età > 75 anni con polipatologie, riservando comunque una particolare attenzione all'adeguamento della posologia del farmaco alla funzionalità renale ed al profilo di rischio emorragico del singolo paziente;
- rappresentare una valida opportunità per quei pazienti con FANV posti in terapia con Aspirina, quando l'uso di un inibitore della vitamina K non è considerato praticabile.

Indicazioni autorizzate, registro AIFA, piano terapeutico e follow up

In Tabella 3 sono riportate le indicazioni autorizzate dall'Agencia Europea per i Medicinali (EMA), relativamente a Dabigatran, Rivaroxaban e Apixaban nei pazienti con FANV [18-20].

Tabella 3 Indicazioni dei NAO approvate dall'EMA nei pazienti con FANV

<i>Farmaco</i>	<i>Indicazioni terapeutiche</i>
DABIGATRAN	Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none">▪ Precedenti ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o embolia sistemica (ES);▪ Frazione di eiezione del ventricolo sinistro <40%;▪ Insufficienza cardiaca sintomatica, ≥ Classe 2 NYHA;▪ Età ≥ 75 anni;▪ Età ≥ 65 anni associata ad una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.
RIVAROXABAN	Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti affetti da FANV con uno o più dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none">▪ Insufficienza cardiaca congestizia;▪ Ipertensione;▪ Età ≥ 75 anni;▪ Diabete mellito;▪ Pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

<i>Farmaco</i>	<i>Indicazioni terapeutiche</i>
APIXABAN	<p>Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più dei seguenti fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Precedenti ictus, attacco ischemico transitorio (TIA); ▪ Et� \geq 75 anni; ▪ Ipertensione; ▪ Diabete mellito; ▪ Insufficienza cardiaca sintomatica, \geq Classe 2 NYHA.

Con le determinazioni n. 495/2013 e 496/2013 (GU n. 127 e 129/2013) l'AIFA ha esteso le indicazioni autorizzate e rimborsabili del Dabigatran (nelle confezioni da 110 mg e 150 mg) per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o pi  fattori di rischio.

Inoltre, con la determinazione n. 740/2013 (G.U. 202 del 29/08/2013) l'AIFA ha autorizzato e reso rimborsabili le indicazioni terapeutiche del Rivaroxaban ed in particolare:

- prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare permanente con uno o pi  fattori di rischio;
- trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare (EP) dopo TVP acuta nell'adulto.

Infine, con le recenti determinazioni AIFA n. 1110/2013 e 1109/2013 (GU n. 297 e n. 300/2013) l'AIFA ha esteso le indicazioni autorizzate e rimborsabili anche dell'Apixaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o pi  fattori di rischio.

La prescrizione dei NAO deve, pertanto, avvenire nel rispetto di quanto indicato nelle specifiche determinazioni sopra richiamate e, comunque, sempre nel rispetto delle indicazioni autorizzate.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri prescrittori specificatamente individuati dalle regioni, devono compilare la scheda di raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili nell'ambito delle indicazioni di cui sopra e la scheda di follow-up, secondo quanto pubblicato sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Inoltre, l'AIFA ha previsto la compilazione di un **Piano Terapeutico (PT) web based**, da parte dei centri individuati redatto da specialisti (cardiologi, neurologi, internisti, geriatri, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi). Il piano terapeutico ha durata di un anno, trascorso il quale è prevista la rivalutazione del paziente e la compilazione della scheda di follow-up (obbligatoria ogni 12 mesi ai fini del rinnovo del PT). Ciascun piano terapeutico dovrà pervenire al Servizio Farmaceutico Territoriale di competenza.

Criteri di eleggibilità al trattamento

L'AIFA ha stabilito alcuni criteri ai fini dell'eleggibilità dei pazienti per la rimborsabilità di Dabigatran e di Rivaroxaban ed in particolare:

Criteri AIFA - Dabigatran

- 1) Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV);
- 2) $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$ e contemporaneamente $HAS-BLED > 3$ (*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR) $< 70\%$;
- 4) Difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

Criteri AIFA - Rivaroxaban

- 1) Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) permanente;
- 2) $CHA_2DS_2-VASc > 3$ e contemporaneamente $HAS-BLED > 3$ (*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR) $< 60\%$;
- 4) Difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

Criteri AIFA - Apixaban

- 1) Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) cronica o parossistica;
- 2) $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ e contemporaneamente $HAS-BLED > 3$ (*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR) $< 70\%$;
- 4) Difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

NOTA: In caso di patologia valvolare e/o insufficienza renale severa non sono indicati i NAO ma la TAO classica.

(*) CHA_2DS_2VASc e $HAS-BLED$ rappresentano due scale per la valutazione rispettivamente del rischio tromboembolico e del rischio emorragico.

Inoltre le schede AIFA relative all'eleggibilità e ai dati clinici richiedono la compilazione da parte dello specialista che registra il paziente di alcuni parametri ai fini del successivo accesso alla redazione al piano terapeutico web-based di seguito riportati:

Il paziente è in terapia con anticoagulanti (farmaci antagonisti della Vitamina K)? (si/no)

Se si indicare:

TTR negli ultimi sei mesi (%) (bloccante se > 70% per dabigatran o apixaban, > 60% per rivaroxaban)

INR > 4 negli ultimi sei mesi (indicare il numero di esami effettuati con esito >4)

INR < 2 negli ultimi sei mesi (indicare il numero di esami effettuati con esito < 2)

Il trattamento anticoagulante non è attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli di INR? (si/no)

Raccomandazioni per la terapia con i NAO in FVG

Accanto alle indicazioni autorizzate e ai criteri stabiliti da AIFA, si è ritenuto comunque opportuno elaborare alcune raccomandazioni, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, al fine di meglio definire le linee di indirizzo per l'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali, in linea anche con altre regioni, quali ad esempio il Veneto e l'Emilia Romagna.

Le raccomandazioni di seguito riportate, talvolta anche più restrittive rispetto ai criteri definiti da AIFA, vanno considerate come uno strumento di supporto e di indirizzo per il clinico, ferma restando l'autonomia della scelta prescrittiva, nel rispetto delle indicazioni autorizzate e dei criteri individuati dall'AIFA.

Dalle evidenze scientifiche a disposizione, si evince che possono non esservi vantaggi significativi nell'impiego dei NAO nel paziente in terapia anticoagulante classica ben controllata (TTR \geq 60-70%). Pertanto, diventa fondamentale considerare attentamente la qualità del controllo INR nella selezione dei pazienti da avviare alla nuova terapia [21]. In particolare, chiunque gestisca pazienti in terapia con AVK, dovrebbe poter documentare la qualità del trattamento come Time in Therapeutic Range (TTR), calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura [22], o perlomeno come percentuale dei controlli INR in range

terapeutico. Questa valutazione andrebbe effettuata su un periodo di almeno 6 mesi, senza considerare i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento con AVK (associati ad una maggiore instabilità). Inoltre, esistono numerosi dati in letteratura a supporto di come sia possibile ottenere valori di TTR del 60-70% applicando vari modelli di gestione (Centri specializzati o presa in carico diretta del MMG) [8, 23-24].

Si riportano di seguito le diverse condizioni e tipologie di pazienti con FA e le rispettive raccomandazioni.

1. Pazienti *naive* al trattamento con anticoagulanti

Per i pazienti *naive* non vi sono preclusioni ad intraprendere un trattamento anticoagulante classico per un periodo di 6-12 mesi, dopo il, quale può essere valutato il passaggio ai NAO, qualora la qualità della terapia non dovesse risultare soddisfacente.

Diversa valutazione va intrapresa nel caso di pazienti *naive* al trattamento, ma nelle seguenti situazioni/condizioni:

- pazienti in condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile la terapia con AVK;
- pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con AVK;
- pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico, quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato;
- pazienti in terapia con Aspirina, come surrogato all'AVK quando ritenuto non praticabile.

In tali pazienti il trattamento con i NAO è ritenuto preferibile.

2. Pazienti già in trattamento con AVK

Per i pazienti in trattamento con AVK si ritiene opportuno mantenere il trattamento in atto quando [25]:

- l'INR è stabile (TTR > 60-70%) e vi sia un rischio emorragico basso;
- il paziente sia in doppia antiaggregazione (mancano evidenze a supporto della sicurezza d'uso della doppia terapia antiaggregante con i NAO)[26];
- il paziente soffra di dispepsia, ulcere gastrointestinali;
- il paziente abbia un'età > 80 anni e sia in TAO e con un buon controllo terapeutico (vi è maggior esperienza clinica con gli AVK in tali pazienti per la possibilità di monitorare l'effetto e di antagonizzare l'attività nel caso di emorragie maggiori. Inoltre è stato osservato un maggior rischio di emorragie maggiori con i NAO nei pz >75 anni) [13];
- il paziente preferisca continuare con gli AVK nonostante sia stato informato adeguatamente sui NAO.

Si raccomanda invece il passaggio alla terapia con i NAO per i pazienti già in trattamento con AVK nei seguenti casi:

- pazienti già in trattamento con anticoagulanti orali anti-Vitamina K (AVK) se negli ultimi sei mesi il TTR < 60-70%;
- pazienti il cui trattamento con AVK presenta difficoltà a mantenere il TTR > 60-70% a causa di INR instabile o di difficile controllo (ad es. necessità di controlli frequenti, almeno settimanali) o difficoltà di aggiustamento delle dosi di AVK (in particolare quando per mantenere il target terapeutico sono necessarie dosi molto basse ad es. <8.25 mg/sett per warfarin e 6mg/sett per acenocumarolo);
- comparsa di emorragie maggiori in corso di trattamento con AVK;
- vi siano delle controindicazioni specifiche all'impiego di AVK.

Passaggio della terapia da AVK a NAO [21-23]

1. da AVK a dabigatran o apixaban: sospendere l'AVK e iniziare il trattamento con dabigatran o apixaban non appena l'INR è <2.
2. da AVK a rivaroxaban: sospendere l'AVK e iniziare il trattamento con rivaroxaban non appena l'INR è < 3.

3. Pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA

I pazienti colpiti da TIA (transient ischemic attack) o ictus attribuiti a FA possono essere suddivisi in due gruppi:

a) soggetti che non erano in trattamento con AVK prima dell'evento:

Per tali pazienti si raccomanda la terapia con un NAO, secondo le indicazioni AIFA solo per punteggio HAS-BLED > 3, in quanto tali farmaci hanno dimostrato:

- superiorità vs warfarin sulla riduzione delle complicanze emorragiche cerebrali;
- non inferiorità vs warfarin nella riduzione degli ictus ischemici;
- superiorità vs warfarin nella riduzione degli ictus ischemici con il dosaggio maggiore di dabigatran (150 mg).

Tale raccomandazione va tenuta in considerazione, indipendentemente dallo score ischemico utilizzato (CHA2DS2 o CHA2DS2-VASc), in quanto dopo un'ischemia cerebrale anche transitoria il rischio di recidiva è considerato alto da entrambi gli score. E' inoltre importante calcolare lo score emorragico (HAS-BLED) non tanto come indice di esclusione dal trattamento, ma per individuare i pazienti a più elevato rischio emorragico ed, ove possibile, intervenire per ridurlo, anche incentivando la sorveglianza clinica nel follow-up.

b) soggetti che erano in trattamento con AVK prima dell'evento

Si raccomanda di effettuare uno spostamento della terapia precedente: da ASA, ASA + clopidogrel o AVK versus NAO. Per i pazienti in terapia con warfarin lo switch a NAO va effettuato in presenza di un TTR < 60-70% o di una gestione del trattamento AVK inadeguata (valori non in range).

4. Trattamento anticoagulante non attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR

Tale criterio è riportato nella scheda AIFA come criterio di eleggibilità nel PT web based. Si tratta in generale di pazienti con difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio INR, ed in particolare:

- pazienti immobilizzati a domicilio, che ricorrono ai prelievi domiciliari per il controllo dell'INR;
- pazienti che hanno difficoltà ad eseguire regolarmente i controlli.

Si sottolinea che per questi pazienti va attuata un'attenta valutazione del singolo caso prima di proporre il passaggio ai NAO (sono pazienti poco rappresentati negli studi registrativi), valutando in ogni caso la possibilità del paziente (o di un suo *caregiver*) di assicurare un'adeguata aderenza alla terapia NAO, nonché un'adeguata assistenza sia dal punto di vista medico che familiare. Pertanto, si ritiene che la selezione di questa opzione dovrebbe rappresentare un evento relativamente poco frequente.

Schemi terapeutici – Criteri di scelta del dosaggio in gruppi particolari di pazienti

Criteri di scelta del dosaggio	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
ClCr \geq 50ml/min	150mg x2 die	20mg die	5mg x2 die
ClCr 30-49ml/min	110mg x2 die* 150 mgx2 die o 110 mgx2 die se rischio emorragico elevato**	15mg die	2.5mg x2 die se <i>creatinina sierica \geq1.5mg/dl ed età \geq80 anni oppure peso corporeo \leq60Kg oppure concomitanti farmaci interferenti</i>
Età \geq 80 anni	110mg x2 die	-	Se associato un altro fattore di rischio (v sopra)
Pazienti con età compresa tra 75 e 80 anni, aumentato rischio di sanguinamento, gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo	da considerare su base individuale il dosaggio di 110mg x2 die	-	-
Trattamento con verapamil	110mg x2 (die	-cautela se ClCr <50ml/min	

*dosaggio suggerito dalle Linee guida

** dosaggio da scheda tecnica

Percorso organizzativo al trattamento NAO ed indicazioni per i MMG

Priorità cliniche/organizzative

Considerate le esperienze di utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali, nonché i criteri di eleggibilità al trattamento stabiliti dall'AIFA, si è ritenuto opportuno individuare alcuni criteri di priorità per l'invio dei pazienti alla valutazione specialistica che sono sia clinici sia organizzativi, anche in considerazione del probabile consistente afflusso di pazienti presso gli ambulatori specialistici per l'eventuale inserimento nel nuovo regime terapeutico.

In ogni caso, le Aziende, anche in ambito di Area vasta, potranno adottare idonee iniziative in relazione a spazi e fasce orarie dedicati all'accogliimento dei pazienti per la valutazione al trattamento.

Una valutazione specialistica per l'eventuale trattamento con NAO può essere ritenuta prioritaria nei casi riportati in Tabella 4.

Gli altri pazienti, con indicazione al trattamento, vanno gradualmente inviati ai centri specialistici dal MMG per la valutazione alla nuova terapia.

Tabella 4 Priorità cliniche/organizzative trattamento NAO

<i>Criteri Clinici</i>		<i>Criteri Organizzativi</i>
<i>In trattamento</i>	<i>Di nuova diagnosi o con nota FANV non trattati con AVK</i>	<i>In trattamento/di nuova diagnosi</i>
Pazienti già in trattamento con AVK se negli ultimi sei mesi il TTR < 60-70%	Pazienti in condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile la terapia con AVK	Pazienti con difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio INR, ed in particolare:
Pazienti il cui trattamento con AVK presenta difficoltà a mantenere il TTR > 60-70% a causa di: <ul style="list-style-type: none"> - INR instabile o di difficile controllo (ad es. necessità di controlli frequenti, almeno settimanali) - difficoltà di aggiustamento delle dosi di AVK (in particolare quando per mantenere il target terapeutico sono necessarie dosi molto basse ad es. <8.25 mg/sett per warfarin e 6mg/sett per acenocumarolo); 	Pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato	<ul style="list-style-type: none"> - pazienti immobilizzati a domicilio, che ricorrono ai prelievi domiciliari per il controllo dell'INR; - pazienti che hanno difficoltà ad eseguire regolarmente i controlli Si suggerisce un'attenta valutazione del singolo caso prima di proporre il passaggio alla terapia NAO, considerando la possibilità del paziente (o di un suo caregiver) di assicurare un'adeguata aderenza alla terapia
Comparsa di emorragie maggiori in corso di trattamento con AVK	Pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con AVK	<i>La selezione di questa opzione dovrebbe rappresentare un evento relativamente poco frequente.</i>
Presenza di controindicazioni specifiche all'impiego di AVK	Pazienti in terapia con Aspirina, come surrogato all'AVK quando ritenuto non praticabile	

Indicazioni per l'invio alla visita specialistica

Come descritto precedentemente l'AIFA ha previsto un registro di monitoraggio web based ai fini delle prescrizioni a carico dell'SSN. In particolare, la scheda relativa ai dati clinici ed eleggibilità del paziente riporta una serie di parametri, che devono essere inseriti per poter proseguire nella valutazione dell'eleggibilità al trattamento ed accedere alla compilazione del successivo piano terapeutico. Tra questi alcuni parametri (es. TTR negli ultimi 6 mesi, INR negli ultimi sei mesi) possono non essere in possesso dello specialista, che effettua la registrazione del paziente alla prima visita. Pertanto, si ritiene utile prevedere che il Medico di Medicina Generale al momento dell'invio del paziente allo specialista alleggi alla prescrizione della visita la documentazione accompagnatoria, di seguito riportata, con i dati a disposizione relativi a TTR e INR degli ultimi sei mesi (ovvero disponibili negli ultimi sei mesi), per la successiva compilazione delle schede di monitoraggio AIFA (al riguardo si veda "la lettera tipo" di seguito riportata).

Si rappresenta l'importanza della collaborazione da parte dei MMG nella compilazione della documentazione accompagnatoria, in quanto in assenza dei dati sopra descritti, lo specialista non ha la possibilità di proseguire nella registrazione del paziente, che consente di effettuare la prima prescrizione e si trova nella condizione di dover rimandare il paziente dal MMG.

“Lettera tipo” per la valutazione del paziente alla terapia con NAO

Egregio collega,
ti invio il Sig./la Sig.ra _____ per valutare l'opportunità di prescrivere la terapia con nuovi anticoagulanti (NAO) per FA non valvolare.

- Ti confermo che non è presente significativa valvulopatia e che sono stati eseguiti gli esami pre-trattamento (emocromo, PT, PTT, transaminasi, creatininemia);
- Clearance della creatinina (ml/min) calcolata secondo C_{cr}G = _____;
- Sotto sono riportati i valori di CHA₂DS₂-VAsc e HAS-BLED;
- Il paziente è in trattamento con AVK con TTR negli ultimi sei mesi <60- 70%. INR ultimi sei mesi (dati disponibili):
 - n. esami effettuati con esito >4 = _____
 - n. esami effettuati con esito < 2 = _____
 - n. totale esami effettuati = _____
- Il paziente **NON** è in trattamento con AVK perché i regolari controlli INR non sono possibili in quanto: _____;
- Il paziente (già in trattamento con AVK/nuova diagnosi) presenta difficoltà logistico-organizzative ad eseguire un adeguato monitoraggio INR, in quanto:
 - immobilizzato a domicilio (prelievi domiciliari)
 - paziente con difficoltà ad eseguire regolarmente i controlli

In entrambi i casi andrà valutata la possibilità del paziente di assicurare un'adeguata aderenza alla terapia NAO

Lettera	Fattori di rischio	Punti
C	Scempeno cardiaco/disfunzione ventricolo sinistra (Congestive heart failure)	1
H	Iperensione arteriosa(Hypertension)	1
A	Età ≥ 75 anni (Age)	2
D	Diabete mellito (Diabetes mellitus)	1
S	Pregresso ictus cerebrale/TIA/embolia sistemica (Prior Stroke or TIA)	2
V	Malattia Vascolare (pregresso IM, AOC, placca aortica)	1
A	Età 65-74 anni (Age)	1
Sc	Sesso categoria femminile	1
TOTALE	(score max 9 punti, l'età si conta 1 volta sola, se < 1 punto l'anticoagulazione non è raccomandata)	

Lettera	Fattori di rischio	Punti
H	Iperensione arteriosa sistolica > 160 mmHg (Hypertension)	1
A	Alterata funzionalità renale: dialisi, trapianto renale, creatinina > 200 µmol/L	1
	Alterata funzionalità epatica: cirrosi epatica, evidenza di insufficienza epatica (livelli di bilirubina di 2 volte superiori la norma, livelli AST/ALT di 3 volte superiori la norma)	1
S	Pregresso ictus cerebrale (Stroke in past)	1
B	(Bleeding) sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia)	1
L	INR Labile (< 60% del tempo in range terapeutico TTR)	1
E	Età > 65 anni	1
D	Uso concomitante di antiaggreganti piastrinici, FANS (Drugs)	1
	Abuso di alcol	1
TOTALE	(score max 9 punti, se 3 o maggiore, elevato rischio di emorragia, richiesti regolari controlli)	

Ulteriori elementi utili:

Data:

Firma /Timbro

Dott. _____

Timbro - CRM

Gestione e Monitoraggio del paziente da avviare/avviato a terapia NAO

I Nuovi anticoagulanti orali si differenziano dalla terapia classica, oltre che per una rapidità di inizio dell'azione terapeutica, anche per un miglior profilo di efficacia e sicurezza, che rende la gestione della terapia meno complessa rispetto al monitoraggio continuo richiesto dall'utilizzo degli AVK.

Nel paziente da porre/posto in trattamento con NAO, anche se non sono necessari controlli periodici dell'effetto antitrombotico, è comunque necessaria una valutazione laboratoristica prima d'iniziare la terapia (emocromo, PT, PTT, creatininemia, transaminasi) e periodicamente durante il follow-up (solo creatininemia).

Valutazione della funzionalità renale ed epatica

Un potenziale limite dell'utilizzo dei NAO, in particolare nel paziente anziano, è rappresentato dall'insufficienza renale, in quanto tutti i nuovi farmaci vengono eliminati in parte per via renale [27]. In tutti i casi è quindi necessario valutare la funzionalità renale prima di iniziare la terapia ed in particolare se si sospettano riduzioni del filtrato glomerulare.

I NAO sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale severa e le linee guida ne sconsigliano l'uso in pazienti con Clearance della Creatinina (CrCl secondo Cockcroft-Gault) < 30 mL/min per dabigatran, < 15 mL/min per rivaroxaban e apixaban.

Nei pazienti con funzionalità renale normale ($CrCl > 80$ mL/min) o lieve insufficienza renale, la valutazione va effettuata annualmente, mentre nei pazienti con insufficienza renale moderata ($30 < CrCl < 50$ mL/min) il monitoraggio andrebbe effettuato ogni 4-6 mesi e ogni qualvolta si sospetti un peggioramento.

I pazienti con valori di transaminasi superiori al doppio del normale sono stati esclusi dagli studi pubblicati, pertanto non vi è esperienza in tale gruppo di pazienti.

E' comunque opportuna una valutazione prima dell'inizio della terapia in tutti i pazienti . In presenza di cirrosi epatica le indicazioni differiscono lievemente da molecola a molecola, per cui si rimanda alla scheda tecnica.

Tutti i NAO sono inoltre controindicati in pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e insufficienza epatica grave.

Follow-up dei pazienti in NAO

Il follow-up del paziente in trattamento NAO è fondamentale per mantenere alta l'aderenza alla terapia. Non essendo previsto un controllo di laboratorio stretto del paziente, un calo dell'aderenza può esporre i pazienti a rischi tromboembolici.

Il paziente in trattamento NAO, soprattutto se in politerapia, deve avere ben chiaro che :

- 1) il farmaco antitrombotico è un farmaco salvavita (priorità assoluta):
- 2) il farmaco antitrombotico funziona solo se assunto quotidianamente nel modo prescritto dal medico:
- 3) ogni dubbio/problema va immediatamente comunicato al medico.

Chi prescrive regolarmente il farmaco è nella posizione migliore per verificare, sia pur in modo grossolano, l'aderenza. Basterebbe, ad esempio, verificare che il numero delle confezioni prescritte sia sufficiente per fornire le dosi necessarie per tutto il periodo di tempo esaminato. Questo controllo dovrebbe essere effettuato ad ogni prescrizione e, in caso di possibile inadeguata aderenza, il problema dovrebbe essere immediatamente affrontato. E' quindi importante una gestione integrata del paziente assieme al Medico di Medicina Generale.

Per il paziente trattato con dabigatran è opportuno prevedere una visita di controllo (dal MMG) a circa 30 giorni dall'inizio della terapia e successivamente ogni 3-6 mesi. In occasione dei controlli periodici vanno inoltre valutate e registrate le condizioni generali di salute del paziente. Inoltre, per i pazienti anziani fragili e/o >80 anni, pazienti con CrCl tra 30 e 50 mL/min, elevato rischio emorragico vanno valutate almeno ogni sei mesi la funzionalità renale ed epatica, l'emocromo, nonché le terapie associate (per eventuali interazioni), e l'eventuale comparsa di nuove condizioni patologiche (es. esofagite, gastrite in trattamento).

L'aderenza e la compliance alla terapia vanno valutate ad ogni accesso.

Interazioni farmacologiche

I più comuni inibitori o induttori della glicoproteina P (P-gp) svolgono la medesima azione sul citocromo CYP3A4, anche se talora le interazioni non hanno la medesima potenza su entrambi i meccanismi. In generale, è da ricordare che, anche se non presenti in Tabella 4, potenti inibitori o induttori delle P-gp possono modificare le concentrazioni ematiche e quindi aumentare o ridurre le concentrazioni del dabigatran, rivaroxaban e apixaban. I potenti inibitori o induttori del citocromo CYP3A4 possono determinare un aumento o riduzione delle concentrazioni del rivaroxaban e dell'apixaban ed influenzare, di conseguenza, l'effetto anticoagulante. In Tabella 4 sono illustrate le interazioni dichiarate in scheda tecnica per i principi attivi in uso o di prossimo utilizzo nella pratica clinica.

Inoltre, le linee guida della società europea di aritmologia riportano per questi farmaci alcune interazioni note e ragionevolmente ipotizzabili, che in qualche dettaglio si discostano da quelle delle schede tecniche. A titolo di esempio si citano: la controindicazione al dabigatran con un maggior numero di antimicotici azolici per uso sistemico (come per gli altri NAO), l'uso con prudenza di rivaroxaban in pazienti che assumono ciclosporina e tacrolimus oppure amiodarone, verapamil e diltiazem (in presenza di ClCr <50ml/min). Per

l'apixaban sono molte le interazioni non testate e quindi non ancora note. Ad esempio mentre nella scheda tecnica si raccomanda cautela nella somministrazione in contemporanea a potenti induttori della P-gp, le linee guida europee ne sconsigliano l'uso.

Per tutti vale l'indicazione a non associare o a usare con molta prudenza e per il più breve tempo possibile, altri farmaci antiaggreganti o anticoagulanti o FANS o steroidi per uso sistemico. Le linee guida sono in generale ispirate ad un principio di estrema cautela e prudenza e ad esse si rimanda per maggiori particolari [28].

Tabella 5 Interazioni dei NAO con altri farmaci

	Potenti inibitori della P-gp	Potenti induttori della Pgp	Potenti inibitori del CYP3A4	Potenti induttori del CYP3A4
DABIGATRAN				
Controindicati/ Non raccomandati	Antimicotici azolici sistemici (es. ketoconazolo, itraconazolo), ciclosporina, tacrolimus, dronedarone inibitori delle proteasi dell'HIV (es.ritonavir)	Rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni	N	N
Usare con cautela (valutare rischio emorragico e opportunità di usare 110mgx2)	Verapamil *, chinidina, amiodarone, claritromicina, ticagrelor		N	N
RIVAROXABAN				
Controindicati/ Non raccomandati	Antimicotici azolici sistemici (ketoconazolo , itraconazolo, variconazolo, posaconazolo), dronedarone, inibitori delle proteasi dell'HIV (es.ritonavir)	Non riportato	Antimicotici azolici sistemici (ketoconazolo, itraconazolo, variconazolo, posaconazolo), dronedarone, inibitori delle proteasi dell'HIV (ritonavir)	
Con cautela	Claritromicina (inibitore debole/ moderato), eritromicina (inibitore moderato)	Non riportato	Claritromicina, eritromicina, fluconazolo (per uso sistemico)	Rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni

	Potenti inibitori della P-gp	Potenti induttori della Pgp	Potenti inibitori del CYP3A4	Potenti induttori del CYP3A4
APIXABAN				
Controindicati/ Non raccomandati	Antimicotici azolici sistemici (ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo), inibitori delle proteasi dell'HIV (es.ritonavir)		Antimicotici azolici sistemici (ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo), inibitori delle proteasi dell'HIV (es.ritonavir)	
Con cautela (non necessario aggiustamento dose)		Rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni		Rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni

NB: in tabella vengono elencate le interazioni riportate nelle schede dei farmaci; le definizioni "controindicato" e "non raccomandato" sono state ritenute sovrapponibili ai fini pratici, per la non somministrazione del farmaco al paziente. Per il rivaroxaban non vengono riportate le interazioni con induttori della P-gp, ma essendo gli stessi farmaci induttori del CYP3A4 probabilmente l'informazione è stata omessa perché ritenuta ridondante.

Legenda: N=nessuna interazione; *usare dose ridotta 110mg, BID.

Monitoraggio della terapia (test di coagulazione), del rischio di sanguinamento ed antidoti

I Nuovi anticoagulanti orali grazie al loro rapido assorbimento e conversione in farmaco attivo, possono essere somministrati a dosi fisse giornaliere con effetto anticoagulante prevedibile e non richiedono, pertanto, un monitoraggio di routine del livello di anticoagulazione [29]. In alcune specifiche situazioni è stato ipotizzata (ma non validata) la valutazione dello stato di coagulazione nel paziente (ad es. quando il paziente raggiunge lo stato stazionario, in presenza di possibili interazioni farmacologiche, nei pazienti fragili, in caso di ridotta funzionalità renale o epatica, in caso di chirurgia elettiva). Vi è un consenso maggiore sulla utilità di un monitoraggio della coagulazione in caso di trombosi

acuta, evento emorragico maggiore, chirurgia urgente o nel sospetto di mancata aderenza.

Un altro aspetto da valutare nel monitoraggio della terapia anticoagulante riguarda il rischio di sanguinamento. In particolare, i pazienti ad elevato rischio, quali gli anziani con ridotta funzionalità renale spesso in politerapia, rappresentano un gruppo particolarmente vulnerabile agli eventi emorragici. Questi sono anche i soggetti che maggiormente necessitano di terapia anticoagulante. Va sottolineato che tale sottopopolazione è la meno rappresentata negli studi registrativi ed è quindi difficile poter prevedere il beneficio/rischio dei NAO in tali pazienti nella pratica clinica. [30] Inoltre, le evidenze disponibili indicano come vi sia un aumento di rischio di sanguinamento con dabigatran anche a basse dosi nei pazienti con insufficienza renale, anziani e con basso peso corporeo, mentre per rivaroxaban si è osservato un aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti con basso peso corporeo e negli obesi.

La tematica relativa alla gestione delle complicanze emorragiche della terapia anticoagulante è trattata in dettaglio nel capitolo seguente.

In conclusione questo documento, pur fornendo indicazioni finalizzate a rispondere ad esigenze di appropriatezza e corretto utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali, rappresenta uno strumento di indirizzo per la gestione della terapia con i nuovi farmaci, ma non intende, in ogni caso, sovrapporsi alle singole valutazioni del professionista strettamente connesse alle specifiche condizioni di ciascun paziente.

Bibliografia

- [1] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort: the Framingham Heart Study.* JAMA 1994, 271: 840-844.
- [2] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.* Circulation 1998, 98: 946-952.
- [3] Prisco D, et al., *Different models for oral anticoagulation management may be applied provided that minimal assistance criteria are fulfilled: an Italian experience .* Semin Thromb Hemost. 2009, 35(6):568-73.
- [4] Eli Ovsyshcher I., *Fibrillazione atriale: analisi epidemiologica.* Aritmol Cardioslim 2005, 1:1-5.
- [5] Ball J, et al, *Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century.* Int J Cardiol (2013).
- [6] Bilato et al., *Prevalence, Functional Impact, and Mortality of Atrial Fibrillation in an Older Italian Population (from the Pro.V.A. Study.)* Am J Cardiol 2009, 104: 1092-1097
- [7] Hart RG. et al. *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.* Annals of Internal Medicine 2007; 146: 857-67.
- [8] Rosendaal FR et al. *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy.* Thromb Haemost 1993, 69:236-239.
- [9] Gallagher AM et al. *Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients.* Thromb Haemost 2011, 106:968-77.
- [10] White HD et al. *Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V.* Archives of Internal Medicine 2007; 167: 239-245.
- [11] Jones M et al. *Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population.* Heart 2005, 91: 472-477.
- [12] Poli D et al. *Bleeding Risk in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Treatment* Circulation 2011, 124: 824-829.
- [13] Adam SS et al. *Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review.* Ann Intern Med 2012 ;157:796-807.
- [14] Dentali F et al. *Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature* Circulation 2012, 126: 2381-2391.
- [15] Connolly SJ et al. *Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation* N Eng J Med 2009, 361: 1139-1151.

- [16] Patel et al. *Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation* N Eng J Med 2011, 365: 883-891.
- [17] Granger CB et al. *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation* N Eng J Med 2011; 981-992.
- [18] RCP Pradaxa® (www.ema.europa.eu)
- [19] RCP Xarelto® (www.ema.europa.eu)
- [20] RCP Eliquis® (www.ema.europa.eu)
- [21] Wallentin L et al. *Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial.* Lancet 2010; 376:975-983.
- [22] Dalla Torre L et al. *Gestione della terapia anticoagulante orale: modelli a confronto nella regione Veneto.* www.cardveneto.it
- [23] Rose AJ et al. *Warfarin dose management affects INR control.* Thromb Haemost 2009, 7: 94-101
- [24] Wilson SJA *Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial* CMAJ 2003, 169: 293-298
- [25] Pengo V et al. *Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation and Risk of Bleed. A Multicenter Inception Cohort Study.* Thromb Haemost. 2001, 106: 868-876
- [26] Paikin JS et al. *Coronary Artery Stents Triple Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Stents* Circulation 2010, 121: 2067-2070
- [27] Colonna P *Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali* G Ital Cardiol 2013, 14: 295-322
- [28] Heidbuchel et al, *EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary* European Heart Journal 2013; 34, 2094–2106
- [29] Pengo V *Laboratory tests during direct oral anticoagulant treatment? Yes* Intern Emerg Med 2013, 8: 371-372
- [30] Joppi R et al *Hospitalized patients with atrial fibrillation compared to those included in recent trials on novel oral anticoagulants: a population-based study.* Eur J of Internal Medicine 2013, 24: 318-323

La gestione delle complicanze emorragiche nel paziente anticoagulato

Gruppo di lavoro intersocietario regionale sul tema delle "Emergenze emorragiche nei P. in TAO": Luciano STRIZZOLO (coordinatore), Fabiana NASCINBEN, Maurizio CARONE, Elvino MORGANT,; Romano PADUANO, Pier Paolo PILLININI, Valeria ROSSETTO.

L'evento emorragico nel paziente anticoagulato è un evento critico, che richiede rapida capacità di inquadramento diagnostico e decisionale terapeutico in quanto potenzialmente fatale.

Bisogna distinguere tra emorragie maggiori ed emorragie minori:

- per le prime l'atteggiamento terapeutico deve essere aggressivo e la correzione dell'anticoagulazione rapida, in modo tale da consentire un tempestivo ripristino dell'assetto coagulativo del paziente ed un miglior controllo dell'emorragia,
- per le seconde si possono attuare atteggiamenti di attesa o di sola modifica della dose di anticoagulante assunta.

Emorragie maggiori

- EMORRAGIE INTRACRANICHE (EIC) spontanee (stroke emorragico) o post traumatiche (ESA, emorragie intraparenchimali, ematomi sotto o extradurali)
- ADDOMINALI E TORACICHE (ematemesi, melena, enterorragia, rettorragia, emottisi, emorragie intraparenchimali, intrasierose)
- RETROPERITONEALI
- EMATOMI SPINALI
- ENDOOCULARI
- INTRARTICOLARI

- SHOCK EMORRAGICO DA QUALUNQUE CAUSA
- Tutte le emorragie con perdita di almeno 2 g/dL di Hb

La classificazione sopra riportata risente di due criteri di inquadramento:

- Entità della perdita ematica
- Sensibilità della sede di sanguinamento, ossia emorragia in organo critico: intracraniche, endoculari, endorachidee.

Emorragie minori

Tutte quelle che non rientrano nelle precedenti.

Un ulteriore motivo per ripristinare rapidamente l'assetto coagulativo del paziente, considerando l'anticoagulazione come diatesi emorragica, è quello legato ad intervento chirurgico o procedura invasiva indifferibile ed urgente.

Trattamento delle emorragie maggiori

Fondamentale nell'approccio al paziente emorragico anticoagulato è una rapida valutazione dello stato emodinamico e dell'impatto dell'emorragia sulla specifica funzione d'organo.

Un approccio metodologico corretto prevede i seguenti passaggi che verranno ripresi nei capitoli successivi:

- 1) Procedere alla valutazione e alla stabilizzazione emodinamica; individuare tempestivamente la sede del sanguinamento e procedere all'emostasi locale
- 2) Misurare l'entità dell'anticoagulazione.
- 3) Attuare la sua rapida correzione (**reversal anticoagulation therapy**).

Queste misure generali hanno anche lo scopo di permettere un eventuale approccio chirurgico o procedurale, quando implicato, per l'arresto dell'emorragia.

1. VALUTAZIONE E STABILIZZAZIONE EMODINAMICA. INDIVIDUAZIONE DELLA SEDE DEL SANGUINAMENTO

- a) Valutazione clinica e trattamento secondo modello di CAB (Circulation, Airway, Breathing).
- b) Valutazione ecografica d'urgenza dello stato di riempimento volemico e della cinetica cardiaca per una individuazione dei segni precoci di shock; ricognizione sulle sedi di possibili raccolte ematiche: cavità pleurica, peritoneale, pericardica.
- c) Ulteriori indagini con tecniche d'immagine (es.: TC per lo spazio retro peritoneale) od endoscopiche/angiografiche finalizzate sia alla diagnosi che al trattamento interventistico, compatibilmente con la stabilità del paziente.

2. MISURAZIONE DELL'ENTITA' DELL'ANTICOAGULAZIONE

Unitamente al prelievo per la determinazione dello stato emocoagulativo, dosare emocromo, funzionalità renale, elettroliti.

Le metodiche di determinazione dello stato emocoagulativo differiscono in relazione al farmaco impiegato.

DICUMAROLICI

Il test di riferimento è l'**INR**.

DABIGATRAN

Allunga l'aPTT ed il tempo di trombina (TT)

- **aPTT** ha ampia variabilità correlata ad i reagenti usati e non esprime la concentrazione di farmaco circolante, ma solamente la sua presenza in circolo (Test QUALITATIVO). Può risultare alterato per altre cause.

Un aPTT ratio < 1,2 esclude la presenza di concentrazioni terapeutiche di Dabigatran in circolo (farmaco assente o presente a basse concentrazioni);

- **TT** è un test che ultimamente non veniva più utilizzato nella routine clinica.

Può riprendere un ruolo in quanto è molto sensibile alla presenza di Dabigatran. Con i kit di laboratorio disponibili può essere considerato un valido test esclusivamente per documentare **l'esposizione al farmaco**. Un TT nella norma ne esclude la presenza in circolo.

- **Tempo di trombina diluito:** TEST QUANTITATIVO calibrato specificamente sull'attività anticoagulante del Dabigatran. Esprime la **concentrazione di farmaco** circolante. La sua reale applicazione clinica richiederà una fase di standardizzazione (attualmente in corso) delle procedure relative alle modalità di prelievo, di determinazione analitica, di rappresentazione/interpretazione del risultato.

RIVAROXABAN

- **PT:** è un TEST QUALITATIVO, utile per determinare la presenza del farmaco in circolo se prolungato. Il test non è sensibile alle basse concentrazioni del farmaco e **l'entità del prolungamento non correla con la quantità di farmaco in circolo**. In ogni caso un PT ratio normale ($< 1,2$) esclude la presenza di concentrazioni terapeutiche di Rivaroxaban in circolo (farmaco assente o presente a basse concentrazioni).
- **Attività anti-Xa** è un TEST QUANTITATIVO che esprime la concentrazione di farmaco circolante. La sua reale applicazione clinica richiederà una fase di standardizzazione (attualmente in corso) delle procedure relative alle modalità di prelievo, di determinazione analitica, di rappresentazione/interpretazione del risultato.

APIXABAN

- Può prolungare il **PT** ma in questo caso il test manca di sensibilità nell'individuazione del farmaco in circolo e pertanto il suo utilizzo non è consigliato nella pratica clinica.
- **Attività anti-Xa** è un TEST QUANTITATIVO che esprime la concentrazione di farmaco circolante. La sua reale applicazione clinica richiederà una fase di standardizzazione (attualmente in corso) delle procedure e delle modalità di

raccomandazione/interpretazione del risultato.

Riassumendo si può applicare la seguente tabella [1,2]:

	WARFARIN	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
PT-INR	Test di scelta	NON USARE	Ratio < 1,2 esclude la presenza a concentrazioni terapeutiche	NON USARE
aPTT	NON USARE	Ratio < 1,2 esclude la presenza a concentrazioni terapeutiche	NON USARE	NON USARE
TT	NON USARE	Se negativo esclude l'esposizione al farmaco	NON USARE	NON USARE
Tempo diluito di trombina	NON USARE	TEST INDICATO, QUANTITATIVO	NON USARE	NON USARE
Attività anti-Xa cromogenico	NON USARE	NON USARE	TEST INDICATO, QUANTITATIVO	TEST INDICATO, QUANTITATIVO

3. RIPRISTINO DELL' ASSETTO EMOCOAGULATIVO

La correzione dello stato ipocoagulativo del paziente in TAO si può attuare con diverse strategie, che hanno caratteristiche e tempi di azione diversi:

Sospensione dell'anticoagulante

Si applica in tutti i casi di emorragia maggiore ma non ha influenza sulla gestione immediata dell'emorragia.

La reversal therapy varia in relazione all'anticoagulante usato :

DICUMAROLICI

Somministrazione di vitamina K1 10 mg ev

La somministrazione endovenosa lenta nell'attesa della refertazione dell'INR è l'antidoto per eccellenza degli anticoagulanti orali dicumarolici e va comunque somministrato; garantisce il protratto mantenimento di una normale emostasi, ma ha un tempo di latenza di almeno 4-6 ore e da sola non può essere considerata terapia adeguata nelle emorragie maggiori.

Concentrati di Complesso Protrombinico (CCP)

Sono emoderivati che contengono il complesso protrombinico la cui sintesi epatica è inibita dalla TAO. Hanno rapidità di azione, bassi volumi da infondere ed efficacia. Sono la terapia di scelta nella gestione delle emorragie maggiori. In commercio in Italia vi sono preparati a 3 e 4 fattori. I **preparati a 3 fattori** contengono il Fattore II-IX-X, ma sono privi del fattore VII. I **preparati a 4 fattori** contengono il Fattore II-VII-IX-X. Questi ultimi possono essere utili soprattutto nei casi di elevato INR, in cui il dato di laboratorio perde di correlazione clinica e la presenza del FVII consente una reversibilità completa in breve tempo [3, 4]. Sono somministrati con dose peso-correlata e in base all'INR, con INR target < 1,5 secondo la seguente tabella:

INR	DOSE CCP SEC PESO
1.5- 2	20 UI/Kg
2.1-3.9	30 UI/Kg
4.0-5.9	40 UI/Kg
> 6.0	50 UI/Kg

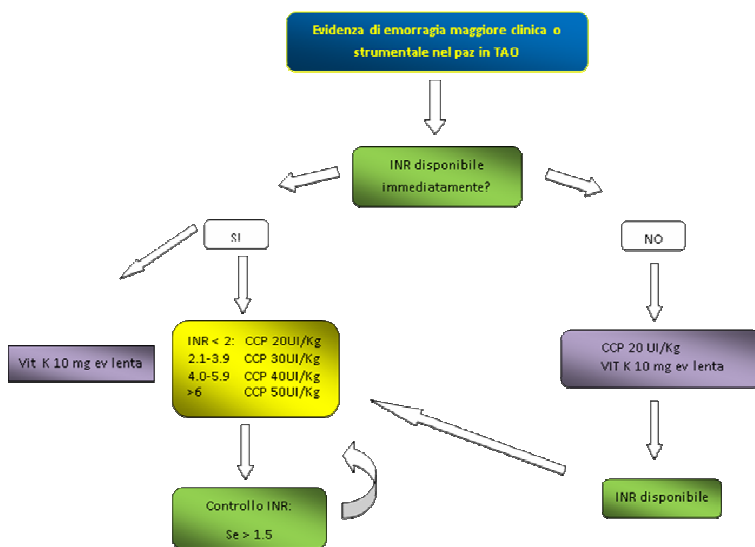
La dose calcolata si infonde in 20 minuti; è richiesto il consenso informato in quanto emoderivato.

Dopo 5 minuti dalla fine dell' infusione controllare l'INR: se INR > 1.5 infondere dose supplementare di CCP come da schema in tabella; la dose totale infusa non deve superare 100 UI/Kg.

Nei casi di emorragia maggiore è accettabile la somministrazione preliminare di 20 UI/kg di CCP + vit K 10 mg ev nell'attesa di disporre del valore dell'INR, che permetterà il completamento della dose prevista in base al rapporto INR/peso [5].

La precocità di utilizzo del CCP è un fattore critico per l'efficacia clinica e richiede la sistematica ed immediata disponibilità del preparato nel contesto clinico del DEA (fatte salve le soluzioni organizzative individuate in ogni Ospedale di concerto con il Servizio Immunotrasfusionale).

In caso di mancata disponibilità di CCP infondere Plasma Fresco Congelato alla dose di 15 ml/kg.



Plasma fresco congelato (FFP)

Fornisce tutti i fattori della coagulazione; non è immediatamente disponibile perché richiede un tempo di scongelamento; obbliga l'infusione di un carico di liquidi (10-20 ml/Kg) controindicati per il sovraccarico circolatorio in pazienti con patologie cardiovascolari o renali e nella TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) [6].

Fattore VII Attivato Ricombinante (rFVIIa)

L'uso è da riservare a casi selezionati, quando la somministrazione degli altri preparati (PCC a 3 fattori) è risultata inefficace. Si somministra alla dose di 90-120 mcg/kg (indicativamente 1 fiala da 1,2 mg di ogni 10 Kg) da ripetere a 1 e 3 ore qualora il sanguinamento non venga controllato [7].

La disponibilità del preparato in ambito regionale è compresa nella dotazione dei Centri Immunotrasfusionali di riferimento per Area Vasta e l'assegnazione per l'uso clinico nel singolo Paziente si avvale della consulenza dell'esperto di coagulopatie.

NUOVI ANTICOAGULANTI (NAO):

Premesse:

- Non vi sono esperienze documentate relative all'antagonizzazione dei NAO in vivo in caso di emorragia
- Sono stati effettuati studi su volontari sani (in questi studi si valuta la correzione dei parametri coagulativi in soggetti esposti al trattamento ma ovviamente non sanguinanti), studi in vitro e su modelli animali con **risultati peraltro disomogenei**.
- Sono stati testati i seguenti farmaci: PCC a 4 fattori, PCC a 4 fattori attivato (PCC contenente fattori II, IX, X prevalentemente in forma non attivata e fattore VII in forma prevalentemente attivata), rFVIIa.
- Non vi sono dati sperimentali relativi all'utilizzo di PCC a 3 fattori [8].

Finora disponiamo quindi solo di opinioni di esperti e NON di LINEE GUIDA evidence based.

In caso di emorragia cerebrale o in organo critico, oppure in caso di fallimento delle procedure emostatiche locali e/o chirurgiche, le indicazioni attuali basate sul parere di esperti per la correzione della terapia anticoagulante prevedono l'uso di **PCC a 4 fattori (25-50 U/Kg)** o **PCC a 4 fattori attivato (30-50 U/Kg)**. [2, 9].

In caso di mancata risoluzione del sanguinamento il preparato è ripetibile 1 volta a distanza di 8 ore.

Va considerata la somministrazione di **carbone attivo** se il farmaco è stato assunto da meno di 2 ore [2].

In caso di terapia con Dabigatran è fondamentale il mantenimento di una **diuresi adeguata** stante la sua prevalente eliminazione renale e può essere considerata la **dialisi** che può rimuovere fino al 68% di prodotto circolante [2].

DICUMAROLICI	DABIGATRAN	ANTI FXa (RIVAROXABAN o APIXABAN)
- Misurare INR - Vitamina k 1 fl in 100 cc sol fisiologica - PCC a 3 fattori ai seguenti dosaggi: INR 1,5-2 20 U/Kg INR 2,1-3,9 30 U/Kg INR 4-5,9 40 U/Kg INR > 6 50 U/Kg	PCC a 4 fattori 25-50 U/Kg (ripetibile 1 volta) oppure PCC a 4 fattori attivato 30- 50 U/Kg Considerare emodialisi	PCC a 4 fattori 25-50 U/Kg (ripetibile 1 volta) oppure PCC a 4 fattori attivato 30- 50 U/Kg

Interventi chirurgici urgenti

DICUMAROLICI

Seguire il protocollo della reversal therapy proposto per l'urgenza emorragica.

L'intervento può essere eseguito non appena l'INR < 1,5.

NAO

Non si conosce un livello soglia di farmaco residuo che permetta di operare in sicurezza.

I protocolli dei trial clinici di sperimentazione dei NAO prevedevano che, in caso di necessità, i pazienti trattati potessero affrontare un intervento chirurgico dopo la sospensione del farmaco per un periodo corrispondente a 4 emivite

dello stesso. Con tale accorgimento si otteneva una concentrazione preoperatoria del farmaco considerata sicura.

Alla luce di questo, un **aPTT ratio** preoperatorio < 1,2 (per Dabigatran) o un **PT ratio** < 1,2 (per Rivaroxaban) si può considerare sicuro.

PROPOSTA DI GESTIONE CHIRURGICA GUIDATA DAI TEMPI COAGULATIVI (GESTIONE SOVRAPPONIBILE PER DABIGATRAN E ANTI-Xa)

[9].

Concentrazione del farmaco	
PT o PTT normali (ratio < o = 1,2)	Può essere eseguito intervento
PT o aPTT ratio tra 1,2 e 1,5	Posticipare l'intervento di 12 ore previa rimisurazione
PT o aPTT ratio > 1,5	<u>Se funzionalità renale normale</u> Posticipare l'intervento di 24 ore previa rimisurazione Se Cl.creatinina < 50 ritardare il più possibile e considerare dialisi pre operatoria per Dabigatran
INTERVENTO NON DIFFERIBILE	Non vi sono evidenze a supporto di un uso profilattico dei fattori pro coagulanti. In caso di sanguinamento intraoperatorio : PCC a 4 fattori 25-50 U/Kg o PCC a 4 fattori attivato 30-50U/Kg eventualmente ripetibili 1 volta se fallimento.
Anestesia spinale/epidurale controindicata	

Sovradosaggio di DICUMAROLICI in assenza di emorragia

In generale si consiglia una condotta più “aggressiva” nella correzione del sovradosaggio nei pazienti di età superiore a 75 anni o con rischio emorragico elevato. La gestione in ambito ospedaliero può variare, ma deve tener conto delle condizioni del paziente e dell'emivita del farmaco.

INR > 3,5 ma inferiore a 5 : ridurre del 50% o sospendere la dose del 1° giorno (a seconda del rischio emorragico), quindi continuare con dose ridotta del 10 – 20 %; controllo INR dopo tre - quattro giorni [5].

INR tra e 5 e 6 : sospendere la dose del 1° giorno e continuare con dose ridotta del 10 – 20 %; controllo INR dopo tre giorni [5].

INR > 6 : sospendere TAO per un giorno e somministrare 2 mg di Vitamina K per os; controllo INR il giorno successivo; riprendere TAO se INR prossimo al range con dose ridotta del 10 – 20 % [5].

INR > 8 : possono essere somministrate dosi superiori di vitamina K (3 -5 mg); controllo INR il giorno successivo [5].

Sospetto sovradosaggio di NAO in assenza di emorragia

CARBONE ATTIVO SE ASSUNTO NELLE 2 ORE PRECEDENTI Osservazione per individuare precocemente eventuali sanguinamenti (osservazione prolungata in caso di insufficienza renale).

Mantenere pressione arteriosa ed output urinario adeguati e valutare dialisi in caso di assunzione di Dabigatran (es. assunzione per tentamen) [10].

Ripristino della profilassi tromboembolica

In linea generale nei pazienti sottoposti a *reversal therapy* **dosi profilattiche** di eparina a basso peso molecolare o di eparina sodica possono essere iniziate a 24-48 ore dall'evento acuto e comunque quando l'emorragia sia arrestata. In caso di **emorragia intracranica** non è opportuno somministrare la profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) prima di 72 ore e comunque dopo controllo TAC della stabilità della lesione [5, 11]. Utile, nel frattempo, attuare la profilassi meccanica per il TEV. La **ripresa del trattamento anticoagulante orale** è controversa e basata soltanto su "pareri di esperti" [11–13]. La scelta del *timing* si basa sul bilanciamento, caso per caso, tra il rischio trombo embolico ed emorragico del paziente:

- nei casi a rischio tromboembolico elevato [12], nei pazienti con protesi valvolare meccanica (specialmente in sede mitralica), nelle trombosi delle camere cardiache, nel tromboembolismo venoso e arterioso recente (< 30 giorni precedenti all'evento) , la ripresa della TAO è da considerare già dopo 2-3 settimane. Pareri di esperti possono ulteriormente guidare l'avvio dell'anticoagulazione in specifiche situazioni cliniche (es. specifica valvola meccanica in sede mitralica o aortica);
- nei pazienti che abbiano avuto emorragia cerebrale spontanea a sede tipica la ripresa della TAO è giustificata solo quando il rischio tromboembolico sia elevato. In ogni caso la ripresa non deve avvenire prima di 7-10 giorni dall'evento emorragico ed in condizioni cliniche/radiologiche stabili;
- nei pazienti che abbiano avuto un'emorragia cerebrale spontanea lobare, l'alto rischio di recidiva emorragica rende problematico il ripristino della TAO qualunque sia il rischio trombo-embolico di base del paziente;
- nei pazienti che abbiano avuto un ematoma sotto durale [13] o un'emorragia subaracnoidea l'indicazione alla ripresa ed il suo timing vanno discussi con lo specialista esperto.

In tutti questi casi si suggerisce un confronto fra i clinici che hanno in cura il paziente, esperti di emostasi e trombosi e neurologi.

Bibliografia

- [1] Baglin T., Hillarp A., Tripodi A. et al. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2013; 11:756-60
- [2] Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51
- [3] Makris M., Van Veen JJ., Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal. The true question is: what are we looking for? *Blood transf* 2011; 9:117-119
- [4] Holland L., Warkentin TE., Refaai M., et al., Suboptimal effect of a three factor prothrombin complex concentrate (Profililine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion* 2009;49:1171-77
- [5] FCSA, Guida alla terapia con anticoagulanti orali, XI ed 2012
- [6] O'Shaughnessy D.F., Attembury C., Bolton Magge P., et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br.J.Haematol.* 2004;126:11-28.
- [7] Martinowitz U, Michealson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in uncontrolled bleeding: a report by Israeli multidisciplinary rVIIa task force. *J Thromb Haemost.* 2005;3:640-648.
- [8] Lazo-Langner A., Lang ES., and Douketis J. Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Critical Care* 2013; 17:230-242
- [9] Pernold G., Albaladejo P., Godier A., et al., Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP)-March 2013. *Arch Cardiovasc Disease* 2013; 106:382-393
- [10] Alikhan R., Rayment R., Keeling D., et al., The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J* 2013;0:1-6
- [11] Linee guida SPREAD 2012, VII edizione, 14 marzo 2012.
- [12] Atrial Fibrillation (Management of) 2010 and Focused Update (2012). ESC Clinical Practice Guidelines.
- [13] Chari A., Clemente Morgado T., Rigamonti D., Recommencement of anticoagulation in chronic subdural haematoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg* Jul 8.

Appendice

Valutazione del rischio embolico ed emorragico individuali (LG AIAC 2010; LG ESC 2010)

Score CHADS2 per la valutazione del rischio tromboembolico individuale e rispettive percentuali di rischio per ogni punteggio espressi come % paziente per anno. (Gage BF et al JAMA. 2001;285:2864-2870)

CHADS2 Punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio		
C	Scompenso cardiaco (Congestive heart failure)	1
H	Ipertensione arteriosa sistemica (Hypertension)	1
A	Età ≥ 75 a (Age)	1
D	Diabete (Diabetes)	1
S2	Ictus (Stroke)	2
	Nessuno dei precedenti	0

Punteggio CHADS2 totale	Rischio di eventi cardioembolici per i diversi punteggi % paz. per anno (IC)
0	1.9 (1.2-3.0)
1	2.8 (2.0-3.8)
2	4.0 (3.1-5.1)
3	5.9 (4.6-7.3)
4	8.5 (6.3-11.1)
5	12.5 (8.2-17.5)
6	18.2 (10.5-27.4)

Score CHA₂DS₂-VASc per la valutazione del rischio tromboembolico individuale e rispettive percentuali di rischio per ogni punteggio espressi come % paziente per anno. (Lip Y et al. Chest; 2010;137;263-272, Olesen JB et al. BMJ 2011;342:d124)

CHA ₂ -DS ₂ -VASc punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio			Punteggio CHA ₂ -DS ₂ -VASc totale	Rischio di eventi cardioembolici per i diversi punteggi % paz. per anno (IC)
C	Scompenso cardiaco/disfunzione VS (≤40%) (Congestive heart failure/LV dysfunction)	1	0	0.78 (0.58 - 1.04)
H	Ipertensione arteriosa sistemica (Hypertension)	1	1	2.01 (1.70 - 2.36)
A ₂	Età ≥ 75 a (Age)	2	2	3.71 (3.36 - 4.09)
D	Diabete (Diabetes)	1	3	5.92 (5.53 - 6.34)
S ₂	Ictus-TIA-tromboembolismo (Stroke-TIA-thromboembolism)	2	4	9.27 (8.71 - 9.86)
	Malattie vascolari* (Vascular disease)	1	5	15.26 (14.35 - 16.24)
A	Età 65-74 (Age)	1	6	19.74 (18.21 - 21.41)
Sc	Sesso femminile (Sex category, i.e. female)	1	7	21.50 (18.75 - 24.64)
	Nessuno dei precedenti	0	8	22.38 (16.29 - 30.76)
			9	23.64 (10.62 - 52.61)

*Pregresso infarto miocardio, vasculopatie periferiche, placca aortica complicata, precedenti rivascularizzazioni e amputazioni dovute a vasculopatie periferiche.

Punteggio – CHA ₂ -DS ₂ -VASc	
0	Basso
1	Moderato/intermedio
≥ 2	Alto

Score HAS-BLED per la valutazione del rischio emorragico individuale e rispettive percentuali di rischio di emorragie maggiori per ogni punteggio espressi come % paziente per anno.

(Pisters R et al. Chest 2010;138;1093-1100)

HAS-BLED punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio		
H	Ipertensione (H ypertension)	1
A	Anormalità della funzione renale ed epatica (1 punto ciascuno) (A bnormal renal or liver function)	1 0 2
S	Ictus (S troke)	1
B	Emorragia (B leeding)	1
L	INR L abile	1
E	Età avanzata (> 65 a) (E lderly)	1
D	Farmaci o alcol (1 punto ciascuno) (D rugs or alcohol)	1 0 2
	Nessuno dei precedenti	0

Punteggio HAS-BLED totale	Rischio di emorragie maggiori per i diversi punteggi % paz. per anno
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.50
6	...
7	...
8	...
9	...

Score massimo 9 punti

Punteggio – HAS-BLED	
0 - 2	Basso
≥ 3	Alto

