



Documento di consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione

Gruppo di lavoro:

Damiano Parretti, Piero Grilli e Fernanda Bastiani per SIMG
Cesare Manotti, Daniela Poli e Sophie Testa per FCSA

Prefazioni

Prefazione presidente SIMG. La gestione del paziente con cronicità rappresenta sempre di più uno dei maggiori ambiti di attività per i medici di medicina generale, anche alla luce della nuova organizzazione delle cure primarie rivolta alla presa in carico globale del paziente con le sue comorbidità. Questo aspetto connota e rende unica ed insostituibile la nostra professione di medici di cure primarie; presuppone un appropriato impegno di risorse sanitarie, economiche e sociali, e una adeguata competenza per la gestione di condizioni cliniche anche complesse del paziente.

Tra gli ambiti di attività che soprattutto negli ultimi anni ha avuto una crescente rilevanza deve essere considerata la gestione dell'anticoagulazione, per diversi motivi: aumento di prevalenza delle patologie con indicazione alla terapia anticoagulante anche a causa dell'innalzamento della vita media della popolazione, migliorati iter diagnostici e migliorata capacità di diagnosi precoce, maggior appropriatezza prescrittiva con conseguente aumento di prevalenza dei pazienti trattati, e soprattutto l'ingresso di nuovi farmaci, i NOACs, che ha determinato una maggior efficacia e soprattutto una maggior sicurezza nei pazienti trattati.

Esistono ancora criticità legate alle differenti competenze dei medici di medicina generale per la gestione autonoma del paziente anticoagulato, diverse normative regionali o aziendali che solo in alcune realtà locali favoriscono la presa in carico di questi pazienti, e la persistenza di piani terapeutici che tolgono ingiustamente ai medici di medicina generale la possibilità della prima prescrizione di farmaci, che in ogni caso devono conoscere perché il paziente, spesso comorbido e in politrattamento, si rivolge al medico di medicina generale per qualsiasi problema o evento concomitante.

Esistono inoltre pazienti particolarmente complessi o instabili per i quali una gestione integrata con gli specialisti diventa auspicabile e necessaria.

Per tutti questi motivi un confronto e una condivisione di percorsi ed obiettivi tra i diversi attori della gestione della terapia anticoagulante è opportuno anche ai fini di una migliore interazione e di un miglioramento della qualità dell'assistenza.

Nasce così questo documento di consensus, voluto dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), e dalla Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e della Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA), che vuole essere un riferimento per un approccio clinico comune, una condivisione nella ripartizione e nel riconoscimento reciproco dei ruoli, ed una testimonianza rivolta a politici ed amministratori, chiamati a facilitare sistemi normativi e di cure da cui il cittadino possa trarre reale beneficio, pur nell'ottica della necessità della buona gestione e della ottimizzazione delle risorse disponibili.

Dott. Claudio Cricelli
Presidente Nazionale SIMG

Prefazione presidente FCSA. Sono davvero felice di poter presentare, unitamente al Presidente SIMG Dr. Claudio Cricelli, il documento congiunto di *Consensus* per la gestione del paziente anticoagulato, frutto di un intenso lavoro collaborativo fra le 2 Società Scientifiche. Il ringraziamento va naturalmente a chi ha fatto il lavoro di stesura e di revisione per l'intenso lavoro svolto, con l'approvazione ed il supporto dei Consigli Direttivi e Presidenti delle due Società Scientifiche.

Il messaggio che emerge dal *Consensus* è semplice e forte: la stretta collaborazione tra il medico di medicina generale ed il centro FCSA offre al paziente anticoagulato il meglio delle cure possibili. Permette infatti di affrontare, nel modo più efficace e completo, i vari aspetti della complessità del paziente anticoagulato, spesso anziano, fragile, con patologie e terapie multiple. L'aiuto dello specialista è importante nell'impostazione iniziale del trattamento, nella valutazione di eventuali fattori di instabilità, o di non risposta al trattamento, oltre che attualmente indispensabile per la soluzione di aspetti normativi (leggi, piano terapeutico per gli anticoagulanti "diretti"). Il medico di medicina generale è il professionista che ha in carico la gestione quotidiana del trattamento, con la necessaria e profonda conoscenza personale del suo paziente, in grado pertanto di adattare ed integrare la cura durante il follow-up, invariabilmente complicato dalle mutevoli condizioni cliniche.

Si tratta di una collaborazione che, in alcune Regioni ed in alcune aree territoriali, già esiste e funziona bene, consentendo anche una efficace gestione a domicilio dei pazienti più fragili. Credo sia superfluo enfatizzare i pregi medici ed umani di tali risultati. L'auspicio è che il *Consensus* sia in grado di stimolare ed ampliare la collaborazione anche ad altre realtà (penso alle grandi città) dove storicamente la relazione tra paziente, MMG e Centro FCSA può risultare più complessa.

La "sorpresa" (che per me tale non è stata), è che la stesura del documento di *Consensus* si è rivelata anche più semplice del previsto: da medici, parliamo la stessa lingua ed abbiamo lo stesso obiettivo, fortemente condiviso: il benessere dei nostri pazienti.

Dott. Marco Moia
Presidente FCSA

INDICE

Parte prima

Aspetti generali

	pag
I dati epidemiologici	6
fattori di rischio del tromboembolismo	8
I dati di Health Search	9
Le necessità della condivisione dei percorsi e delle scelte	10
Le complicanze emorragiche e trombotiche in corso di terapie anticoagulanti	13
Il controllo di laboratorio nei pazienti anticoagulanti	14
Le criticità gestionali	15
Le diversità regionali e territoriali nella organizzazione e gestione dell'anticoagulazione	17
La necessità di una gestione condivisa	20
Bibliografia	22

Parte seconda

Le fasi del Percorso Clinico Organizzativo (PCO)

Premesse	24
Valutazione iniziale e presa in carico del paziente	26
Il follow up dei pazienti in terapia con farmaci AVK	27
Inizio e proseguimento del trattamento	27
Le interazioni farmacologiche	27
Gestione del sovradosaggio e reverse	28
Procedure chirurgiche	29
Complicanze emorragiche	33
Il follow up dei pazienti in terapia con farmaci DOAC	36
Inizio e proseguimento del trattamento	36
Le interazioni farmacologiche	36
Gestione del sovradosaggio e reverse	37
Procedure chirurgiche	38
Complicanze emorragiche	39
Gestione condivisa ed integrata dei pazienti in trattamento anticoagulante orale	40
Il percorso clinico/organizzativo per la gestione integrata dei DOAC	43

Parte prima

Aspetti generali

I dati epidemiologici

Prevalenza di utilizzo dei farmaci anticoagulanti in pazienti con indicazioni specifiche

Si stima che nel nostro paese i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali (AO) siano oltre un milione, pari al 1.5-2% della popolazione generale, nonostante sia noto che si tratta di farmaci sottoutilizzati rispetto alle condizioni per cui sono indicati. Il loro uso è andato crescendo nel corso degli ultimi 20 anni principalmente in seguito alle evidenze che hanno dimostrato la grande efficacia di questi trattamenti nella prevenzione dello stroke nella fibrillazione atriale. La recente immissione nel mercato dei DOAC ha dato un impulso importante all'utilizzo di AO in relazione alla semplificazione del trattamento che questi farmaci hanno consentito. Si prevede pertanto che una parte molto più consistente di persone sarà sottoposta a tali trattamenti nel prossimo futuro.

Le condizioni per le quali è indicata la profilassi con AO sono:

1. I portatori di protesi valvolari cardiache. Si stima che in Italia circa 1.000.000 di pazienti siano stati trattati con un impianto protesico valvolare. Questi pazienti hanno indicazione al trattamento con anticoagulanti orali nei primi 3-6 mesi dopo l'impianto di protesi valvolari biologiche e per tutta la vita in caso di protesi valvolari meccaniche. Ad oggi la maggior parte delle protesi valvolari cardiache è costituita dalle protesi biologiche, tuttavia i pazienti con protesi meccaniche che restano in terapia anticoagulante per tutta la vita rappresentano una parte consistente dei pazienti in AO, stimata ad oggi in circa il 15% del totale. Nei pazienti portatori di protesi valvolari possono essere utilizzati solo AO anti vitamina K (AVK), mentre non sono utilizzabili gli AO diretti (DOAC).
2. La fibrillazione atriale (FA) costituisce la principale indicazione al trattamento con AO. La prevalenza di questa aritmia è stimata in Italia al 1.9% della popolazione generale e nei paesi europei tra 2 e 3%. Tuttavia è noto che circa il 25% dei casi è asintomatico, pertanto si tratta di una prevalenza sottostimata. La prevalenza della FA aumenta con l'età interessando il 4% dei soggetti di età compresa tra 60 e 70 anni, per aumentare al 10-15% nei soggetti di età >80 anni, con oltre 1 milione di pazienti in Italia. La FA è la principale indicazione al trattamento con AO, interessando oltre 2/3 di tutti i pazienti in trattamento. Considerando il progressivo aumento dell'età media della popolazione nel nostro paese è inoltre una patologia in aumento e per la quale è noto che ancora la profilassi con AO è sottoutilizzata, interessando solo circa la metà di coloro che avrebbero indicazione a tale trattamento. Per questa indicazione sono utilizzabili sia AVK che DOAC.
3. Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta un'altra importante indicazione al trattamento anticoagulante. La sua prevalenza nella popolazione generale è stimata in 1-2 casi ogni 1000 abitanti, tuttavia la prevalenza aumenta con l'età raggiungendo 13 casi per 1000 tra i soggetti di età >65 anni. Si tratta di una condizione che interessa circa il 25% dei pazienti in trattamento anticoagulante. I pazienti con TEV hanno indicazione al trattamento per 3-6 mesi dall'evento, mentre un trattamento a lungo termine è indicato in soggetti con episodi recidivanti o ad elevato rischio di recidiva (in caso di neoplasia, Sindrome da anticorpi antifosfolipidi, trombofilie severe). Per questa indicazione sono utilizzabili sia AVK che DOAC.

4. Ci sono infine altre condizioni in cui gli AO possono essere utilizzati, anche se le evidenze su cui è basata l'indicazione sono modeste, quali le cardiomiopatie dilatative ad elevato rischio embolico, le arteriopatie periferiche, l'ictus ritenuto da causa cardioembolica in assenza di fibrillazione atriale, l'ipertensione polmonare, la cardiopatia ischemica. In queste condizioni è tuttavia possibile solo l'uso di AVK in quanto i DOAC non sono stati studiati in questi contesti.

I fattori di rischio del tromboembolismo

1. Tromboembolismo arterioso

Il principale fattore di rischio per tromboembolismo arterioso è rappresentato dalla FA. Si stima infatti che circa il 20% degli stroke sia secondario alla presenza di FA ed è noto che si tratta di stroke più severi con il più elevato tasso di mortalità e disabilità rispetto agli stroke non cardioembolici. Il rischio embolico nella FA è aumentato in soggetti di età avanzata con un aumento progressivo a partire dall'età di 65 anni, e nei soggetti di età > 75 anni è stimato in oltre 5 volte rispetto ai soggetti senza FA. Sono inoltre fattori di rischio per stroke l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco, il diabete mellito e la storia di malattie cardiache. Il rischio è inoltre più alto nelle donne, in particolare se di età avanzata.

2. Tromboembolismo venoso (TEV)

I fattori di rischio per TEV sono rappresentati dalle condizioni che determinano immobilizzazione protratta quali interventi chirurgici, traumi o posizionamento di apparecchi gessati e allettamento protratto per cause non chirurgiche. Il rischio è maggiore tra i maschi e in soggetti con storia familiare di TEV. Nelle donne in età fertile si ha una incidenza più elevata in seguito alla gravidanza o all'utilizzo di estro-progestinici.

I dati HealthSearch

Quale prevalenza ha il trattamento anticoagulante orale nel nostro Paese ? Uno studio pubblicato nel 2004 da HealthSearch di SIMG ha ricercato la prescrizione di OA in un campione di 448.495 pazienti di età maggiore o uguale a 20 anni e ha dimostrato che lo 0,81% di questi, pari a 3.649 soggetti , è stato almeno una volta trattato con OA nel corso di un anno (anno di riferimento 2002). Applicando la proporzione con l'intera popolazione italiana (dati ISTAT 2002) si evince che solo nell'anno 2002 ben 376.882 pazienti sono stati in trattamento con OA. Sono stati inoltre indagati i più frequenti problemi che hanno richiesto l'uso di tale terapia : FA (45,6%), malattie valvolari cardiache (14,6%), TVP (12,2%), embolia arteriosa periferica (12,2%). La FA è la causa tuttora più frequente e per oltre il 50% di questi pazienti è raccomandata una terapia a lungo termine.

Negli anni il numero dei pazienti reclutati in OA è tuttavia progressivamente aumentato per cause diverse fra le quali non ultime il maggior acume sviluppato dai MMG nel riconoscimento precoce delle condizioni sensibili al trattamento (in primis la FA) e la miglior appropriatezza nelle scelte terapeutiche.

A dieci anni di distanza lo studio ISAF, SIMG-ANMCO, survey su Fibrillazione Atriale, pubblicato nel 2013 su American Journal of Cardiology ha infatti evidenziato nel nostro Paese una prevalenza della malattia che si attesta a quasi il doppio di quella riportata in precedenza in letteratura. Nel 2003 la prevalenza della FA sulla popolazione generale è 0,5-1 % , nel 2013 1,85 % . Nello studio su 295.906 pazienti 6036 (2,04%) sono affetti da FA (FA cronica 55,5%, FA persistente 24,3%, FA parossistica 20,2%).La percentuale di prevalenza del 2,04% è congruente con i dati di Gran Bretagna 1,8 %, Germania 2% e Svezia 2,9%. I pazienti sono trattati in modo appropriato, cioè con OA, solo nel 45% dei casi. Il costo annuo di ciascuno di questi pazienti si attesta sui 3000-3200 euro.

Nel 2016 è stata condotta a Parma un'indagine pilota sull'impiego dei farmaci antitrombotici nella Fibrillazione Atriale in Medicina Generale, per migliorare qualità ed esiti di assistenza attraverso una revisione fra pari. Lo studio ha dimostrato che la percentuale di pazienti in FA e in terapia antitrombotica con OA risulta nettamente superiore (78%) rispetto a quanto riportato in letteratura. Frutto probabilmente della pluridecennale gestione integrata.

La necessità della condivisione dei percorsi e delle scelte

Le necessità sanitarie dei pazienti in terapia anticoagulante

Il paziente in terapia anticoagulante presenta necessità sanitarie peculiari, indipendenti dal tipo di farmaco anticoagulante utilizzato, quali la formazione del paziente stesso e la conoscenza da parte del personale medico e infermieristico delle procedure da seguire in caso di complicanze. Tali necessità devono essere soddisfatte per ottimizzare il vantaggio terapeutico della terapia anticoagulante stessa. E' necessaria pertanto un'adeguata formazione del personale medico e infermieristico, oltre a mettere in atto le misure sanitarie necessarie affinché il paziente presenti il minor rischio di sviluppare complicanze e il maggior vantaggio terapeutico. In tabella 1 sono sintetizzate e messe a confronto le necessità sanitarie dei pazienti trattati con farmaci antivitaminati K (AVK) e pazienti trattati con i farmaci anticoagulanti ad azione diretta (DOACs).

Farmaci AVK	Le necessità sanitarie	DOACs
SI	Visita di prescrizione (<i>anamnesi, obiettività clinica, terapie concomitanti, assetto emostatico, funzione epatica e renale</i>)	SI
SI	Valutazione delle controindicazioni, della corretta indicazione, scelta del farmaco e del dosaggio (<i>o range terapeutico AVK</i>)	SI
SI	Informazione/Educazione completa (<i>con rinforzo educativo periodico</i>)	SI
12-15 v/anno	Routinari prelievi ematici per controlli di laboratorio	3-4v/anno
SI	Aggiustamenti "esperti" delle dosi	NO
NO intrinsecamente legato ai controlli PT INR	Controllo compliance/aderenza	SI
SI	Gestione e Guida delle condizioni a rischio	SI
SI	Preparazione ad interventi chirurgici/manovre invasive (<i>tempi di sospensione e/o eventuale bridging therapy</i>)	SI
SI	Gestione delle complicanze maggiori	SI
SI	Gestione delle complicanze minori	SI
SI	Rivalutazione clinico/terapeutica in caso di cambiamenti dello stato di salute	SI

Tab1: le necessità sanitarie del paziente in TAO (AVK e DOACs)

A) LA GESTIONE DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON FARMACI AVK

Il modello gestionale ottimale del paziente in terapia con AVK è oggi ben strutturato, se pur non ovunque ancora pienamente sviluppato e prevede che siano garantite le seguenti azioni:

- 1) Visita del paziente e valutazione attenta delle indicazioni e controindicazioni al trattamento
- 2) Prima dell'inizio del trattamento anticoagulante effettuare i seguenti test di laboratorio: emocromo, PT, aPTT, fibrinogeno, ALT, AST, creatinina
- 3) Registrare i dati anagrafici, l'indicazione alla terapia anticoagulante, le patologie e i trattamenti farmacologici associati, possibilmente in una cartella informatizzata dedicata alla gestione della terapia anticoagulante.
- 4) Informare/formare il paziente sulla terapia anticoagulante illustrandone: benefici, possibili complicanze, modalità di assunzione del farmaco, suggerimenti sullo stile di vita, necessità di avvisare i professionisti che lo prenderanno in carico in caso di interventi chirurgici o assunzione di nuovi farmaci.
- 5) Valutare sulla base dei test di laboratorio e sulla raccolta anamnestica la posologia dell'anticoagulante orale da somministrare, evitando dosi d'attacco. Programmare la data del successivo controllo, consegnando nella stessa giornata di effettuazione del controllo del PT INR la prescrizione del trattamento con lo schema posologico giornaliero da seguire.
- 6) Nella fase di induzione della terapia con AVK ricontrollare frequentemente i pazienti (ad esempio ogni due o tre giorni) fino a quando il valore del loro PT INR sarà stabilizzato, cioè quando il valore

del test risulterà per almeno due volte consecutive all'interno del range terapeutico e comunque maggiore o uguale a 2.0. A questo punto l'intervallo tra le visite potrà essere anche di 4-6 settimane nei pazienti stabili.

- 7) Provvedere alla consegna di materiale informativo cartaceo (vademecum). Inoltre consegnare un tesserino identificativo riportante oltre ai dati anagrafici anche: indicazioni al trattamento anticoagulante, tipo di farmaco, posologia, orari di assunzione, recapito in caso di urgenza.

B) I FARMACI ANTICOAGULANTI AD AZIONE DIRETTA (DOAC)

I farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta selettiva e reversibile del fattore X attivato (FXa) o del fattore II attivato (FIIa), sono da pochi anni disponibili anche in Italia per la profilassi dell'ictus cardioembolico nei pazienti con FA non valvolare e per il trattamento del tromboembolismo venoso, dopo essere stati approvati per la prevenzione del tromboembolismo venoso nella chirurgia ortopedica elettiva di protesi d'anca e di ginocchio. Anche in Italia, come in altri paesi, l'autorità regolatoria (AIFA) ha raccomandato di porre particolare attenzione nella selezione dei pazienti da trattare con i DOAC, ed emergono numerose segnalazioni che evidenziano come le complicanze associate a questi trattamenti siano spesso dovute ad una non corretta selezione o gestione del paziente trattato.

I DOAC attualmente disponibili in Italia sono quattro, appartenenti a due classi farmacologiche:

- 1) dabigatran, farmaco ad azione specifica e selettiva inibente il FIIa
- 2) apixaban, edoxaban e rivaroxaban farmaci ad azione specifica e selettiva inibente il FXa

I DOAC hanno mostrato un profilo farmacologico prevedibile nel paziente "standard", caratteristica che ha determinato l'indicazione alla somministrazione di dosi fisse giornaliere senza la necessità di controlli dell'effetto anticoagulante indotto dalla terapia nonostante sia stata dimostrata un'ampia variabilità della relazione dose/risposta. Ognuno dei 4 DOAC è disponibile in due dosi al fine di adattare il trattamento nei soggetti a maggior rischio emorragico. Le indicazioni per la scelta della dose ridotta variano da farmaco a farmaco e devono tenere conto dell'età, del peso corporeo, della funzionalità renale e dell'eventuale associazione con farmaci interferenti. Infatti tutti i DOACs sono substrati della P-glicoproteina (P-gp), proteina di trasporto trans membrana, coinvolta nel trasporto di numerose molecole farmacologiche. I farmaci anti Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ma non il farmaco ad attività anti-IIa (dabigatran) vengono metabolizzati a livello epatico tramite il sistema del citocromo P450 (CYP3A4), pertanto si consiglia di evitare l'associazione di tali farmaci con farmaci a forte azione inibitoria o potenziante di questi sistemi.

Va segnalato infine che l'insufficienza renale, una condizione di frequente riscontro in particolare nell'anziano, modifica il profilo farmacologico dei DOAC anche se in misura variabile tra i diversi farmaci. Si tratta pertanto di una condizione che deve essere attentamente monitorata durante il trattamento.

Dati conclusivi sulle indicazioni ad effettuare un test di laboratorio non sono al momento disponibili. Esiste tuttavia un crescente consenso tra gli esperti circa l'utilità del dosaggio di laboratorio in alcune specifiche condizioni.

Un recente documento di consensus intersocietario redatto dalla Società Italiana di Emostasi e Trombosi (SISET), da FCSA, dalla Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare (SIBioC) e dalla Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL), ha proposto le seguenti raccomandazioni:

1. Test per il dosaggio dei DOAC dovrebbero essere resi disponibili per i clinici al più presto in tutti i laboratori clinici.
2. Le autorità regolatorie dovrebbero urgentemente approvare il loro uso nella gestione dei pazienti in situazioni cliniche specifiche.
3. Linee guida specifiche per l'uso di tali test di laboratorio dovrebbero essere implementate in ogni ospedale.

Le condizioni nelle quali tali test sono consigliati sono:

- 1) Il paziente in trattamento con DOAC che deve affrontare un intervento chirurgico o una procedura invasiva deve sospendere il trattamento anticoagulante. Il timing di questa sospensione dipende dall'emivita del farmaco e della funzione renale del paziente, con un intervallo compreso tra 24 e 96 ore prima della procedura (*strategia farmacocinetica*). Tuttavia gli studi clinici di fase III hanno evidenziato che le procedure chirurgiche e tutte le manovre invasive effettuate con la sospensione del trattamento per un tempo calcolato in base all'emivita del farmaco, senza un adeguato controllo

del paziente, hanno determinato circa il 5% delle complicanze emorragiche maggiori perioperatorie in elezione e circa il 18% delle complicanze emorragiche nella chirurgia d'urgenza. L'applicazione invece di una strategia basata sul dosaggio del farmaco residuo in fase perioperatoria (*strategia di laboratorio*) darebbe un'informazione diretta e più sicura e sarebbe pertanto preferibile.

- 2) Nel paziente incosciente ricoverato in ospedale dopo un trauma, un'emorragia o per un intervento chirurgico d'urgenza.
- 3) Nel paziente con trombosi o emorragia in corso di terapia anticoagulante, per valutare l'eventuale insuccesso o sovradosaggio terapeutico e guidare l'utilizzo di antidoti (attualmente disponibili solo per dabigatran) o altri presidi emostatici.
- 4) Prima di una terapia trombolitica.
- 5) Altre condizioni nelle quali i test potrebbero dare informazioni di rilievo sono rappresentate da: l'uso di farmaci interferenti, in soggetti di peso corporeo molto basso o molto elevato, quando si sospetti un iperdosaggio anche nel paziente asintomatico.

Tutti i pazienti che iniziano un trattamento con DOAC, siano essi naive o pazienti già in terapia con farmaci AVK, devono ricevere: una adeguata informazione sulla terapia anticoagulante e sull'importanza dell'aderenza al trattamento, sulla necessità di segnalazione tempestiva al medico referente e/o al Medico di Medicina Generale di eventuali effetti collaterali e/o complicanze.

E' pertanto raccomandabile fornire in prima visita:

- corretta educazione del paziente riguardo i benefici e i rischi dell'anticoagulazione
- educazione del paziente e familiari ad una corretta aderenza alla terapia anticoagulante
- un adeguato referto medico.

Complicanze emorragiche e trombotiche in corso delle terapie anticoagulanti

Al fine di ridurre le complicanze correlate alla terapia anticoagulante è necessario applicare modelli gestionali che consentano di ottenere il miglior risultato clinico possibile, applicando con accuratezza le modalità di gestione dei pazienti a seconda della categoria di anticoagulanti utilizzati.

Per quanto riguarda i pazienti in trattamento con AVK è ormai consolidato che esiste una stretta correlazione fra stabilità del trattamento, permanenza nel range terapeutico (misurata come tempo in range terapeutico - TTR) ed eventi clinici. La percentuale di TTR per garantire quanto più possibile un trattamento efficace e sicuro è stata definita oltre il 65%.

Un recente studio svedese, utilizzando il registro indipendente Auricola, ha evidenziato come le complicanze tromboemboliche ed emorragiche, in particolare le emorragie cerebrali, sono significativamente minori nel gruppo di pazienti con TTR > 70% rispetto al gruppo con TTR < 70%.

La rilevazione periodica di questi indicatori (almeno annualmente nella popolazione generale dei pazienti e verificata in modo puntuale ad ogni controllo nel singolo paziente) è indispensabile per valutare l'appropriatezza prescrittiva degli AVK a garanzia della sicurezza ed efficacia del trattamento.

Da diversi anni i Centri Trombotici di FCSA eseguono annualmente il controllo della qualità terapeutica mediante misurazione del TTR dei pazienti seguiti: i valori di TTR rilevati nei 280 Centri aderenti alla FCSA risultano mediamente elevati, con valori intorno al 67,9% nella totalità dei pazienti e al 68,7% nei pazienti con FA.

Uno studio osservazionale prospettico italiano recentemente pubblicato ha dimostrato un'incidenza di eventi avversi sia tromboembolici che emorragici migliore rispetto a quella rilevata negli studi registrativi effettuati con i DOAC.

In questo studio sono stati inclusi un totale di 5707 pazienti in AVK consecutivi reclutati dall'inizio del trattamento AVK e seguiti per un totale di 8907 anni/paziente. I risultati ottenuti hanno dimostrato come l'adeguata gestione organizzativa e clinica, fornita da Centri Specialistici dedicati alla gestione dei trattamenti antitrombotici sia realmente efficace e sicura. Tale risultato può essere ottenuto anche impiegando il modello di gestione integrata che prevede una stretta e costante collaborazione fra MMG e Centri Specialistici. Questo modello ha infatti dimostrato risultati equiparabili in termini di qualità clinica e di controllo di qualità del trattamento. Sarebbe auspicabile che tale modello fosse diffuso a livello nazionale sia nella gestione dei pazienti in AVK, ma anche per migliorare l'efficacia e sicurezza dei pazienti trattati con DOAC.

Per quanto attiene i DOAC, di fondamentale importanza per cercare di ridurre l'incidenza di eventi avversi è la applicazione strutturata di un modello di gestione organizzativo e clinico incentrato sul paziente in cui è indispensabile la stretta collaborazione fra Specialisti e MMG.

Il controllo di laboratorio nei pazienti anticoagulati

Il laboratorio, insieme ad un adeguato controllo clinico nell'ambito di un modello gestionale strutturato, ha sempre rivestito un ruolo di primaria importanza per garantire l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti con i farmaci anticoagulanti tradizionali (farmaci antivitamina K AVK, eparine). Come è noto, il monitoraggio dei livelli di anticoagulazione attraverso il dosaggio periodico del tempo di protrombina (PT) espresso in INR (International Normalized Ratio) ha garantito ottimi risultati nelle diverse indicazioni cliniche per le quali il trattamento è necessario. Il monitoraggio dei farmaci AVK comporta l'adeguamento posologico in relazione ai risultati ottenuti per garantire e mantenere costante nel tempo il range terapeutico ottimale, variabile a seconda delle diverse indicazioni cliniche. Il motivo per cui si è scelta l'espressione del PT in INR per il trattamento con i farmaci AVK è da ricondurre alla dimostrazione di una maggiore omogeneità tra i diversi laboratori che ha favorito la migliore comparabilità dei risultati.

I farmaci DOAC sono stati introdotti nella pratica clinica senza indicazioni relative alla necessità di monitoraggio di laboratorio, rispetto alla misura dell'entità dell'anticoagulazione. Questo approccio deriva dalla dimostrazione, utilizzando dosi fisse di farmaco, della non inferiorità dei DOAC in termini di complicanze emorragiche e tromboemboliche rispetto ai farmaci AVK.

Ad oggi non esiste una raccomandazione per un monitoraggio volto all'adeguamento posologico delle due classi di DOAC che comprendono un farmaco ad azione specifica e selettiva inibente il fattore IIa (dabigatran) e tre farmaci ad azione anti Xa (apixaban, edoxaban e rivaroxaban). Dalla loro introduzione nella pratica clinica si è però evidenziata la necessità di controlli dei livelli di anticoagulazione in particolari condizioni quali, ad esempio: in caso di complicanze emorragiche o tromboemboliche, nella chirurgia d'emergenza, in caso di somministrazione di antidoti o prima di procedere a trombolisi, nella preparazione peri-operatoria, in caso di potenziali interferenze farmacologiche, nei cambiamenti dello stato di salute, nei pazienti sottopeso o sovrappeso, nell'insorgenza di insufficienza epatica e/o renale, in pazienti molto anziani, nel sospetto di scarsa compliance o aderenza al trattamento.

Il Laboratorio, attraverso il dosaggio dei DOAC, rappresenta un mezzo orientabile al controllo del paziente in situazioni a rischio, mentre il monitoraggio routinario dei DOAC, e cioè la valutazione dei livelli di anticoagulazione per adeguarne la posologia, non trova, al momento attuale indicazioni assolute per le quali si attendono i risultati di studi in corso.

Si segnala che, poiché questi farmaci agiscono su tutti i test coagulativi, non solo di primo ma anche di secondo livello (ad esempio dosaggio dell'antitrombina, proteina C, proteina S, lupus anticoagulant, fattori della coagulazione, ecc), in generale si sconsiglia l'effettuazione di tali diagnostiche in corso di trattamento. Nel caso tale circostanza si verificasse, qualsiasi risultato dovrà essere valutato da esperti, affinché possa avere un corretto valore clinico.

In generale, la valutazione di laboratorio del paziente che inizia un trattamento anticoagulante, deve includere, oltre alla valutazione dell'assetto emostatico basale (PT e aPTT), anche:

- il controllo della funzionalità epatica e renale, ovvero la valutazione delle vie di escrezione dei farmaci, che in caso di alterazione potrebbe comportare pericolosi sovradosaggi con conseguente aumento del rischio emorragico;
- un esame emocromocitometrico basale, sia per escludere eventuali gravi anemie e piastrinopenie, che potrebbero controindicare il trattamento, che per avere un parametro di confronto utile a valutare e quantificare eventuali perdite ematiche.

Le criticità gestionali

Le situazioni cliniche di gran lunga più importanti per l'uso della terapia anticoagulante orale con DOAC o AVK, sono rappresentate dalla trombosi venosa profonda degli arti inferiori (terapia e profilassi delle recidive), dalle valvulopatie cardiache e dalla fibrillazione atriale (in entrambi i casi profilassi del tromboembolismo). Sebbene sia la diagnosi di queste patologie che l'inizio della terapia avvengano generalmente in ambiente ospedaliero, il medico di medicina generale (MMG) è comunque sempre coinvolto nella gestione della terapia anticoagulante, sia pur con impegno e responsabilità differenti da medico a medico e da paziente a paziente. Questa osservazione ci porta ad affrontare un importantissimo aspetto della terapia anticoagulante nell'ambito delle cure primarie, quello delle criticità. Per quanto attiene la gestione della terapia anticoagulante orale in Medicina Generale (MG), si devono rilevare notevoli differenze sia di tipo territoriale (percorsi formativi e accordi integrativi in alcune aziende sanitarie) che di tipo individuale o di gruppo. Questo spiega perché, accanto a medici che gestiscono autonomamente la terapia anticoagulante ve ne sono altri che demandano interamente questa attività agli specialisti. Esaminiamo brevemente le criticità tipiche della MG:

Aspetti qualificanti per una corretta gestione del paziente in trattamento con AVK:

Conoscenze teoriche

- 1) Appropriatelyzza
- 2) Esperienza pratica
- 3) Organizzazione del lavoro
- 4) La valutazione di qualità
- 5) Istruzione dei pazienti

Aspetti qualificanti per una corretta gestione del paziente in trattamento con DOAC:

1. Conoscenze teoriche
2. Appropriatelyzza
3. Valutazione delle indicazioni e delle controindicazioni alla terapia e nel corso del follow up
4. Valutazione della aderenza e della compliance del paziente
5. Follow-up corretto
6. Verifica la scadenza dei piani terapeutici Istruzione dei pazienti

Criticità

1. Non prescrivibilità dei DOAC da parte dei MMG
2. Organizzazione del lavoro per la presa in carico del paziente in terapia anticoagulante orale

Sappiamo che diversi pazienti con FA sono in terapia con ASA anziché con TAO (studio ATA-AF), e questo determina un maggior rischio di stroke.

Un altro aspetto riguarda, per i pazienti già in terapia anticoagulante orale, i diversi tipi di trattamento e le differenze in efficacia e sicurezza tra i pazienti in terapia con AVK e DOAC.

Tutti i principali TRIALS clinici hanno mostrato una non inferiorità per gli indicatori primari di efficacia, ictus ed embolismo sistemico, e in alcuni casi sono risultati anche superiori rispetto al warfarin.

Per quanto attiene la sicurezza, si è evidenziata una riduzione significativa di eventi emorragici maggiori, soprattutto in riferimento a emorragia cerebrale, rispetto al warfarin.

Per questo motivo, soprattutto nei pazienti che presentano i criteri di rimborsabilità AIFA e non presentino controindicazioni specifiche, essenzialmente rappresentate dalla presenza di Fibrillazione Atriale valvolare o da un FG < 30 ml/min, dovrebbe essere intrapresa una terapia con uno dei DOAC attualmente disponibili (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Queste considerazioni, condizionate anche dalla non prescrittibilità dei DOAC da parte dei MMG, evidenziano la necessità della formazione permanente su questi temi. Per il MMG occorre conoscere i diversi farmaci, le dosi da prescrivere in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente, il follow up da eseguire

Molte criticità potranno essere affrontate e per molti aspetti superate se la Medicina Generale Italiana sarà realmente ed operativamente riorganizzata con la attuazione delle Associazioni Funzionali Territoriali (AFT) e le Unità Complesse di Cure Primarie (UCCP), o Case della salute secondo i diversi modelli regionali utilizzando il modello della gestione delle patologie croniche, Chronic Care Model (medicina di iniziativa), dove la presa in carico della persona affetta da patologie croniche, compresi i pazienti che necessitano di terapie per la profilassi trombo embolica, da parte del Medico di Medicina Generale potrà essere supportata da Infermieri e Medici Specialisti nel territorio, compresi anche Medici di Medicina Generale con Speciale Interesse (GPwSI) in particolari aspetti nella gestione delle cronicità e che potranno fare da consulenti ai colleghi all'interno delle AFT.

Le diversità regionali/territoriali nella organizzazione e gestione dell'anticoagulazione

La terapia con farmaci antitrombotici orali ha trovato una sempre più larga indicazione, per il trattamento e/o per la prevenzione di numerose condizioni tromboemboliche, in molti campi della patologia cardiaca e vascolare (venosa od arteriosa), di interesse medico, chirurgico e specialistico.

Scopo fondamentale di questa terapia è quello di deprimere, in modo controllato e reversibile, la coagulabilità del sangue per ottenere la massima protezione possibile dagli incidenti tromboembolici con il minimo rischio di emorragie

Attualmente vengono utilizzati:

gli Antivitamina K- AVK agiscono in modo indiretto su diversi fattori emocoagulativi e per la loro variabilità biologica richiedono un periodico controllo di laboratorio per l'aggiustamento della dose;

i farmaci anticoagulanti orali diretti DOAC sono molecole di sintesi, caratterizzate da un meccanismo d'azione selettivo, capace di bloccare uno specifico fattore della cascata coagulativa . Si tratta di farmaci molto maneggevoli, vengono somministrati a dose fissa e non richiedono routinariamente monitoraggio di laboratorio, esistono solo poche condizioni cliniche in cui il dosaggio plasmatici, mediante test specifici, di questi farmaci è indispensabile. Nella gestione dei pazienti in DOAC ha un ruolo fondamentale il MMG (che ha necessità di formazione continua) per garantire efficacia e sicurezza oltre che contribuire alla rilevazione degli eventi avversi

Per ottimizzare la sicurezza ed efficacia degli anticoagulanti orali occorre che i pazienti siano periodicamente controllati, dal punto di vista laboratoristico (solo per gli AVK, dato il loro effetto biologico) che clinico. Essenziale è la periodica verifica di specifici indicatori di efficacia e sicurezza.

La sorveglianza dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali sia AVK che DOAC presuppone il convergere di svariate attività e di diverse competenze, ed implica attività di istruzione, di indirizzo e di controllo dei pazienti.

In Italia, si può ipotizzare l'esistenza di tre diversi Modelli Organizzativi/Gestionali, esistono, infatti, solo dati isolati e non omogenei fra loro.

Modelli organizzativi

1) **Gestione Globale** del Centro Trombosi (**CT**) di riferimento, che prevede la responsabilità globale della sorveglianza dei pazienti in trattamento antitrombotico: determinazione INR (solo per AVK), prescrizione appropriata terapia antitrombotica, informazione pazienti, verifica periodica indicatori di efficacia e sicurezza dedicati.

2) **Gestione Integrata da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) in stretto collegamento con il CT territoriale (GI)**, indispensabili : formazione continua, condivisione in rete informatica data base gestionale e programma dedicato gestione anticoagulanti AVK e DOAC con possibilità di consulenza continua on line e telefonica di emergenza del Centro di riferimento, periodica verifica indicatori di controllo di qualità

3) **Gestione del MMG** : i prelievi INR vengono effettuati direttamente nell'ambulatorio del MMG o in laboratorio, e il MMG prescrive la terapia, senza alcun collegamento formale ed istituzionale con i Centri Trombosi e non in condizione di verificare e dimostrare puntualmente l'efficacia e sicurezza del trattamento prescritto.

Nella Tabella sono esemplificati i vantaggi e gli svantaggi dei Vari Modelli organizzativi utilizzati sul territorio nazionale per la gestione dei trattamenti antitrombotici. Risulta evidente come i Modelli CT e GI rappresentino il miglior modo per gestire con appropriatezza e sicurezza i trattamenti antitrombotici. I vantaggi e gli svantaggi dei vari Modelli di sono riassunti nella Tabella 1.

	CT	GI	UMC
Gestione informatizzata AVK (algoritmi dedicati e data base condiviso)	+++	+++	+/-
Rilevazione indicatori di efficacia e sicurezza	+++	+++	(?)
Controllo,Qualità Terapeutica (TTR)	+++	+++	(?)
% Eventi avversi	+++	+++	(?)
Costi diretti ed Indiretti	+++	+++	-
Formazione continua	+++	+++	++
Difficoltà accesso alle prestazioni	+	+++	+++
Affollamento strutture ospedaliere	-	+++	+++
Gestione DOAC	+++	+++	+/-

Tab 1. Modelli organizzativi gestione terapie antitrombotiche. Vantaggi (+), svantaggi (-), (+/-) casi isolati o non formalizzati, (?) non dimostrabile con obiettività.

I Modelli CT e GI hanno dimostrato superiorità significativa dal punto di vista della efficacia e sicurezza del trattamento : significativa la riduzione degli eventi avversi nei pazienti seguiti con Modello CT o GI rispetto al Modello UMC e conseguente la riduzione dei costi per il sistema sanitario, derivanti dalla significativa riduzione degli eventi.

In Italia la prevalenza dei pazienti in trattamento antitrombotico (AVK e DOAC) può essere stimata intorno al 1,7% con ampia variabilità (2.4-1.3) della popolazione pari a circa 1.200.000 persone (dati FCSA).

Di queste il 67% è trattato per FANV , il 28% per TVP e PVM, il 5% per altre patologie a rischio tromboembolico. Da segnalare un dato preoccupante che è quello della grande variabilità di impiego dei trattamenti antitrombotici, nelle varie Regioni. Nel 2015 sono stati censiti 359 CT (di cui 287 CT federati ad FCSA). Esaminando i pazienti trattati per la profilassi del cardioembolismo per FANV esiste una grande differenza di impiego del trattamento antitrombotico quasi 30 punti percentuali di differenza fra Veneto (71%) e Sicilia (40%), differenze che risultano anche maggiori, a livello ASL, per l'esistenza di importanti differenze dei livelli di accesso in determinate aree geografiche .

Dai dati FCSA si può dedurre, poi, che solo un terzo dei pazienti viene seguiti con Modello 1 e 2., mentre l'altro 60% secondo il Modello 3, con le possibili conseguenze connesse a questa modalità in termini di efficacia e sicurezza, in mancanza di verifica degli opportuni indicatori.

Le differenze assistenziali (scelta di modelli organizzativi/gestionali, nel livello di accesso ai trattamenti antitrombotici, fra le varie regioni e nelle diverse ASL) può determinare importanti ricadute sulla appropriatezza degli interventi sanitari e conseguentemente a livello economico per il mancato impiego di profilassi tromboembolica o per gli esiti causati da una cattiva gestione dei trattamenti.

Il 29 Aprile 2010 è stato sancito accordo fra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano concernente "Linee di indirizzo per il miglioramento della qualità e sicurezza dei pazienti in terapia antitrombotica".(pubblicato sulla GU della Repubblica Italiana , n.121 del 26 Maggio 2010.

In tale documento, in sintesi, le Regioni e le Province Autonome si impegnano a :

promuovere ed adottare soluzioni e percorsi diagnostico-assistenziali per i pazienti affetti da patologie croniche in trattamento con terapia anticoagulante in modo da garantire **l'appropriatezza, la qualità, l'equità delle prestazioni erogate, nonché la sicurezza dei pazienti** anche sulla base di Linee-guida prodotte dal Sistema nazionale Linee Guida

privilegiare la costituzione o, laddove già presenti, il consolidamento, di reti diagnostico-terapeutiche regionali e/o interregionali che permettano il coinvolgimento e l'integrazione dei Centri antitrombosi (CT), con le strutture ospedaliere, i MMG, gli specialisti di settore e strutture di assistenza territoriale e domiciliare laddove presenti.

La costituzione o il consolidamento delle reti dovrà avvenire sulla base di una programmazione delle relative attività, che definisca la distribuzione ottimale, le caratteristiche delle strutture accreditate ed il loro assetto organizzativo.

Tali impegni, tuttavia, in questi anni, non hanno trovato applicazione, come auspicabile, se non in isolate e poche realtà, per cui attualmente si rendono necessarie azioni, condivise fra MMG, Specialisti e Pazienti, a livello istituzionale per cercare di uniformare gli interventi sanitari sul territorio nazionale e garantire equità ai pazienti, che necessitano di trattamenti antitrombotici, che se non condotti con la appropriatezza dovuta possono causare eventi avversi dovuti ad una loro inadeguata gestione, come affermato, nelle premesse, del citato documento.

La necessità di una gestione integrata

La gestione integrata (GI) tra i Centri Emostasi(FCSA) e i Medici di Medicina Generale(MMG) dei pazienti in terapia anticoagulante orale , specie di quelli anziani affetti da pluripatologie , è una strategia sotto molti aspetti adeguata e vincente, da una decina d'anni sperimentata con successo e consolidata in alcune regioni (Emilia-Romagna, Lombardia,Veneto, Umbria).

Finalità della gestione integrata è fornire ai MMG strumenti e competenze per giungere a livelli di qualità pari ai Centri Emostasi di riferimento. A tal scopo sono stati individuati questi **strumenti** :

- 1) formazione continua teorico-pratica ,
- 2) adeguati ed affidabili controlli INR (coagulometri portatili),
- 3) software e data-base con programma gestionale dedicato e condiviso con F.C.S.A. per la gestione informatizzata della prescrizione
- 4) monitoraggio attento delle performance attraverso periodici controlli di qualità con indicatori di attività, efficacia, formazione (aggiornamento).

I risultati sin qui ottenuti sono soddisfacenti e dimostrano: incremento costante del numero dei pazienti reclutati in gestione integrata e del numero dei MMG disponibili al progetto (a Parma l'esperienza iniziata nel 2004 con 150 pazienti e 11 MMG ha raggiunto ora numeri decisamente più significativi : 3500 pazienti e 120 MMG su 300 totali), qualità del trattamento GI vs CSA con persistenza di INR in range sovrapponibili o addirittura migliori del centro di riferimento, efficacia e sicurezza con uguale o minore incidenza di eventi avversi nella GI vs CSA. Analoghe le esperienze di Umbria e Lombardia (Tab1) .Infine soddisfazione e qualità percepita dai pazienti

I **vantaggi** della gestione integrata sono da attribuirsi innanzitutto ad una migliore organizzazione del lavoro ma essa riconosce il suo punto di forza nell'integrazione di conoscenze e competenze e ha come esito una migliore qualità dei risultati clinici. Inoltre ciascun soggetto trae dall'integrazione un beneficio peculiare.

Ai **Centri FCSA** è offerta la possibilità di scolare i grandi numeri di persone che si presentano periodicamente ai controlli, con ricadute positive sull'utilizzo corretto delle risorse umane che più agevolmente possono seguire i casi più complessi e dedicarsi a studio, ricerca e formazione.

Inoltre possono accedere attraverso il software o il rapporto diretto con il MMG ad una quantità di informazioni utili sul paziente e sul contesto in cui vive per prendere le decisioni più adeguate. Il vantaggio immediato per i **pazienti** è rappresentato da non doversi più spostare per i prelievi conquistando la possibilità di accessi più agevoli, senza code, in ambienti già familiari e prossimi a casa, con risposte più tempestive. Nel lungo termine la qualità percepita è quella di una risposta più adeguata ai loro bisogni di cura, la possibilità cioè di trovare un'attenzione personalizzata e non standardizzata che tiene conto di ogni aspetto della loro vita. Infine essi percepiscono l'offerta di una équipe di cura abituata ad affrontare i problemi attraverso confronto e collaborazione, con migliori chances di risolverli in modo adeguato. **Il MMG** custodisce ma condivide la conoscenza del paziente (patologie concomitanti e pregresse, terapie in atto, aderenza alle cure, compliance, presenza/assenza del care giver, abitudini di vita e voluttuarie) sperimenta la possibilità di un'alleanza terapeutica , individua i margini di successo di un intervento di medicina di iniziativa adeguato e la possibilità di interventi di educazione sanitaria ed empowerment del paziente. Il lavoro in team con i centri CSA gli consente di praticare tutto questo con competenza e di migliorare i risultati della cura. Peraltro, l'attuazione del trattamento con i NAO si svolge secondo un percorso a prevalente sviluppo territoriale, dal momento che si riducono notevolmente i frequenti e routinari approcci specialistici, soprattutto di laboratorio, imposti dall'utilizzo degli AVK. Il MMG è notevolmente coinvolto nelle problematiche legate alla fibrillazione atriale. Spesso è il primo che attiva l'iter diagnostico in sospetto di fibrillazione atriale, ed è colui che mette in pratica attuazione la terapia anticoagulante orale. E' prassi quotidiana che lo specialista, generalmente cardiologo, prescriva l'anticoagulante orale, ma spenda poche parole per istruire il paziente, che invece si rivolge al suo medico di famiglia. I vantaggi delle nuove organizzazioni del lavoro (equipe multidisciplinari e dove possibile di co-location, coabitazione di MMG, specialisti , personale di studio ed équipe infermieristica) esitano non

appena nel miglioramento dei risultati di permanenza in range dei pazienti o della diminuzione di eventi emorragici minori e maggiori, ma anche nell'incremento reciproco del sapere e della soddisfazione nel lavoro con riduzione del burn-out e delle strategie di barriera.

Anno	CREMONA (2016)		LECCO MERATE (2016)		PARMA (2012)		PERUGIA	
	GI	CSA	GI	CSA	GI	CSA	GI	CSA
Numero pazienti N (% anni paz.)	1520 1482)	2851 (2754)	1216 (1170)	5154 (4706)	1336 (1251)	915 (910)	761	
Età media/anni	77.4	73.8			76.0	75.6		
Sesso masch/femm	58.2	59.4			55,6	59,7		
InidicazioneAvkNum. (%)								
FA	912(60)	1653 (58)	851(70)	3362 (65)	421(64)	360(67)		
TVP/TEP	304 (20)	628 (22)	170(14)	700(14)	90(14)	63(12)		
Altre	304 (20)	570(20)	195(16)	1083(21)	115(22)	112(21)		
TTR % del totale								
Sotto	21	21	14	15	19	19	16%	
Entro	72	74	76	74	67	65	75%	
Sopra	7	5	10	11	14	16	09%	
EVENTI num. (% anni paz.)								
Emorr.Maggiori	18 (1.18)	26 (0.91)			26(2,14)	25(2.75)		
Tromboembolie	16 (1.05)	20 (1,01)			25(2.05)	25(2,75)		
TOTALI	34 (2.23)	46 (1.92)			51 (4,9)	50 (5,5)		

Tab 1

BIBLIOGRAFIA

- Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, Brignoli O, D'Ambrosio G, Maglia G, Grimaldi M, Ermini G. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol.* 2013;111:705-11.
- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:464–474.
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
- Filippi A, Sessa E, Trifirò G, Mazzaglia G, Pecchioli S, Caputi AP, Cricelli C-. Oral anticoagulant therapy in Italy : prescribing prevalence and clinical reasons -*Pharmacol Res.* 2004 Dec; 50(6):601-603
- Sani E, Schianchi P, Bastiani F et al. Atrial fibrillation and anticoagulants: Parma area pilot survey in collaboration with General Practitioners. *SIMG* 2016
- Morelli FB, Mandelli PM, Venturini M, Allori Granati A, Giustini SE et al- La gestione del paziente in TAO in Medicina Generale e lo score CHADS2: una revisione tra pari. *SIMG* 2008;6:52-56
- Battigelli D, Filippi A, Brignoli O, Guillaro B, Giustini SE. Disease Management.Fibrillazione atriale in Medicina Generale. *Collana Disease Management SIMG.* Pacini Editore 2013
- Björck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Själander A.:Outcomes in a Warfarin – treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2016 May 20; 1:172-180.
- Tosetto A, Manotti C, Marongiu F : Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA) clinical quality study group. Center-Related Determinants of VKA Anticoagulation Quality: A Prospective, Multicenter Evaluation. *PLoS One*, 2015;10:e0144314.
- Palareti G, Antonucci E, Migliaccio L, Erba N, Marongiu F, Pengo V, Poli D, Testa S, Tosetto A, Tripodi A, Moia M. Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations and in management results in Italian anticoagulation clinics compared with those recorded 20 years ago. *Intern Emerg Med.* 2017 May 13 (epub).
- Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, Legnani C, Lippi G, Manotti C, Marcucci R, Moia M, Morelli B, Poli D, Steffan A, Testa S. Position paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A consensus document from SISET, FCSA, SIBioC, SIPMeL. *Blood Transf*, 2017 (epub).
- Samama MM, Guinet C, Le Flem L. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view. *Thromb Res.* 2012 Oct;130 Suppl 1:S88-9.
- Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e44S-e88S.
- Guida alla terapia antitrombotica. Raccomandazioni della Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) Guida FCSA-Edizione 2017.

Andreotti F, D'Angela D, Mancusi RL, Spandonaro F. Prevalence of atrial fibrillation, treatment eligibility and consumption of oral anticoagulants in Italian Local Health Authorities: impact of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *G Ital Cardiol*, 2017;18:230-238.

Regione Emilia Romagna : Indicazioni per l'uso della terapia anticoagulante orale e suo monitoraggio
Protocollo intesa fra Azienda USL Parma e MMG per la gestione integrata della TAO (31 agosto 2006).

Parte seconda

Le fasi del Percorso Clinico Organizzativo (PCO)

Premesse

Il numero dei pazienti in Trattamento Antitrombotico Orale (TAO) è destinato ad aumentare sempre di più, poiché vi è un progressivo ampliamento all'utilizzo dei trattamenti anticoagulanti, in particolare per alcune indicazioni quali - ad esempio - la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale, si osserva una sempre maggiore diffusione delle conoscenze in merito alle indicazioni e modalità di utilizzo di tali farmaci, e per il progressivo invecchiamento della popolazione generale (la prevalenza delle indicazioni terapeutiche alla TAO aumenta infatti con l'età).

Scopo del presente PDTA è di definire e condividere il percorso del paziente in TAO nell'ambito del Sistema Sanitario Regionale, individuando l'insieme delle misure sanitarie necessarie per garantire - attraverso una gestione strutturata ed integrata - l'appropriatezza prescrittiva, il follow-up, la gestione delle complicanze, le necessità informative del paziente (All.1) e formative del personale sanitario del territorio che condivide con gli specialisti la responsabilità di rendere il più sicuro ed efficace possibile il trattamento antitrombotico, qualsiasi sia la scelta terapeutica individuata (All.2).

La TAO comprende l'impiego di due categorie fondamentali di farmaci : farmaci AVK (Antagonisti della Vitamina K, es. Coumadin o Sintrom) che con DOAC (*Direct Oral AntiCoagulants -Anticoagulanti Orali ad azione Diretta*, noti comunemente anche con l'acronimo di NAO -*Nuovi Anticoagulanti Orali*) (Tab.1).

Anticoagulanti orali Antagonisti della Vitamina K (AVK)	Warfarin (Coumadin)
	Acenocumarolo (Sintrom)
	Fenoprocumone (Marcumar, ...) *
	Indandionici (Previscan, ...) *
Anticoagulanti orali diretti (DOAC)	Apixaban (Eliquis)
	Dabigatran Etxilato (Pradaxa)
	Rivaroxaban (Xarelto)
	Edoxaban (Lixiana)
* Farmaci non attualmente in commercio in Italia, ma potenzialmente utilizzati da pazienti stranieri	

Tab 1

La TAO può essere condotta - per tutte le indicazioni - con i farmaci AVK, mentre i DOAC possono essere utilizzati solo nelle seguenti indicazioni terapeutiche attualmente autorizzate:

- ✓ prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale non valvolare (cioè non associata a protesi valvolare meccanica o a stenosi valvolare mitralica moderata o severa),
- ✓ trattamento e prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare),
- ✓ la prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

I DOAC sono sottoposti a monitoraggio da parte dell'AIFA e sono prescrivibili a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) solo se vengono soddisfatti specifici criteri di inclusione ed esclusione indicati nel Piano Terapeutico. Il Piano Terapeutico per la erogazione DOAC può essere predisposto, per il momento, esclusivamente solo dagli specialisti individuati da AIFA (cardiologi, neurologi, internisti, medici dei Centri Emostasi e Trombosi) ed autorizzati dalle singole Regioni su proposta delle Aziende Sanitarie territoriali.

Valutazione iniziale e presa in carico del paziente

L'indicazione alla TAO è posta da diversi Specialisti competenti: cardiologi, neurologi, internisti, medici dei Centri Emostasi e Trombosi. Questo può avvenire anche attraverso l'invio del paziente allo Specialista da parte del MMG

In occasione della prima visita lo Specialista deve definire/valutare attentamente:

l'anamnesi

le condizioni cliniche generali

le terapie concomitanti

l'indicazione alla TAO

la presenza di eventuali controindicazioni (assolute e relative) alla TAO

la durata del trattamento

il tipo di anticoagulante da utilizzare,

la posologia (DOAC) o il range terapeutico (AVK)

gli esami di laboratorio preliminari (crasi ematica, assetto emostatico, funzione epatica e renale, test di gravidanza in tutte le donne in età fertile).

Al termine della prima visita lo Specialista deve indicare se egli stesso provvederà alla presa in carico (follow-up) del paziente; diversamente invierà il paziente ad una delle seguenti figure di riferimento:

a) **il Centro Emostasi e Trombosi** di pertinenza territoriale: i pazienti vengono presi in carico in toto per quanto riguarda le necessità sanitarie relative alla TAO; è opportuno che ad essi siano indirizzati i pazienti più fragili, ad alto rischio emorragico e tromboembolico;

b) **il Medico di Medicina Generale**, previo adeguato programma formativo (vedi oltre);

Nel caso che il follow-up del paziente in TAO venga svolto dal Medico di Medicina Generale, si raccomanda l'integrazione tra queste figure e il Centro Emostasi e Trombosi di pertinenza territoriale per una gestione condivisa del paziente.

Un modello ottimale di gestione condivisa ed integrata può essere implementato per ottimizzare la qualità globale del trattamento, attraverso la condivisione della cartella informatizzata dedicata.

Il Medico di Medicina Generale interviene nella gestione di primo livello applicando il sistema gestionale di controlli clinici e di laboratorio periodici previsti per far fronte alle necessità sanitarie dei pazienti, mentre il Centro Emostasi e Trombosi può svolgere un ruolo di secondo livello intervenendo in caso di complicanze, di preparazione ad interventi chirurgici/manovre invasive, note o sospette interferenze farmacologiche, significativi cambiamenti dello stato di salute.

Il follow-up dei pazienti in terapia con farmaci AVK

Inizio e proseguimento del trattamento

Successivamente alla valutazione iniziale ed all'educazione "terapeutica", il modello di follow-up del paziente in terapia con AVK che meglio garantisce l'appropriatezza dell'approccio terapeutico-assistenziale prevede le seguenti azioni:

- 1) l'inserimento dei dati del paziente (dati anagrafici, patologie associate, trattamenti farmacologici associati, indicazione/i alla terapia anticoagulante, tipo di AVK, range terapeutico) in un programma informatico dedicato alla gestione del paziente, dove tali software siano presenti (ad esempio nei Centri Emostasi e Trombosi o presso studi associati di Medici di Assistenza Primaria);
- 2) la definizione della posologia iniziale (*) dell'AVK da somministrare e la data del primo controllo del PT-INR;
- 3) la consegna, nella stessa giornata di effettuazione del controllo del PT-INR, del modulo di risposta contenente il risultato del PT-INR, lo schema posologico giornaliero da seguire e la data del successivo controllo del PT-INR; nella fase di induzione della terapia con AVK il controllo del PT-INR andrà eseguito frequentemente fino all'ottenimento della stabilizzazione del PT-INR; nei pazienti stabilmente in range terapeutico l'intervallo tra i controlli del PT-INR potrà essere anche di 4-6 settimane;
- 4) verifica periodica della persistenza dell'indicazione alla TAO e dell'eventuale comparsa di eventuali controindicazioni, della comparsa di nuove patologie e delle condizioni generali del paziente, dell'aderenza terapeutica e di eventuali complicanze.

(*) a tal fine si consigliano i protocolli di induzione dell'FCSA

Le interazioni farmacologiche

Un farmaco interferisce con gli anticoagulanti orali tipo AVK quando, in relazione alla sua assunzione o sospensione, si riscontri un valore di PT-INR >5 o < 1.5, oppure quando esso determini una variazione del dosaggio dell'anticoagulante >25% in pazienti con buona compliance, in range terapeutico nei tre controlli precedenti e in assenza di cause evidenti di aumento o diminuzione di PT-INR.

È necessario ricordare che non solo l'introduzione di farmaci può interferire sulla TAO con AVK ma anche la loro sospensione modifica i valori di PT-INR, ovviamente in senso opposto a quanto è accaduto con l'inizio dell'assunzione.

Gli anticoagulanti orali presentano tre caratteristiche che favoriscono la comparsa di pericolose interazioni con altri farmaci:

- elevato legame con le proteine plasmatiche
- metabolismo dipendente dal citocromo P450
- stretto intervallo terapeutico.

Le interazioni possono portare ad un aumento o ad una diminuzione dell'effetto anticoagulante. Ovviamente la sospensione del farmaco interferente porta a variazioni opposte. La maggior parte

delle segnalazioni sull'interazione con anticoagulanti orali è basata su singoli episodi dove, spesso, l'interazione è farmacologicamente plausibile, ma non necessariamente provata. Questo spiega l'elevato numero di farmaci considerati capaci d'interazione.

Nell'Allegato 3 è indicato un elenco dei farmaci potenzialmente interagenti classificati in base alla solidità delle evidenze e alla rilevanza clinica.

Il rischio di complicanze, emorragiche o trombotiche, da interferenza farmacologica può essere minimizzato con opportune misure:

- Tutte le volte che si inizia o si sospende un trattamento con un farmaco è necessario intensificare la frequenza dei controlli clinici e, nel caso dei AVK, anche di laboratorio.
- E' consigliabile un'adeguata educazione dei pazienti, invitandoli a segnalare e registrare l'assunzione di prodotti della farmacologia ufficiale e/o di medicina alternativa (quali prodotti omeopatici o di erboristeria) ed i farmaci per uso topico (creme, pomate, ect.).
- E' altresì utile che i pazienti informino gli operatori sanitari del fatto che si trovano in terapia anticoagulante orale.

Il medico che sorveglia la terapia anticoagulante orale dovrebbe fornire al paziente una lista di farmaci non interferenti da assumere per il trattamento di situazioni morbose frequenti come il dolore o la febbre. Si segnala inoltre che sono presenti alcuni siti che forniscono informazioni aggiornate sull'interferenza tra i farmaci anticoagulanti orali ed altri farmaci (www.micromedex.com).

L'uso di farmaci analgesici-antiinfiammatori, soprattutto i FANS (paracetamolo, aspirina, ibuprofene, naprossene, ketoprofene, diclofenac, nimesulide, ketorolac, etc.), in corso di terapia anticoagulante, è molto frequente.

Come è noto, i FANS inibiscono la funzionalità piastrinica e pertanto aumentano il rischio emorragico, sia in associazione ai AVK che ai DOAC. Inoltre, come già ricordato, i FANS possono avere effetti gastro-lesivi ed aumentare il rischio di sanguinamenti gastrici (il meno gastrolesivo è l'ibuprofene). E' noto che i FANS interferiscono con il metabolismo dei AVK, ma di recente sono riportate loro interazioni anche con il metabolismo degli inibitori diretti del Fattore X (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) e della trombina (Dabigatran).

Gestione del sovradosaggio e reverse

Si parla di sovradosaggio o, più correttamente, di "eccesso di anticoagulazione" **quando il PT-INR è superiore** al range terapeutico assegnato al paziente. Ciò può essere dovuto ad una posologia eccessiva dell'AVK o ad un'aumentata sensibilità del paziente agli AVK indotta da vari motivi, quali malattie intercorrenti (diarrea, febbre), assunzione di farmaci interferenti, eccesso alcolico, modificazioni dietetiche, tireotossicosi, epatopatia. Generalmente si ritiene che il sovradosaggio esponga il paziente ad un elevato rischio emorragico quando il PT-INR supera il valore di 5. In caso di sovradosaggio asintomatico è sempre consigliata la riduzione e/o sospensione del trattamento anticoagulante. La somministrazione di vitamina K è in grado di correggere l'iperdosaggio in 12-24 ore. Piccole dosi di vitamina K somministrate per via orale (per esempio Konakion 2 mg) sono in grado di correggere valori elevati di INR più rapidamente e senza aumentare in maniera significativa il rischio di eventi trombotici.

In particolare, per la gestione del sovradosaggio asintomatico è indicato il seguente comportamento:

PT-INR superiore al range terapeutico ma inferiore a 5: ridurre la dose del farmaco AVK del 1° giorno (dal 50% fino alla sospensione in relazione al rischio emorragico del paziente) e continuare con una dose ridotta del 10-20%, con controllo INR entro 7 giorni;

PT-INR compreso tra 5 e 6: sospendere la TAO per un giorno e continuare con una dose ridotta del 10-20%, con controllo INR entro 4-7 giorni;

PT-INR superiore a 6: sospendere la TAO per un giorno e somministrare 2 mg di vitamina K per via orale (Konakion® fiale prima infanzia 2mg); controllo INR il giorno successivo o comunque non appena possibile, riprendendo la TAO dal 2° giorno con una dose ridotta del 10-20%.
Se il PT-INR è superiore a 8 possono essere somministrate dosi superiori di vitamina K (3-5mg). Nei soggetti in trattamento con acenocumarolo, farmaco a più breve emivita, può essere considerata la sola sospensione o la somministrazione di vitamina K alla dose di 1 mg.

Procedure chirurgiche

La chirurgia e le manovre invasive nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K (AVK) costituiscono un problema crescente di pazienti in AVK, spesso in età avanzata e con patologie associate, e per le aumentate indicazioni agli interventi chirurgici di elezione (1). In occasione di interventi chirurgici o manovre invasive l'interruzione della terapia con AVK può aumentare il rischio tromboembolico (TE); la sua continuazione può invece aumentare il rischio di emorragie.

Le opzioni terapeutiche sono classicamente:

1. Non sospendere il trattamento con AVK

(necessario valore di INR < 3.0 determinato il giorno prima o il giorno dell'intervento).

2. Sospensione temporanea con eventuale sostituzione con eparina a dosi terapeutiche, sub terapeutiche o profilattiche come da Guida FCSA ("*bridging therapy*") quando l'INR è inferiore all'intervallo terapeutico, in funzione dei rischi emorragici e tromboembolici individuali ed associati all'intervento.

L'American College of Cardiology, l'American Heart Association (ACC/AHA) e l'American College of Chest Physicians (ACCP) suggeriscono la "*bridging therapy*" nella maggior parte dei pazienti mentre altri autori applicano la terapia eparinica solo nei pazienti con un rischio TE molto elevato (2-4).

Mentre vi è chiara evidenza che l'eparina non frazionata (ENF) ed a basso peso molecolare (EBPM) siano efficaci nella prevenzione del TE venoso, controverso è il loro effetto nella prevenzione del TE arterioso. Le scelte terapeutiche sono in genere condivise nei pazienti ad elevato rischio di TE, controverse sono quelle per i pazienti con rischio moderato e basso.

È necessario quindi, per la sicurezza del paziente, definire il rischio emorragico peri operatorio, come pure il rischio tromboembolico del paziente (Tab.2).

<i>Non richiesta sospensione</i>	<i>Basso rischio emorragico</i>	<i>Alto rischio emorragico</i>
Endoscopia senza biopsia Artrocentesi e iniezioni intessuti molli e articolari Punture e cateterismi di vene ed art. superficia Puntura sternale e biopsia osteo-midollare Procedure cardiologiche: Eco trans-esofageo	Endoscopia con biopsia	Ablazioni complesse in atrio sx
Oculistica: cataratta o glaucoma con anestesia topica	Biopsia prostatica o vescicale	Anestesia spinale o epidurale Puntura diagnostica lombare
Chirurgia superficiale: incisione ascessi, piccole escissioni cutanee (indicata una emostasi meccanica tramite sutura sulla sede della manovra).	Studio elettrofisiologico o ablazione con radiofrequenza	Biopsia epatica o renale Prostatectomia transuretrale
Odontoiatria: estrazione da 1 a 2 denti, chirurgia parodontale, incisione ascessi, implantologia, detartrasi, interventi canalari o su cariosi (indicata una emostasi meccanica tramite sutura sulla sede della manovra)	Impianto di PM o ICD (escluso condizioni anatomiche complesse) Studio agiografico	Chirurgia toracica Chirurgia addominale Chirurgia ortopedica maggiore
<i>Per ogni paziente valutare e discutere con il chirurgo il rischio tromboembolico ed emorragico individuale</i>		

Tab. 2 Intervento chirurgico e rischio emorragico.

Definizione rischio tromboembolico

a) pazienti a rischio di tromboembolismo alto

Pazienti con:

- Protesi meccanica mitralica.
- Protesi meccanica aortica non recente o associata a fibrillazione atriale.
- Protesi valvolare con pregresso TE arterioso.
- Fibrillazione atriale + pregresso TE arterioso o valvulopatia mitralica.
- Precedente tromboembolismo cardiogeno o non spiegato
- Tromboembolismo venoso recente (<3 mese)

b) pazienti a rischio di tromboembolismo basso-moderato

- Tutti gli altri pazienti in trattamento con AVK

Considerazioni pratiche

Detartrasi , terapie canalari, trattamento di processi cariosi, estrazioni dentarie semplici di non più di due denti, estrazioni multiple più di due denti o situazioni complesse, chirurgia cavo orale:

Nessun rischio emorragico, prosegue inalterata la terapia con AVK Eventuali punti di sanguinamento dopo detartrasi possono essere risolti con applicazione di ghiaccio e compressione con garza imbevuta di acido tranexamico.

Biopsie del cavo orale :

Prosegue inalterata la terapia con AVK, suturare la ferita chirurgica , compressione con acido tranexamico

Estrazioni dentarie:

1. Ablazione tartaro ed igiene orale con sciacqui con clorexidina 0.12% ogni 12 ore nei tre/quattro giorni precedenti.
2. Tutte le estrazioni dentarie sono eseguibili con INR<3 determinato il giorno precedente e/o il giorno stesso della manovra per permettere eventuali aggiustamenti terapeutici.
3. Estrarre non più di 2 elementi dentari per seduta
4. Anestesia peri-cementale intra-ligamentosa con mepivacaina 3% senza vasocostrittore.
5. Inserire tamponi di cellulosa ossidata nella sede ove è stato estratto l'elemento dentario.
6. Suturare la gengiva con filo non riassorbibile .
7. Al termine della manovra, dopo aver applicato la sutura, istruire il paziente ad effettuare compressione con garza imbevuta di acido tranexamico (1-2 fiale)
8. In caso di dolore post-intervento utilizzare paracetamolo o ibuprofene o tramadolo.
9. Rimozione della sutura dopo otto giorni.

Procedure per implantologia, estrazioni dentarie multiple (uguali o maggiori di tre) per seduta

Solo in condizioni particolari che riguardano una minima quota dei pazienti che devono essere sottoposti a interventi estesi sul palato, ad **estrazione di 3 o più elementi, oppure ad altre procedure chirurgiche**, può essere valutata la riduzione degli AVK portando l'INR 1.5-2 oppure la sospensione della terapia anticoagulante orale ed il passaggio a eparina a basso peso molecolare, secondo lo schema indicato per le procedure chirurgiche.

1. Far eseguire da tre/quattro giorni prima della manovra sciacqui con clorexidina 0.12%, ogni 12 ore
2. Controllo dell'INR 4 giorni prima della manovra.
3. E' utile modificare la terapia con AVK per ottenere valori di INR tra 1.5-2.0 il giorno precedente e/o il giorno stesso della manovra.
4. Modulare terapia anticoagulante per ottenere il valore INR previsto: ridurre del 50 % il giorno -3 e -2 (stesso dosaggio il -1) . Il giorno della procedura e nel giorno

successivo aggiungere al dosaggio giornaliero previsto per quel giorno il 50% in più (il giorno zero e il giorno +1).

N.B. In caso di sanguinamento applicare localmente acido tranexamico, esercitare compressione prolungata e applicare ghiaccio.

In tutte le procedure sopra riportate, nei casi in cui è richiesta, deve essere prescritta profilassi antibiotica della endocardite batterica con Amoxicillina 2 grammi in unica somministrazione, 1 ora prima della procedura.

Cataratta con anestesia retro-bulbare

Per la cataratta, deve essere incoraggiato l'uso dell'anestesia topica che non comporta modificazioni della terapia con AVK. Nel caso sia necessario l'uso di anestesia retro bulbare sospensione della terapia anticoagulante, secondo lo schema indicato per le procedure chirurgiche.

Litotrissia

La litotrissia è una procedura che si accompagna ad un rischio di ematoma renale pari a 4-6 ogni 1000 procedure, aumentato quando la zona interessata dall'onda d'urto comprende il parenchima renale (9-10). E' pertanto necessario effettuare la litotrissia in condizioni di sicurezza sospendendo la terapia con AVK secondo le procedure indicate per la chirurgia maggiore. Tuttavia non di rado la litotrissia prevede sedute ripetute, che vengono decise caso per caso in relazione al risultato ottenuto valutato ecograficamente. Questo comporta una notevole difficoltà nello stabilire la data della ripresa della terapia con AVK con tempi di mancata protezione antitrombotica anche molto lunghi. Pertanto le indicazioni all'applicazione di tale trattamento devono essere molto attentamente valutate nel paziente anticoagulato, limitando l'uso solo alle indicazioni assolute.

Procedure invasive cardiologiche

I pazienti cardiopatici hanno spesso la necessità di essere sottoposti a procedure o esami strumentali mentre sono in terapia con AVK. Più frequentemente si tratta di un cateterismo cardiaco, un impianto di *pace-maker* o di defibrillatore, o di una ecocardiografia per via transesofagea.

Mentre le prime due procedure si possono definire invasive dato l'approccio comunque chirurgico, la terza non prevede alcuna puntura o incisione cutanea, per cui non è richiesta sospensione ma unicamente determinazione dell'INR il giorno prima o il giorno della manovra che deve esse < 3.0.

Complicanze emorragiche

L'emorragia in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti può essere definita come emorragia in paziente con "coagulopatia acquisita da farmaci" che, in quanto tale necessita innanzitutto una diagnosi corretta ed il trattamento più efficace condotto attraverso una gestione specialistica

Le complicanze emorragiche, sia per AVK che per DOAC vengono classificate in Maggiori e Non Maggiori ma Clinicamente Rilevanti ed Emorragie Minori

EMORRAGIA MAGGIORE (EMG)

- Tutti gli eventi emorragici con riduzione acuta dell'emoglobina ≥ 2 g/dL, o per i quali è stato necessario trasfondere 2 o più unità di sangue.
- Sanguinamento sintomatico in un organo critico:
 - intra-cranico;
 - intra-spinale;
 - intra-oculare;
 - retro-peritoneale;
 - intra-articolare;
 - pericardico;
 - intramuscolare con sindrome compartimentale.

EMORRAGIA NON MAGGIORE CLINICAMENTE RILEVANTE (CRNM)

- Si considerano CRNM tutti gli eventi emorragici che non ricadono nei criteri delle EM ma che richiedono una particolare attenzione clinica (i.e. ricovero ospedaliero per il trattamento dell'episodio emorragico, interruzione del trattamento antitrombotico, possibilità di conseguenze cliniche per il paziente)

EMORRAGIA MINORE (EMI)*

* Le emorragie minori sono quelle che, per sede e/o entità, non richiedono usualmente la normalizzazione del difetto coagulativo ma quando si presentano occorre valutare : sede, durata, valore attuale di INR, compliance alla TAO, assunzione occasionale o abituale di altri farmaci (ASA, FANS, steroidi), possibili cause locali (traumatismo, iniezioni), patologie concomitanti (ipertensione, piastrinopenia, epatopatia, insufficienza renale).

Tutti i pazienti con eventi emorragici è necessaria l'esecuzione dell'INR ed altre indagini diagnostiche necessarie nel contesto clinico.

EMORRAGIA MINORE (EMI)

In presenza di emorragie minori senza eccessiva anticoagulazione è opportuno ricercare possibili cause locali di emorragia e mantenere l'INR nel *range* terapeutico o ridurlo se indicato dalla situazione clinica.

In caso di emorragie minori associate ad eccessiva anticoagulazione è opportuno riportare rapidamente l'INR al *target* terapeutico con le consuete procedure (riduzione/transitoria sospensione del farmaco, o vitamina K per os (per maggiori dettagli vedi Guida FCSA).

Considerazioni pratiche

Le sedi più frequentemente coinvolte nella comparsa di emorragie minori sono

la cute (ecchimosi cutanee non necessitano di trattamento) ed **ematomi muscolari** (trattabili con applicazione di ghiaccio e bendaggio compressivo) .

Le **emorragie congiuntivali** sono indipendenti dalla terapia con AVK e non necessitano di alcun trattamento specifico, analogamente alla otorragia che è solitamente dovuta ad un traumatismo locale e che pertanto richiede una valutazione specialistica.

Le **epistassi** sono generalmente determinate da alterazioni della ricca vascolarizzazione presente a livello delle narici e del loro contatto diretto con l'esterno che rende particolarmente vulnerabile la mucosa ed i vasi sanguigni sottostanti. Varie sono le cause che possono determinare una epistassi e la sua comparsa è spesso indipendente dal livello di anticoagulazione espresso dall'INR.

In caso di epistassi di entità medio-grave (gocciolamento veloce o fiotto):

- tamponamento esterno mediante compressione ala nasi; testa reclinata in avanti;
- tamponamento anteriore con tampone emostatico.
- eventuale trattamento antifibrinolitico (ad es. ac. tranexamico per os, 3 fiale x 3-4 volte al dì per max 72 ore)
- avvio del paziente a specialista ORL (anche in urgenza in caso di possibile / sospetta emorragia arteriosa e/o che richieda un tamponamento nasale posteriore spesso necessario in casi di epistassi arteriosa
- l'INR deve essere valutato sempre, ma se l'epistassi avviene in *range* terapeutico ed è facilmente controllabile con misure locali , la terapia con AVK può essere proseguita mantenendo valori di INR vicini al limite inferiore del *range* terapeutico. In caso di eccesso di anticoagulazione, questo deve essere corretto.

In linea di massima non è indicata la normalizzazione dell'attività emostatica ma è una opzione in caso di epistassi arteriosa non controllabile con misure locali .

In caso di **emoftoe** devono essere ricercate cause flogistiche o neoplastiche del polmone e/o delle vie aeree. Il trattamento con Acido Tranexamico alle dosi convenzionali è utile per ridurre l'entità del sanguinamento senza immediata sospensione della terapia con AVK.

In caso di **emospermia** non è richiesto alcun provvedimento specifico. Inviare per visita urologica, soprattutto in caso di episodi ripetuti.

La **macroematuria** è frequentemente associata ad eccessiva anticoagulazione. In tutti i casi è necessario il controllo dell' INR (se elevato, riportare al *target*; se perdura l'emorragia considerare normalizzazione) e dell' emocromo. Valutare altri sintomi urinari (stranguria, pollachiuria, disuria, dolore lombare), e anamnesi (note patologie prostatiche o vescicali, litiasi ureterale).

Ulteriori indagini in conseguenza.

In presenza di emorragie minori senza eccessiva anticoagulazione è opportuno ricercare possibili cause locali di emorragia e mantenere l'INR nel *range* terapeutico o ridurlo se indicato dalla situazione clinica.

In caso di emorragie minori associate ad eccessiva anticoagulazione è opportuno riportare rapidamente l'INR al *target* terapeutico mediante l'impiego di Vit.K per os, somministrata secondo gli schemi riportati sopra, tenendo in considerazione i tempi necessari per raggiungere valori desiderati di INR utilizzando la sola sospensione dell'anticoagulante orale.

Condizione di partenza	Obiettivo INR	Tempo necessario (approssimativo)
INR 2.0-3.5	1.0-1.5	3-4 gg
INR 5.0-8.0	2.0-3.0	3 gg
INR > 8.0	2.0-3.0	4-5 gg

Nelle emorragie non maggiori clinicamente rilevanti ed Emorragie Maggiori è indispensabile il rapido ripristino di una normale attività emostatica per ottenere INR <1.5 mediante l'impiego di Vit.K per infusione (vedi Guida FCSA)

Il follow-up dei pazienti in terapia con farmaci DOAC

Inizio e proseguimento del trattamento

Successivamente alla valutazione iniziale ed all'educazione "terapeutica", il modello di follow-up del paziente in terapia con DOAC che meglio garantisce l'appropriatezza dell'approccio terapeutico-assistenziale prevede le seguenti azioni:

- a)** inserimento dei dati del paziente (dati anagrafici, patologie associate, trattamenti farmacologici associati, indicazione/i alla terapia anticoagulante, tipo di DOAC, posologia, data di inizio del trattamento) in un programma/database informatico dedicato, laddove tali software siano presenti
- b)** definire la tempistica dei controlli clinici e di laboratorio (2-4 volte/anno) e definire la data del successivo controllo ambulatoriale
- c)** in occasione dei controlli periodici il medico provvederà all'aggiornamento delle informazioni cliniche e di laboratorio del paziente, a rilevare le date di rivalutazione o di interruzione del trattamento;
- d)** gestire il paziente in caso di complicanza;
- e)** gestire il paziente da sottoporre a chirurgia o manovre invasive;
- f)** valutare e documentare, all'inizio del trattamento, l'assetto emostatico, la crasi ematica, la funzione renale ed epatica del paziente;
- g)** valutare e documentare, periodicamente (2-4 volte l'anno), gli esami di laboratorio previsti nel follow-up;
- h)** rilevare e trascrivere complicanze ed eventi avversi associati al trattamento anticoagulante;
- i)** definire, conoscere e condividere i protocolli di trattamento dell'ospedale di riferimento in caso di procedure invasive o interventi chirurgici in elezione o in emergenza;
- j)** definire, conoscere e condividere la terapia medica e/o procedure chirurgiche/manovre invasive in caso di emorragie maggiori, spontanee o post-traumatiche, ed eventi tromboembolici. verifica periodica della persistenza dell'indicazione alla TAO e dell'eventuale comparsa di eventuali controindicazioni, della comparsa di nuove patologie e delle condizioni generali del paziente, dell'aderenza terapeutica e di eventuali complicanze.

Interferenze farmacologiche

I livelli circolanti dei DOAC possono essere condizionati oltre che da alterazioni della via di eliminazione (epatica o renale) anche dall'assunzione di farmaci che possono aumentarne o ridurne i livelli circolanti, interferendo sulle vie metaboliche di eliminazione dei DOAC (P-glicoproteina e citocromo CYP3A4).

I DOAC hanno un profilo farmacologico prevedibile nel paziente "standard", caratteristica che ha determinato l'indicazione alla somministrazione di dosi fisse giornaliere, senza la necessità di controlli dell'attività anticoagulante indotta dalla terapia.

D'altra parte è però ben dimostrata un'ampia variabilità della relazione dose/risposta, indipendente da variabili quali età, sesso, funzionalità renale e peso. Inoltre insufficienza renale ed insufficienza epatica modificano il profilo farmacologico dei DOAC ed è opportuno tenere in considerazione che l'insufficienza renale moderata e severa è una condizione di frequente riscontro. E' stato infatti recentemente dimostrato, in studi condotti su pazienti in

terapia anticoagulante con AVK per fibrillazione atriale, che l'insufficienza renale moderata è presente in circa il 30% dei pazienti e quella severa nel 5%.

Per quanto concerne le interazioni farmacologiche, è stato dimostrato che più del 50% dei farmaci presenta interazioni con P-glicoproteina e/o i citocromi e l'effetto finale di tali interazioni dovrà essere attentamente valutato nella pratica clinica. Infatti ad oggi non conosciamo ancora quale sia l'effetto cumulativo di interazioni farmacologiche multiple di molecole che hanno, prese singolarmente, modeste interazioni con P-gp e CYP.

Gli studi clinici registrativi dei DOAC hanno inoltre mostrato che, come per gli anticoagulanti AVK, la contemporanea assunzione di farmaci antiaggreganti o di FANS aumenta il rischio emorragico dei DOAC.

Nell'Allegato 4 sono riportati i farmaci di cui è nota l'interferenza con i livelli circolanti dei DOAC.

Sovradosaggio

Ad oggi, i DOAC non richiedono un monitoraggio di laboratorio per la prescrizione della terapia se i pazienti sono in condizioni stabili, in assenza di comorbidità. La presenza di un sovradosaggio può essere pertanto un riscontro casuale (esami di routine), in coincidenza di eventi clinici (manifestazioni emorragiche) o durante la valutazione di rischio emorragico (esami pre-operatori).

Se il paziente non presenta manifestazioni emorragiche e non c'è necessità di un rapido reverse, è sufficiente la sola sospensione del farmaco ed il successivo controllo clinico e di laboratorio.

Se invece sono presenti manifestazioni emorragiche è necessario un rapido reverse (intervento chirurgico non differibile).

Reverse

I DOAC presentano importanti differenze farmacologiche rispetto ai farmaci AVK, che richiedono un approccio differente nel trattamento del sovradosaggio e delle complicanze emorragiche rispetto ai pazienti in AVK.

La breve emivita dei DOAC (8-15 ore) dovrebbe permettere, in assenza di insufficienza renale o di altre condizioni che possano modificare la metabolizzazione di questi farmaci, il rapido ripristino dell'emostasi dopo la loro sospensione, anche se un'ampia variabilità intra- e inter-individuale dei livelli dell'attività anticoagulante è stata ampiamente documentata.

Pertanto l'approccio alla gestione delle emorragie maggiori in DOAC è diverso rispetto a quanto definito per i farmaci AVK.

Dal maggio 2016 è disponibile negli ospedali italiani (autorizzazione FDA, EMA e AIFA) l'inibitore specifico per dabigatran (idarucizumab, frammento di anticorpo monoclonale diretto verso il farmaco), mentre per i DOAC ad azione anti-Xa l'antidoto andexanetalpha (fattore X modificato che agisce per competizione con il farmaco) è ancora in fase di studio. Inoltre, è in valutazione un antidoto "universale" (PER 977, Arapazina, Ciapantag), capace di inibire l'effetto di tutti i farmaci anticoagulanti come i DOAC, le eparine ed anche i farmaci AVK.

Procedure chirurgiche

Manovre Invasive per le quali non è richiesta la sospensione dei NAO sono:

cataratta in anestesia locale (colliri) o generale (narcosi),

endoscopia senza biopsia,

interventi odontoiatrici semplici (avulsioni di singoli elementi)

- Non è necessaria la sospensione dei NAO
- In caso di paziente non noto, in assenza di *follow up* periodico, si ritiene prudente effettuare il dosaggio dei NAO prima della manovra invasiva.

Manovre invasive per le quali è richiesta la sospensione dei NAO:

cataratta con anestesia retro/peri-bulbare,

endoscopie con biopsie,

interventi odontoiatrici con estrazioni multiple o chirurgiche.

- Sospendere la terapia anticoagulante orale con NAO secondo le modalità riportate in tabella 3.
- Riprendere la somministrazione dell'anticoagulante orale la sera stessa (dopo 8-12h dall'intervento) o in 1a giornata post-operatoria.

In caso di interventi odontoiatrici:

a domicilio è necessario che il paziente segua le seguenti raccomandazioni:

- Dieta fredda e liquida il giorno dell'intervento odontoiatrico.
- In caso di dolore post-intervento utilizzare solo paracetamolo, ibuprofene o tramadolo (Tachipirina, Brufen, Contramal e altri).
- Rimozione della sutura dopo otto giorni.
- In caso di sanguinamento applicare localmente acido tranexamico (Ugurol) + esercitare compressione prolungata e applicare ghiaccio.

In caso di chirurgia elettiva devono essere tenute in considerazione le condizioni di rischio di sanguinamento legato alla procedura chirurgica, come pure è necessario tenere in considerazione la funzionalità renale del paziente valutata mediante la clearance della creatinina.

	DABIGATRAN		APIXABAN, EDOXABAN, RIVAROXABAN	
a)	assenza di importante rischioemorragico e/o possibilità di adeguata emostasi locale: intervento alla concentrazione di valle del farmaco (≥ 12 o 24 h dall'ultima assunzione)			
b) <i>CrCl</i>	basso rischio	alto rischio	basso rischio	alto rischio
≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50 - 80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30 - 50 mL/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15 - 30 mL/min	non indicato	non indicato	≥ 36 h	≥ 48 h
< 30 mL/min	<i>non indicazione ufficiale all'uso di DOAC</i>			
<i>Non necessario il bridging pre-operatorio con LMWH se non viene superato l'intervallo indicato</i>				
<i>In grassetto le variazioni rispetto alla sospensione abituale (basso rischio ≥ 24 h, alto rischio ≥ 48 h)</i>				

Tabella 3. Ultima assunzione di DOAC prima di intervento chirurgico in elezione

Si consiglia ripresa del trattamento, non appena possibile, quando le condizioni emostatiche post-chirurgiche lo consentano anche a giudizio del chirurgo che ha eseguito la procedura.

Per maggiori dettagli si rimanda alla Guida FCSA.

Complicanze emorragiche

Il trattamento delle complicanze emorragiche nei pazienti in terapia con DOAC presenta alcune criticità:

- limitata esperienza clinica nel trattamento delle complicanze emorragiche;
- letteratura limitata a case-report o studi in aperto, assenza di RCT di efficacia e sicurezza;
- indicazioni di trattamento ottenute da consensus di esperti, derivate dai dati di farmacocinetica dei DOAC e dai dati della letteratura sulla risposta in vitro o in vivo al trattamento con emoderivati (CCP e CCPa) e farmaci (rFVIIa e antifibrinolitici);
- disponibilità dell'antidoto per dabigatran, ma non per gli altri DOAC ad azione antiXa

È necessario precisare che non è ancora definito con certezza il rapporto tra i livelli di anticoagulazione rilevati nei diversi test di laboratorio ed il reale rischio emorragico del paziente, anche se in un recente report della *Food and Drug Administration* si è evidenziata la relazione tra attività anticoagulante dei DOAC e rischio emorragico.

In generale, l'approccio al trattamento delle complicanze emorragiche è rapportato al quadro clinico del paziente e all'entità dell'emorragia.

Prevede sia un trattamento generale di supporto del paziente, sia un trattamento specifico per neutralizzare l'attività anticoagulante del farmaco, con importanti differenze tra i diversi farmaci.

In assenza di protocolli validati di trattamento delle complicanze emorragiche nei pazienti in DOAC si deve far riferimento alle raccomandazioni FCSA 2017 (Guida alla terapia antitrombotica XIV ed.) e alle indicazioni EHRA 2015.

Gestione condivisa ed integrata dei pazienti in trattamento anticoagulante orale

Obiettivi del documento

- 1) Ottimizzare l'impiego dei trattamenti antitrombotici alla luce del costante incremento della richiesta di prestazioni.
- 2) Identificare percorsi clinici per la presa in carico ed il follow up dei pazienti in trattamento anticoagulante (AVK e DOAC) condividendo la gestione clinica organizzativa con le figure sanitarie coinvolte (specialisti, MMG, infermieri professionali).

Al fine di definire un percorso strutturato, aderente alle linee guida nazionali ed internazionali (la cui osservanza garantisce efficacia e sicurezza dei trattamenti siano essi con AVK o DOAC) ed al contempo compatibile con le risorse disponibili e con protocolli già in essere (ad es. nella gestione integrata dei pazienti in trattamento con AVK), verrà descritto un percorso che identificherà la tipologia dei controlli da eseguire, il timing di tali controlli ed i compiti del personale sanitario coinvolto (medico specialista, MMG, infermieri professionali) che si occuperanno di tali controlli e della gestione a lungo termine (follow up) del paziente.

Le necessità sanitarie dei pazienti in terapia anticoagulante.

Indipendentemente dal tipo di farmaco utilizzato il paziente in terapia anticoagulante presenta necessità sanitarie peculiari e specificamente indotte dal trattamento in atto. Tali necessità devono essere innanzitutto conosciute (formazione del personale medico e infermieristico) e correttamente considerate per garantire le misure sanitarie necessarie affinché il paziente presenti il minor rischio di sviluppare complicanze e il maggior vantaggio terapeutico (vedi tab 4)

Modelli organizzativi attuali della gestione trattamenti anticoagulanti

La gestione sanitaria dei pazienti in trattamento anticoagulante **AVK** viene effettuata dal **CT** o dal **MMG** che prende in carico il paziente, previa formazione specialistica, nell'applicazione dei requisiti sanitari sopra riportati.

AVK

1) Centro Trombosi

I pazienti vengono presi in carico in toto per quanto riguarda le necessità sanitarie relative al trattamento anticoagulante, così come avviene per i pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti AVK

2) Integrazione Centro Trombosi / MMG

Gestione condivisa tra CT e MMG. Attraverso la condivisione della cartella informatizzata dei pazienti MMG, dopo specifici programmi di formazione, intervengono nella gestione di primo livello, applicando il sistema gestionale di controlli clinico/lab periodici previsti per far fronte alle necessità sanitarie dei pazienti.

Il CT mantiene il ruolo di centro di secondo livello intervenendo in caso di complicanze, preparazione ad interventi chirurgici/manovre invasive, note o sospette interferenze farmacologiche, significativi cambiamenti dello stato di salute.

DOAC

La gestione sanitaria dei pazienti in trattamento anticoagulante **DOAC (prima visita e follow-up)** viene, attualmente, effettuata dal **CT** o dallo **specialista** che prende in carico il paziente, garantendo la necessaria appropriatezza prescrittiva e conseguente sicurezza ed efficacia del trattamento.

Si propone, in base a quanto riportato nella parte introduttiva, per il ruolo precipuo ed indispensabile che hanno i MMG, per garantire la appropriatezza prescrittiva dei DOAC, *l'attuazione di un progetto di percorso di gestione integrata, simile a quello per la gestione AVK, per quanto riguarda il follow up dei pazienti in DOAC.*

Il percorso clinico/organizzativo per la gestione integrata dei DOAC

PREMESSE

Da diversi anni sono prescrivibili nei pazienti con FANV e TEV/EP i DOAC, che hanno dimostrato sia negli studi registrativi che nei numerosi studi condotti nella “vita reale” un impatto almeno simile (in alcuni casi superiore) dal punto di vista della efficacia e sicurezza, qualora vengano rispettati i criteri di appropriatezza prescrittiva e utilizzati in accordo alle linee guida..

Da tempo, in Italia, esistono esempi di gestione integrata dei pazienti in AVK che ha dato risultati con un alto grado di efficacia e sicurezza, sovrapponibile a quello dei CT, documentato da specifici indicatori di qualità e con piena soddisfazione dei pazienti. Per i dettagli organizzativi si rimanda agli specifici capitoli della Parte prima

i DOAC rappresentano un presidio terapeutico di grande impatto sociale (miglioramento qualità della vita dei pazienti), ma che devono essere gestiti in modo appropriato e consapevole sfruttando la collaborazione fra tutte le figure sanitarie coinvolte per renderli ancora più efficaci e sicuri.

Si propone, quindi un MODELLO DI GESTIONE CONDIVISA ED INTEGRATA ANCHE PER I DOAC che preveda una stretta, collaborativa e interattiva azione fra MMG e Centri Trombosi e specialisti, con il fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti, garantendo appropriatezza prescrittiva ed un livello qualitativamente elevato di assistenza per quanto riguarda efficacia e sicurezza.

MODELLO GESTIONALE CLINICO ORGANIZZATIVO

PROCEDURE ORGANIZZATIVE

1) Condivisione dati sanitari dei pazienti mediante :

- a) supporti informatici “on line” dei data base dedicati, già in uso per la gestione AVK**
- b) accesso al Fascicolo sanitario elettronico**
- c) supporti cartacei dedicati**

La condivisione dei **dati sanitari dei pazienti** mediante un sistema informatizzato potrà permettere una gestione uniforme e bidirezionale delle varie fasi del follow up, comprendenti registrazione eventi avversi variazioni stato di salute (ricoveri, gestione manovre invasive o interventi chirurgici, necessità di terapie associate) oltre che valutazione persistenza ed aderenza al trattamento, registrazione situazioni a rischio.

2) Formazione continua MMG

La formazione sulle problematiche cliniche della gestione dei pazienti in DOAC, è uno dei cardini per la corretta gestione dei pazienti in trattamento anticoagulante. Oltre al programma formativo di cui all'All.2 si propongono altri momenti formativi :

- a) Organizzazione incontri sottoforma di Audit dedicati agli aspetti gestionali clinico e organizzativi, confronto su problematiche cliniche ma anche di verifica e suggerimenti gestionali
- b) Formazione “on line”
- c) Possibilità di frequenza in CT per approfondimenti attività clinica.

3) Definizione modalità presa in carico e di invio pazienti per consulenze al CT.

4) Definizione di indicatori specifici di efficacia e sicurezza ma anche gestionali.

ATTIVITA' CLINICA (follow up)

1) Ruolo CT e MMG.

Ruolo centrale per una appropriata gestione DOAC è di fondamentale importanza quello del MMG, che ha un contatto diretto e continuo con il paziente, infatti ne conosce a fondo ogni problematica sanitaria e sociale.

I MMG, per garantire un trattamento anticoagulante efficace e sicuro in ogni condizione, necessitano di relazionarsi in maniera strutturata con gli specialisti per attuare una gestione integrata di queste patologie croniche.

La gestione condivisa tra CT e MMG, come riportato già in atto, in alcune situazioni, per i pazienti in AVK, deve avvenire attraverso la condivisione di tutte le informazioni sanitarie utili.

I MMG, dopo specifici programmi di formazione, intervengono nella gestione di primo livello, applicando il sistema gestionale di controlli clinico/lab periodici previsti per far fronte alle necessità sanitarie dei pazienti .

IL MMG prenderà in carico i pazienti, dopo inquadramento clinico assistenziale, effettuato dal CT o specialista in corso della 1^a visita e visita controllo al 1^a /3^a mese

Il Centro Trombosi manterrà il ruolo di centro di secondo livello intervenendo, su richiesta specifica del MMG, in caso di complicanze, preparazione ad interventi chirurgici/manovre invasive, note o sospette interferenze farmacologiche, significativi cambiamenti dello stato di salute.

2) Definizione dei pazienti da avviare alla Gestione Integrata.

I DOAC hanno un profilo farmacologico prevedibile nel paziente "standard", caratteristica che ha determinato l'indicazione alla somministrazione di dosi fisse giornaliere senza la necessità di controlli dell'effetto anticoagulante, indotto dalla terapia. D'altra parte è però ben dimostrata un'ampia variabilità della relazione dose/risposta, dipendente da variabili quali età', **sesso**, **funzionalità renale e peso**.

L' **insufficienza renale e l'insufficienza epatica** modificano il profilo farmacologico dei DOAC ed e' opportuno tenere in considerazione che l'insufficienza renale moderata e severa è una condizione di frequente riscontro, rispetto ad età e peso corporeo.

Per quanto concerne l'aspetto relativo alle **interazioni farmacologiche** è stato dimostrato che piu' del 50% dei farmaci presenta interazioni con P-glicoproteina e/o i citocromi e l'effetto finale di tali interazioni dovrà essere attentamente valutato nella pratica clinica (All.4).

Numerose condizioni cliniche possono determinare alterazioni significative dei livelli di anticoagulazione esponendo i pazienti a complicanze emorragiche/tromboemboliche.

Si rende quindi necessaria una differenziazione (condizione verificata al momento dell'inizio del trattamento) fra **pazienti stabili** che possono essere avviati alla gestione integrata e **pazienti instabili** quelli che per condizioni cliniche devono proseguire necessariamente con la gestione da parte del CT..

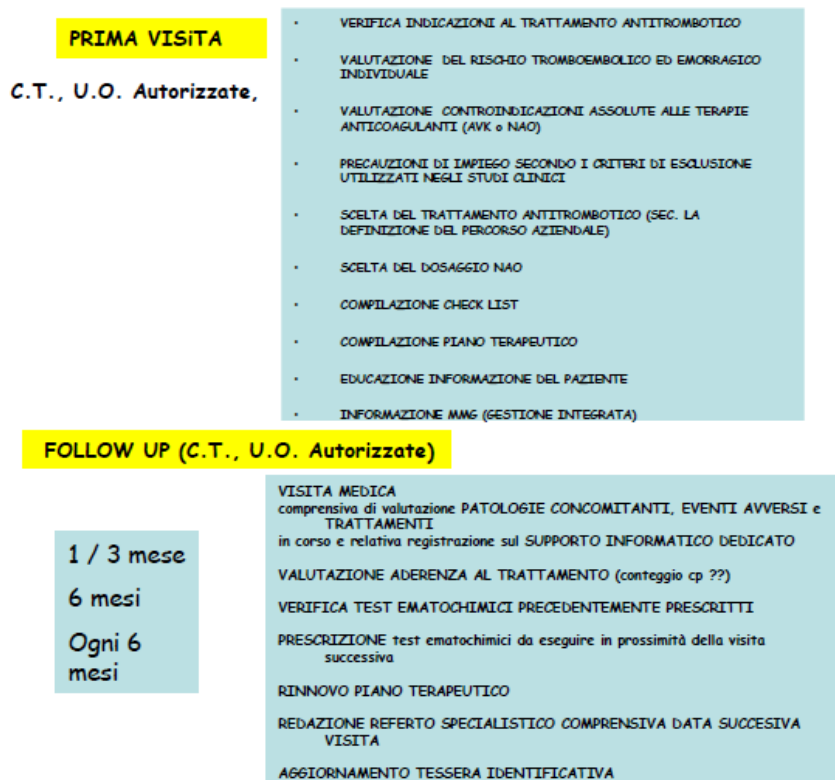
Definizione pazienti da avviare alla Gestione CT (pazienti instabili) :

- A) pazienti con insufficienza renale o epatica di grado moderato
- B) pazienti con trattamenti potenzialmente interferenti o antitrombotici in corso
- C) pazienti grandi obesi o con peso < 50 Kg .
- D) pazienti in cui è necessaria un'attenta verifica della compliance
- E) pazienti molto anziani (>80 anni) in condizioni cliniche instabili “pazienti fragili”
- F) pazienti ad elevato rischio emorragico/ischemico
- G) pazienti con pregressa storia di emorragie

3) Organizzazione e tempi della esecuzione del follow up.

L'organizzazione del follow-up dei pazienti in terapia con DOAC può essere suddiviso in due momenti (Fase iniziale e Follow up periodico) (Fig.1)

PERCORSO CLINICO ORGANIZZATIVO per la GESTIONE dei NAO



IN CASO DI PROBLEMI CLINICI INTERCORRENTI FAR RIFERIMENTO A RESPONSABILI : C.T., U.O. Autorizzate, MMG (gest.INTEGRATA)

Fase Iniziale

Prima visita (a carico CT)

Consiste nella valutazione iniziale del paziente, quando si definisce l'indicazione e la scelta del tipo di anticoagulazione, questa fase è a carico del CT, che assume la responsabilità della prescrizione e compilazione del Piano Terapeutico (come definito dagli organismi istituzionali sanitari AIFA, Regioni, DS del territorio).

Visita controllo 1^o/ 3^a mese (a carico del CT)

Durante la visita vengono valutate le condizioni cliniche oggettive/soggettive e quelle laboratoristiche conseguenti all'inizio del trattamento

In questo primo momento deve essere presa la decisione se avviare il paziente alla gestione integrata (**pazienti stabili**) o meno (**pazienti instabili**)

PROCEDURE DA GARANTIRE, 1^ Visita a carico di CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE NAO

- 1) VALUTAZIONE CLINICA**
comprensiva di valutazione patologie e trattamenti concomitanti in corso e relativa registrazione sul supporto informatico dedicato
- 2) Acquisizione informazioni e commenti clinici da parte del MMG**
- 3) VALUTAZIONE ADERENZA AL TRATTAMENTO**
- 4) VERIFICA TEST EMATOCHIMICI PRECEDENTEMENTE PRESCRITTI.**
- 5) REGISTRAZIONE EVENTI AVVERSI ED EFFETTI COLLATERALI eventualmente OCCORSI nel periodo intercorrente**
- 6) REGISTRAZIONE PATOLOGIE CONCOMITANTI nel periodo intercorrente**
- 7) REGISTRAZIONE TERAPIE CONCOMITANTI nel periodo intercorrente**
- 8) Prescrizione test ematochimici da eseguire in prossimità della visita successiva**
- 9) REDAZIONE REFERTO SPECIALISTICO COMPRESIVA DATA SUCCESSIONE VISITA**
- 10) Eventuale avvio alla GESTIONE INTEGRATA**

PROCEDURE DA GARANTIRE, Follow up periodico a carico di CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE NAO o MMG in Gestione INTEGRATA)

Le visite di follow up devono essere eseguite, dopo le visite iniziali (prima visita e visita il primo/terzo mese dall'inizio della terapia), a distanza di 6/12 mesi. nei **pazienti stabili, nella modalità di gestione integrata..**

A discrezione del medico del CT con cadenza minore nei **pazienti instabili**. In particolare, il controllo della funzionalità renale è l'elemento più importante, andrebbe condotto ogni 6 mesi se $CrCl > 60$ ml/min, ogni 3 mesi se $CrCl$ 30-60 ml/min, oppure nei **pazienti instabili, contestualmente ad altre indagini ritenute necessarie in base alle condizioni cliniche rilevate.**

1) VISITA MEDICA

comprensiva di valutazione patologie e trattamenti concomitanti in corso e relativa registrazione sul supporto informatico dedicato

2) VALUTAZIONE ADERENZA AL TRATTAMENTO

3) VERIFICA TEST EMATOCHIMICI PRECEDENTEMENTE PRESCRITTI, (per valutazione di eventuali controindicazioni/precauzioni al trattamento con NAO).

4) REGISTRAZIONE EVENTI AVVERSI ED EFFETTI COLLATERALI eventualmente OCCORSI nel periodo intercorrente

5) REGISTRAZIONE PATOLOGIE CONCOMITANTI nel periodo intercorrente

6) REGISTRAZIONE TERAPIE CONCOMITANTI nel periodo intercorrente

7) Prescrizione test ematochimici da eseguire in prossimità della visita successiva

8) REDAZIONE REFERTO COMPRENSIVA DATA SUCCESSIVA VISITA O IMPIEGO DEL MODULO/CHECK LIST INTERATTIVA

CHECK LIST INTERATTIVA CONDIVISA fra CT e MMG

Andranno segnalate e registrate sul supporto informatico o cartaceo dedicato e condiviso

- **valutazione compliance** del paziente, aderenza alla terapia; rieducare ad ogni controllo il paziente e i suoi familiari sull'importanza della corretta assunzione del farmaco;

-eventuali complicanze tromboemboliche

(dettagliare sede tipo evento ed eventuali reliquati)

-eventuali complicanze emorragiche

(definire sempre il tipo e grado di emorragia ed in relazione a questo adottare eventuali misure preventive terapeutiche o diagnostiche; in caso di sanguinamento minore motivare il paziente a continuare correttamente la terapia anticoagulante ed avvertire del potenziale rischio derivante dalla sospensione anche temporanea; in caso di sanguinamento importante è sempre necessaria una rivalutazione del paziente e dell'indicazione alla terapia anticoagulante o della dose del farmaco)

-eventuali effetti indesiderati

(accertare attentamente la relazione eventuale con i DOAC; in caso di sospetta relazione considerare se proseguire la terapia, se interrompere la terapia oppure il passaggio ad altro farmaco anticoagulante.

-segnalazione di ricoveri e relativi motivi

-segnalazione di patologie intercorrenti

-eventuale introduzione/sospensione farmaci interferenti

-valutazione esami ematici:

(emocromo, funzionalità renale ed epatica, ed altri esami prescritti in base alle condizioni cliniche del paziente)

SINTESI PERCORSO CLINICO ORGANIZZATIVO DI FOLLOW UP CONDOTTO DAL MMG

- 1) PRESA IN CARICO PAZIENTE DOPO INQUADRAMENTO A CARICO CT (1^a visita e visita controllo 1^a E 3^a mese)**
- 2) VISITA FOLLOW UP OGNI SEI MESI (condotta secondo procedura sopra riportata) COMPENSIVA DI COMPILAZIONE MODULO INTERATTIVO**
- 3) EVENIENZA SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI**
- 4) POSSIBILITA' DI INVIO PAZIENTE AL CT tramite procedura amministrativa da concordare (urgenza, visita breve etc) COMPENSIVO DI MODULO INTERATTIVO DEDICATO.**

All. 1

Educazione “terapeutica” del paziente

L'educazione “terapeutica” del paziente è un processo di informazione e di apprendimento continuo che ha l'obiettivo di aiutare il paziente ad acquisire e mantenere le conoscenze necessarie per gestire, al meglio possibile, la propria patologia cronica e la conseguente terapia. L'educazione “terapeutica” costituisce parte integrante della cura e deve essere fornita nel corso della prima visita e periodicamente (rinforzo educativo periodico) da personale specificamente addestrato (medici e/o infermieri professionali) in sinergia con volontari delle associazioni dei pazienti anticoagulati (ad esempio AIPA, Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati, o altre Associazioni laddove presenti anche su base territoriale).

Il paziente deve ricevere informazioni circa la terapia anticoagulante ed in particolare devono essere illustrati gli scopi, i benefici, le possibili complicanze, la durata e la modalità di assunzione del farmaco, le possibili interazioni, i suggerimenti sullo stile di vita e la necessità di avvisare i professionisti che lo prenderanno in carico in caso di interventi chirurgici, assunzione di nuovi farmaci, comparsa di nuove patologie o di complicanze.

Al paziente o ai familiari/caregiver deve essere consegnato materiale informativo cartaceo sulla TAO e un tesserino identificativo riportante oltre ai dati anagrafici anche l'indicazione alla TAO, il tipo di farmaco in uso, la posologia, gli orari di assunzione, e i recapiti telefonici per contattare, in caso di urgenza, chi ha in follow-up il paziente (il Centro Emostasi e Trombosi, il Medico di Medicina Generale o lo Specialista).

Tabella 2. Modulistica raccomandata per l'informazione e l'educazione “terapeutica” del paziente in TAO

- Vademecum sulla TAO
- Nota informativa per il paziente e per il Medico di Medicina Generale specifica per il farmaco anticoagulante prescritto
- Tesserino identificativo completo di: dati anagrafici, indicazione al trattamento anticoagulante, nome del farmaco, posologia e orario di assunzione, recapiti telefonici del Centro Emostasi e Trombosi, dello Specialista Prescrittore o del Medico di Medicina Generale
- Consenso informato
- Riferimenti dell'associazione dei pazienti anticoagulati (per es. AIPA)

All. 2

La formazione del personale sanitario

L'organizzazione di incontri formativi ha un ruolo strategico per meglio garantire l'appropriatezza del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale del paziente in TAO. Gli incontri formativi devono essere coordinati dai medici dei Centri Emostasi e Trombosi in collaborazione con gli altri Specialisti competenti (per es. cardiologi e internisti) ed devono avere per oggetto:

1. La gestione della TAO con i farmaci AVK
 - a) indicazioni al trattamento
 - b) farmacocinetica e farmacodinamica
 - c) interazioni farmacologiche
 - d) il (non) ruolo della dieta
 - e) l'informazione al paziente
 - f) la fase iniziale del trattamento
 - g) il passaggio dagli AVK ai DOAC e viceversa
 - h) il ruolo del laboratorio
 - i) algoritmi di posologia
 - j) gestione delle complicanze emorragiche minori
 - k) gestione delle manovre invasive/chirurgia
 - l) anticoagulazione ed antiaggreganti piastrinici
 - m) il paziente fragile
 - n) il supporto informatico
 - o) la durata ottimale della TAO
 - p) farmacovigilanza e registri
 - q) il supporto dei Centri Emostasi e Trombosi

2. La gestione della TAO con i farmaci DOAC
- a) indicazioni al trattamento
 - b) analisi dei trial
 - c) farmacocinetica e farmacodinamica
 - d) interazioni farmacologiche
 - e) score di rischio trombotico ed emorragico
 - f) l'informazione al paziente
 - g) la fase iniziale del trattamento
 - h) il passaggio dagli AVK ai DOAC e viceversa
 - i) il ruolo del laboratorio
 - j) aderenza e persistenza
 - k) gestione delle complicanze emorragiche minori
 - l) gestione delle manovre invasive/chirurgia
 - m) antidoti
 - n) anticoagulazione ed antiaggreganti piastrinici
 - o) il paziente fragile
 - p) il supporto informatico
 - q) la durata ottimale della terapia anticoagulante
 - r) farmacovigilanza e registri
 - s) il supporto dei Centri Emostasi e Trombosi

All.3

FARMACI POTENZIALMENTE INTEFERENTI CON GLI AVK

Farmaci potenzialmente interagenti con warfarin							
CLASSE TERAPEUTICA	FARMACO	RILEVANZA	EVIDENZA	MECCANISMO	EFFETTI		
Antagonisti ormonali	Danazolo	Moderata	Probabile	Inibizione del metabolismo del warfarin e/o effetto diretto del danazolo sulla coagulazione	Aumento del rischio di emorragia		
	Tamoxifene	Maggiore	Probabile	Non chiaro	"		
	Toremifene Raloxifene	Moderata	Teorica	Non chiaro	"		
	Flutamide Bicalutamide	Moderata	Teorica	Probabile spiazzamento del warfarin dal legame con le proteine plasmatiche	"		
Antiacidi/ Antisecretivi	Sucralfato	Moderata	Probabile	Diminuzione dell'assorbimento	Diminuzione dell'efficacia del warfarin		
	Cimetidina Ranitidina	Moderata	Probabile	Aumento del rischio di emorragia	Inibizione del metabolismo del warfarin		
	Omeprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo Pantoprazolo	Moderata	Probabile	Inibizione del metabolismo del warfarin	Aumento del rischio di emorragia		
	Rabeprazolo	Moderata	Teorica				
Antiaggreganti	ASA	Maggiore	Stabilita	Inibizione dell'aggregazione piastrinica e del metabolismo del w; spiazzamento dal legame con le proteine	Aumento del rischio di emorragia		
	Clopidogrel	Maggiore	Probabile	Inibizione dell'aggregazione piastrinica	"		
	Ticlopidina	Moderata	Probabile	Inibizione dell'aggregazione piastrinica ed inibizione del metabolismo del warfarin	"		
Antiemorragici	Fitomenadione	Moderata	Probabile	Antagonismo fisiologico	Oscillazioni dell' PT-INR		

Farmaci potenzialmente interagenti con warfarin

CLASSE TERAPEUTICA	FARMACO	RILEVANZA	EVIDENZA	MECCANISMO	EFFETTI	
Anticoagulanti	Eparina Dalteparina Enoxaprina Nadroparina Parnaparina Reviparina Sulodexide Bemiparina	Maggiore Maggiore	Probabile Teorica	Addizione degli effetti anticoagulanti	Aumento del rischio di emorragia	
	Acenocumarolo	Maggiore	Probabile	Addizione degli effetti anticoagulanti	"	
Antibatterici	Moxifloxacina Altri chinoloni Amoxicillina	Maggiore Moderata	Stabilita Probabile	Non chiaro	Aumento del rischio di emorragia	
	Cotrimossazolo	Maggiore	Probabile	Diminuzione della clearance del warfarin e spiazzamento dal legame con le proteine	"	
	Metronidazolo	Maggiore	Probabile	Diminuzione della clearance del warfarin	"	
	Cefazolina Ceftriaxone	Moderata Moderata	Probabile Teorica	Diminuzione della sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti.	"	
	Eritromicina Claritromicina Azitromicina Roxitromicina Telitromicina	Moderata Moderata	Probabile Teorica	Diminuzione della clearance del warfarin	"	
	Doxiciclina	Moderata	Teorica	Non chiaro	"	
	Vancomicina	Moderata	Probabile	Non chiaro	"	
	Antimicobatterici	Rifampicina	Moderata	Probabile	Aumento del metabolismo del warfarin	Diminuzione dell'effetto del w.
		Isoniazide	Moderata	Probabile	Non chiaro	Aumento del rischio di emorragia
	Antimicotici	Fluconazolo Ketoconazolo Itraconazolo Miconazolo	Moderata	Probabile	Diminuzione della clearance del warfarin	Aumento del rischio di emorragia
Griseofulvina		Moderata	Probabile	Non chiaro	Diminuito effetto del w	
Terbinafina		Moderata	Probabile	Non chiaro	Alterazioni dell'efficacia del w	
Antiparassitari	Proguanile	Maggiore	Probabile	Non chiaro	Aumento del rischio di	

Farmaci potenzialmente interagenti con warfarin

CLASSE TERAPEUTICA	FARMACO	RILEVANZA	EVIDENZA	MECCANISMO	EFFETTI
	Tinidazolo	Moderata	Teorica		emorragia
Antiaritmici	Disopiramide Propafenone	Moderata	Probabile	Diminuzione della clearance del warfarin	Aumento del rischio di emorragia
	Amiodarone	Moderata	Stabilita	Diminuzione della clearance del warfarin	"
	Chinidina	Moderata	Teorica	Diminuzione della clearance del warfarin	"
Beta bloccanti	Atenololo Propranololo	Moderata	Teorica	Inibizione competitiva del metabolismo sul CYP2C9	Aumento del rischio di emorragia
Diuretici	Spironolattone	Moderata	Teorica	Concentrazione dei fattori della coagulazione	Diminuito effetto anti-coagulante del w
Ipoglicemizzanti	Glibenclamide	Moderata	Probabile	Non chiaro	Aumento del rischio di ipoglicemia
	Glipizide	Moderata	Teorica		
Ipolipemizzanti	Simvastatina	Maggiore	Stabilita	Competizione per il metabolismo a livello del CYP3A4	Aumento del rischio di emorragia e rabdomiolisi
	Fluvastatina	Moderata	Probabile	Diminuzione della clearance del warfarin	"
	Rosuvastatina	Moderata	Teorica		
	Atorvastatina Lovastatina	Moderata	Teorica		
	Fenofibrato Gemfibrozil	Maggiore Moderata	Probabile Probabile	Diminuzione della clearance del warfarin; spiazzamento dal legame con le proteine	"
	Colestiramina	Moderata	Teorica	Diminuzione dell'assorbimento del warfarin e interferenza con il suo ricircolo entero-epatico	Diminuzione dell'effetto anticoagulante del w
Antidepressivi	Amitriptilina Clorpromazina Desipramina Imipramina Clomipramina Trimipramina Nortriptilina	Moderata Moderata	Probabile Teorica	Diminuzione del metabolismo del warfarin ed aumento dell'assorbimento	Aumento del rischio di emorragia

Farmaci potenzialmente interagenti con warfarin

CLASSE TERAPEUTICA	FARMACO	RILEVANZA	EVIDENZA	MECCANISMO	EFFETTI
	Citalopram Escitalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina Fluvoxamina Venlafaxina	Maggiore	Probabile	Interferenza con la funzionalità piastrinica (alterazione del sistema serotoninergico)	Aumento del rischio di emorragia
Antiepilettici	Fenobarbitale Primidone Carbamazepina	Moderata	Stabilità Probabile	Aumento del metabolismo warfarin	Diminuzione dell'effetto anticoagulante
	Fenitoina	Moderata	Teorica	Spiazzamento del warfarin dal legame con le proteine.	Aumento transitorio del rischio di emorragia
Antiparkinsoniani	Ropirinolo	Maggiore	Probabile	Inibizione del metabolismo (CYP1A2) e/o spiazzamento dal legame con le proteine	Aumento del rischio di emorragia
Antipsicotici	Quetiapina	Moderata	Probabile	Inibizione competitiva del metabolismo	Aumento del rischio di emorragia
Antidolorifici	Paracetamolo	Moderata	Stabilità	Inibizione del metabolismo del warfarin e della sintesi dei fattori coagulativi	Aumento del rischio di emorragia
	Tramadolo	Moderata	Probabile	Non chiaro	
Antitumorali ed Immuno-soppressori	Ciclofosfamida Procarbazina	Maggiore	Probabile	Diminuzione della sintesi del CYP2C9	Aumento del rischio di emorragia
	Metotrexate	Maggiore	Probabile	Non chiaro	"
	Leflunomide	Maggiore	Probabile	Inibizione del metabolismo (CYP2C9)	"
	Fluorouracile	Maggiore	Stabilità	Non chiaro	"
	Etoposide	Maggiore	Probabile	Non chiaro	"
	Minociclina	Moderata	Teorica	Non chiaro	"
	Mercaptopurina Azatioprina	Moderata	Probabile	Diminuzione dell'assorbimento e aumento del metabolismo warfarin	Diminuzione dell'effetto anticoagulante
	Ciclosporina	Moderata	Probabile	Non chiaro	Diminuzione degli effetti di entrambi
FANS	Naprossene Ketoprofene	Maggiore	Probabile	Inibizione dell'aggregazione piastrinica; azione gastrolesiva diretta	Aumento del rischio di emorragia

Farmaci potenzialmente interagenti con warfarin

CLASSE TERAPEUTICA	FARMACO	RILEVANZA	EVIDENZA	MECCANISMO	EFFETTI
	Indometacina Sulindac Diclofenac Acemetacina Lornoxicam Meloxicam Acido Tiaprofenico Dexibuprofene Glucosamina Nimesulide	Moderata	Probabile	Inibizione dell'aggregazione piastrinica; azione gastrolesiva diretta	Aumento del rischio di emorragia
	Tolmetina Proglumetacina Ketorolac Aceclofenac Cinnoxiam Piroxicam Tenoxicam Ibuprofene Flurbiprofene Oxaprozina Nabumetone	Moderata	Teorica	Inibizione dell'aggregazione piastrinica; azione gastrolesiva diretta	Aumento del rischio di emorragia
Antigottosi	Allopurinolo	Moderata	Probabile	Non chiaro	Aumento del rischio di emorragia
Coxib	Celecoxib Rofecoxib Valdecoxib Etoricoxib	Maggiore Moderata Moderata Moderata	Probabile Probabile Probabile Teorica	Aumento del rischio di emorragia	Inibizione competitiva del metabolismo sul CYP2C9
	Testosterone Nandrolone Tibolone	Maggiore Maggiore Moderata	Probabile Teorica Stabilita	Non chiaro	Aumento del rischio di emorragia
Ormoni	Etinilestradiolo Prednisone Metil-prednisone	Moderata	Probabile	Non chiaro	Aumento o diminuzione dell'effetto del w
	Levotiroxina Liotironina	Moderata	Probabile	Aumento del metabolismo dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti.	Aumento del rischio di emorragia
	Glucagone	Moderata	Probabile	Aumento della sintesi di fattori coagulativi o aumento della sensibilità al warfarin	Diminuzione dell'effetto anticoagulante
Altri	Disulfiram	Moderata	Probabile	Diminuzione del metabolismo del warfarin	Aumento del rischio di emorragia

Farmaci potenzialmente interagenti con warfarin

CLASSE TERAPEUTICA	FARMACO	RILEVANZA	EVIDENZA	MECCANISMO	EFFETTI
	Lattulosio	Moderata	Probabile	Diminuito assorbimento vitamina K	" della "
	Piracetam	Moderata	Probabile	Non chiaro	"
	Vitamina E	Moderata	Probabile	Non chiaro	"
	Zafirlukast	Moderata	Probabile	Diminuzione metabolismo warfarin	del del "

All. 4

FARMACI POTENZIALMENTE INTEFERENTI CON I DOAC (Heidbuchel H et al. Europace 2015)

Table 6 Effect on NOAC plasma levels (AUC) from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dose adaptation

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60% ⁵⁸	No PK data [§]	+40% ^{63, 64, 244}	Minor effect [§] (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect ²⁴⁵	No data yet	No effect	No effect ^{246, 247}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ⁵⁸	+40% ⁶⁰	No data yet	Minor effect* (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect* but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53% ²⁴⁸ & SMPC	No data yet	+77% ^{240, 249, 250} (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% ⁵⁸ (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{64, 249} (No dose reduction required by label)	Minor effect*** (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ²⁵¹	No data yet	No effect	No effect ²⁵²
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% ⁶⁴ (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54% ^{42, 247}
Rifampicin ^{***}	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66% ²⁵³	minus 54% ²³⁸	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites ²⁴³	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{SMPC}	No data yet	Up to +153% ²⁴⁷

Continued

Table 6 Continued

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ²⁴⁷
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100% ⁶⁰	+87-95% ⁶⁴ (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% ²⁴⁷
Immunosuppressive					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
Antiphlogistics					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55% ²⁵⁴	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
Antacids					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30% ^{45, 53, 58}	No effect ⁵⁵	No effect	No effect ^{241, 242}
Others					
Carbamazepine ^{***} ; Phenobarbital ^{***} ; Phenytoin ^{***} ; St John's wort ^{***}	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66% ²⁵³	minus 54% ^{SmPC}	minus 35%	Up to minus 50%
Other factors:					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		#	%	
Age ≥75 years	Increased plasma level			%	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		#		
Renal function	Increased plasma level	See Table 8			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			

Red: contra-indicated/not recommended. **Orange:** reduce dose (from 150 to 110 mg BID for dabigatran; from 20 to 15 mg OD for rivaroxaban; from 5 to 2.5 mg BID for apixaban). **Yellow:** consider dose reduction if 2 or more 'yellow' factors are present. Hatching: no clinical or PK data available.

%: age had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

BCRP, breast cancer resistance protein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; H2B, H2-blockers; PPI, proton pump inhibitor; P-gp, P-glycoprotein; GI, Gastrointestinal. ^{***} Some interactions lead to reduced NOAC plasma levels in contrast to most interactions that lead to increased NOAC plasma levels. This may also constitute a contraindication for simultaneous use, and such cases are coloured **brown**. The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant (**blue**). Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.

[§]Based on *in vitro* investigations, comparing the IC₅₀ for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the Phase III clinical trials.^{82,83} No direct PK interaction data available.

[#]The SmPC specifies dose reduction from 5 to 2.5 mg BID if two of three criteria are fulfilled: age ≥80 years, weight ≤60 kg, serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL.