

FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI E COMPLICANZE DELLA TAO

Sophie Testa

Centro Emostasi e Trombosi

AO Istituti Ospitalieri, Cremona

T = TERAPIA

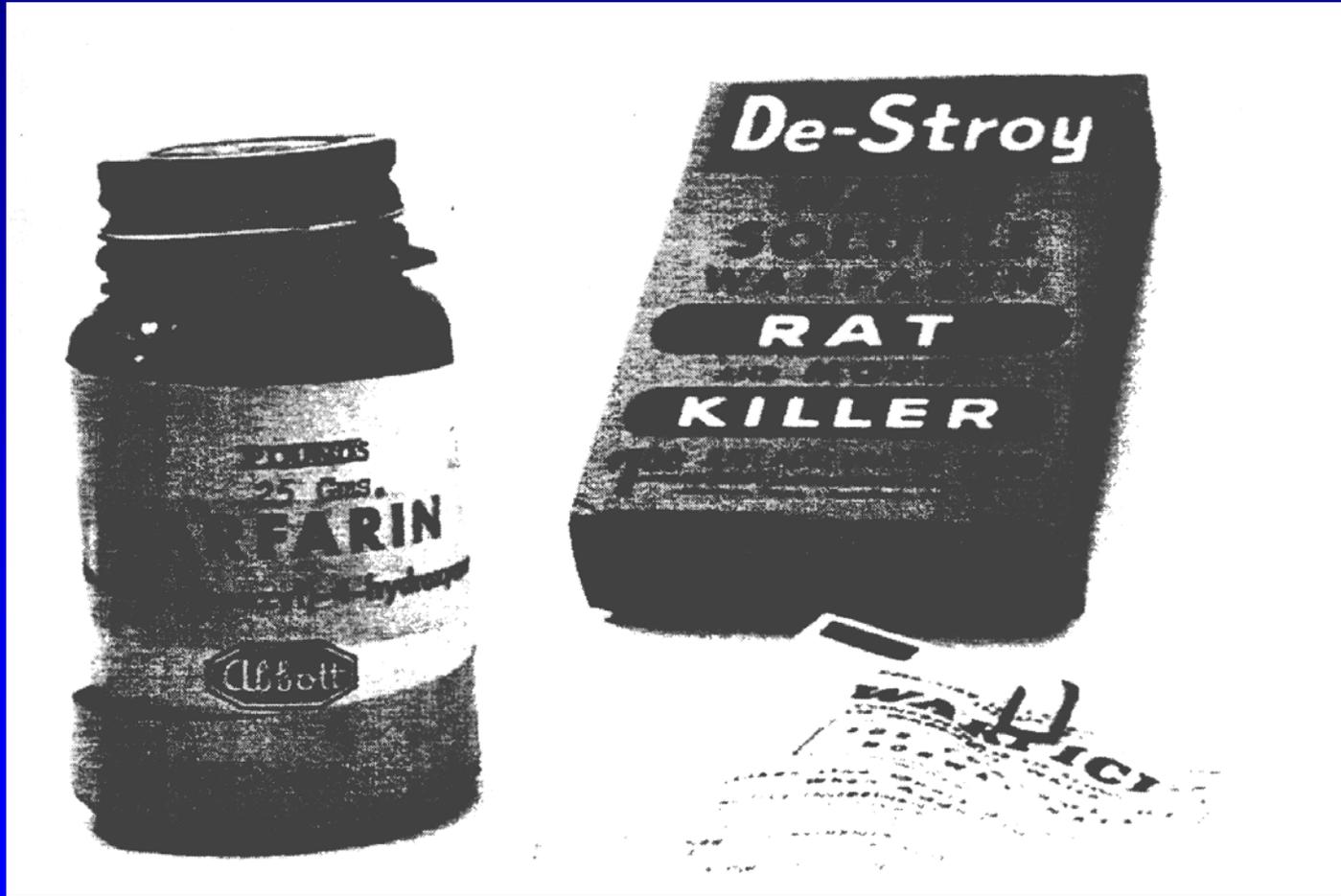
A = ANTICOAGULANTE

O = ORALE

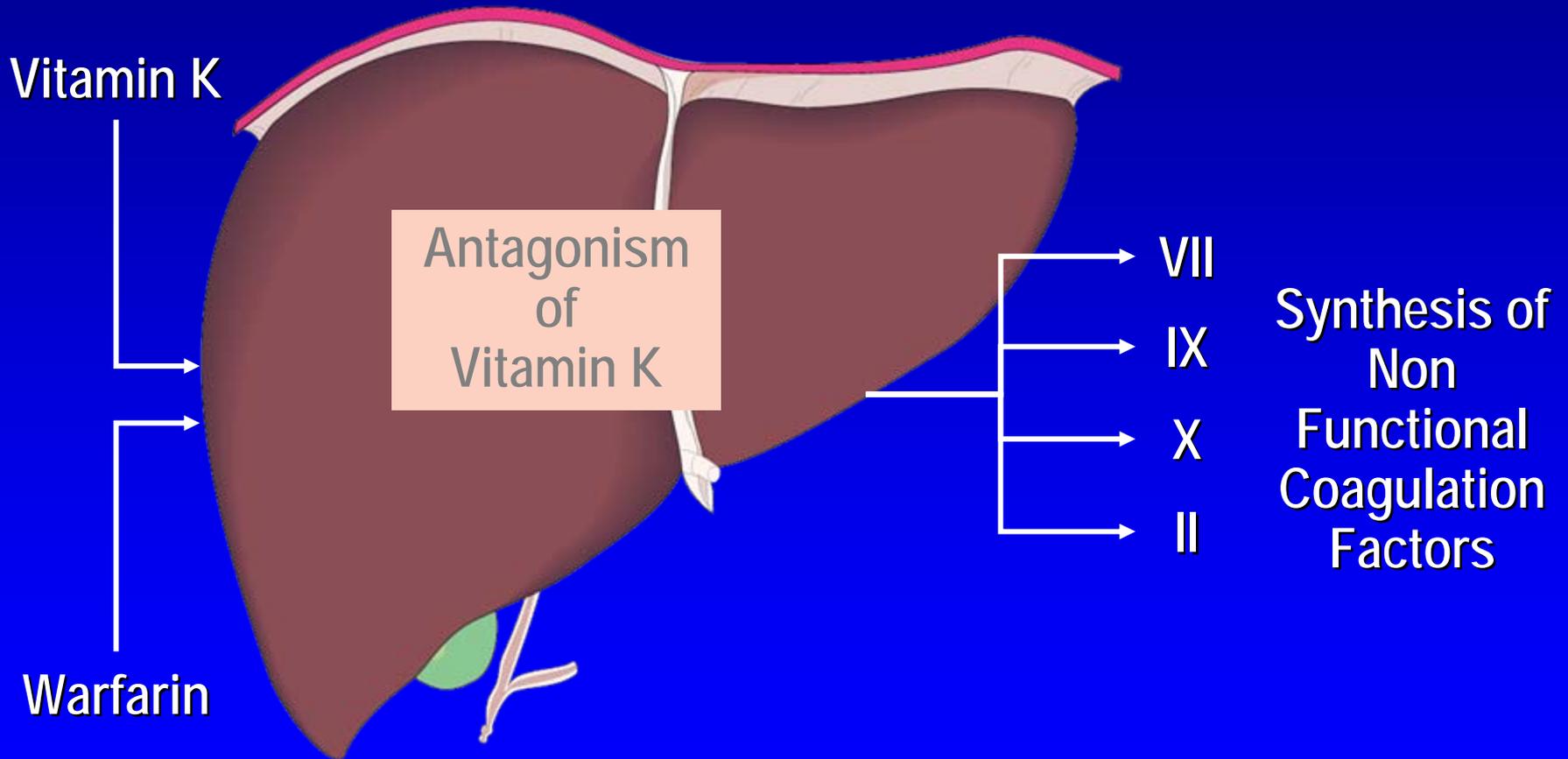
Warfarin = COUMADIN 5mg

Acenocumarolo = SINTROM 1mg, 4mg

WARFARIN: ORIGINAL PACKAGING



TAO: MECCANISMO D'AZIONE



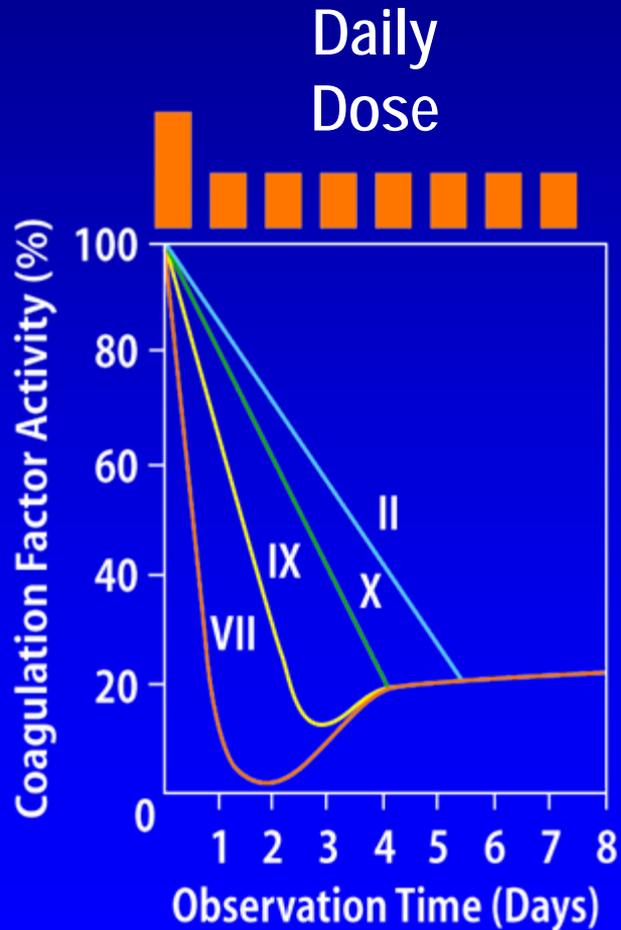
PT INR

$$\text{PT INR} = \left(\frac{\text{PT del paziente in Secondi}}{\text{PT medio normale in Secondi}} \right)^{\text{ISI}}$$

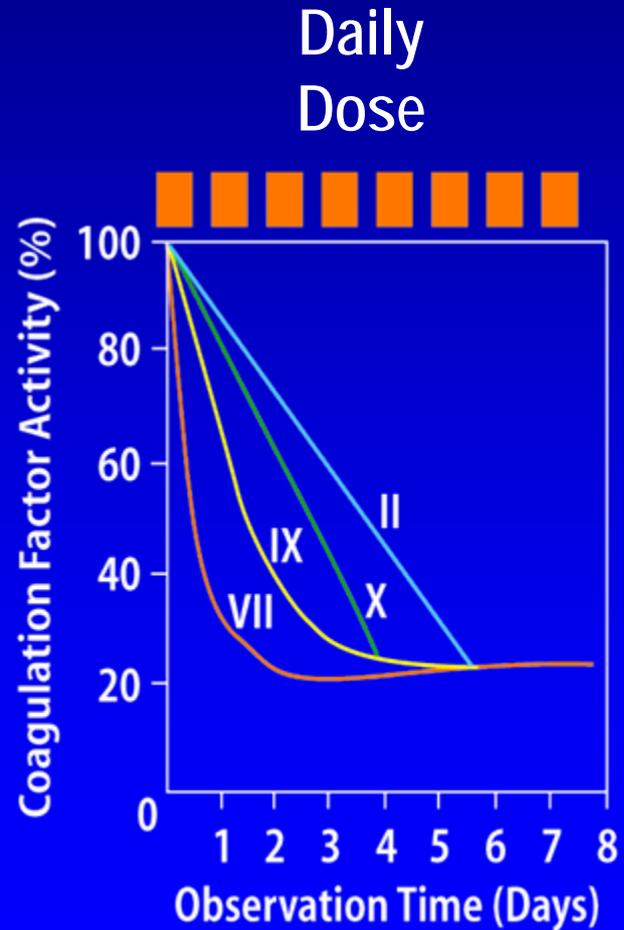
INR = International Normalized Ratio

ISI = International Sensitivity Index

Loading Dose then Maintenance Dose

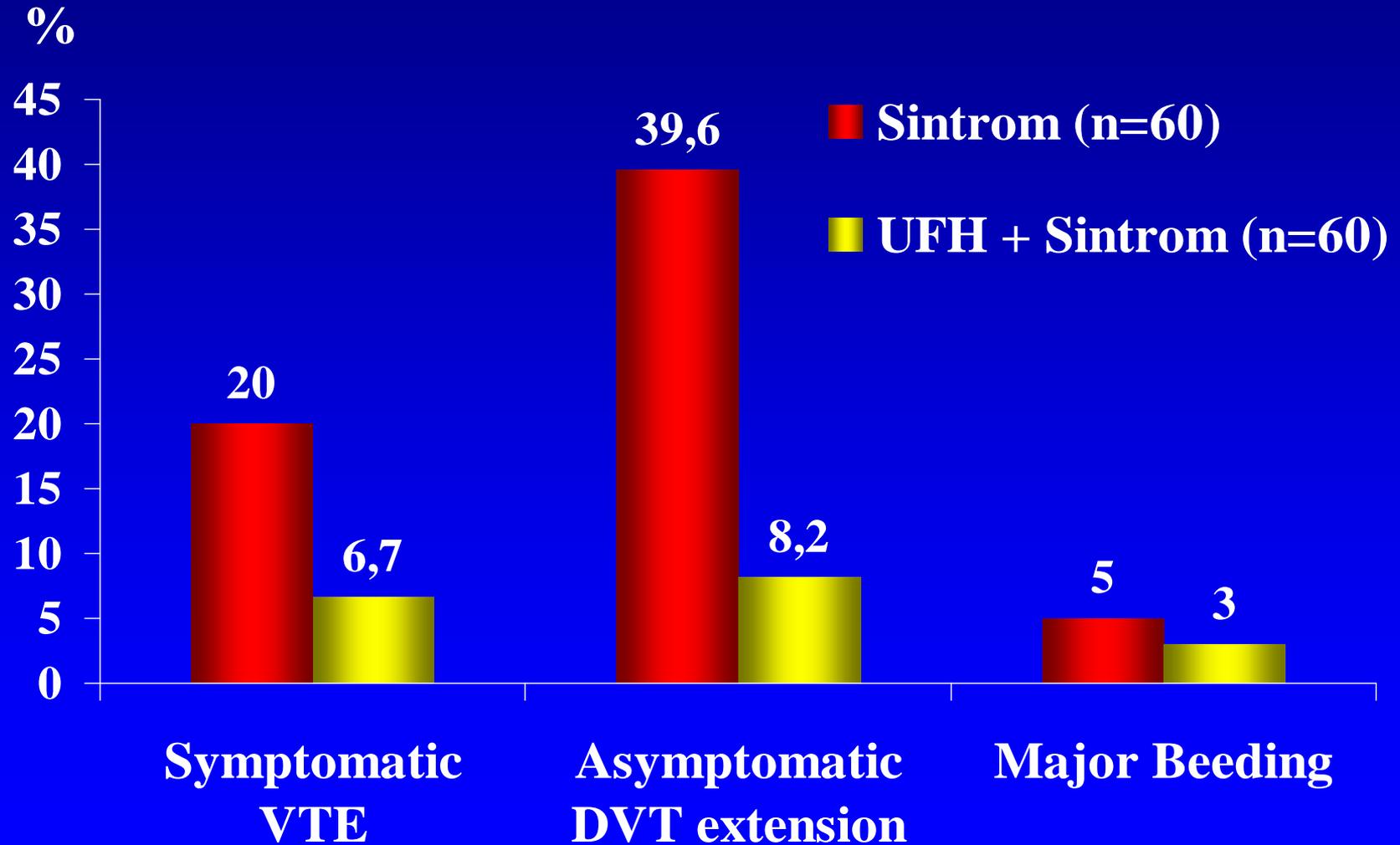


Maintenance Dose Only



ATHOS STUDY

Brandjes et al, NEJM 1992



EPARINE e WARFARIN

UH/LMWH



OAT

INR 2.0

Hull RD et al, N Engl J Med 1990; Ansell J et al, Chest 2004

SCOPO della TAO

Massima protezione dalle tromboembolie

Minimo rischio emorragico

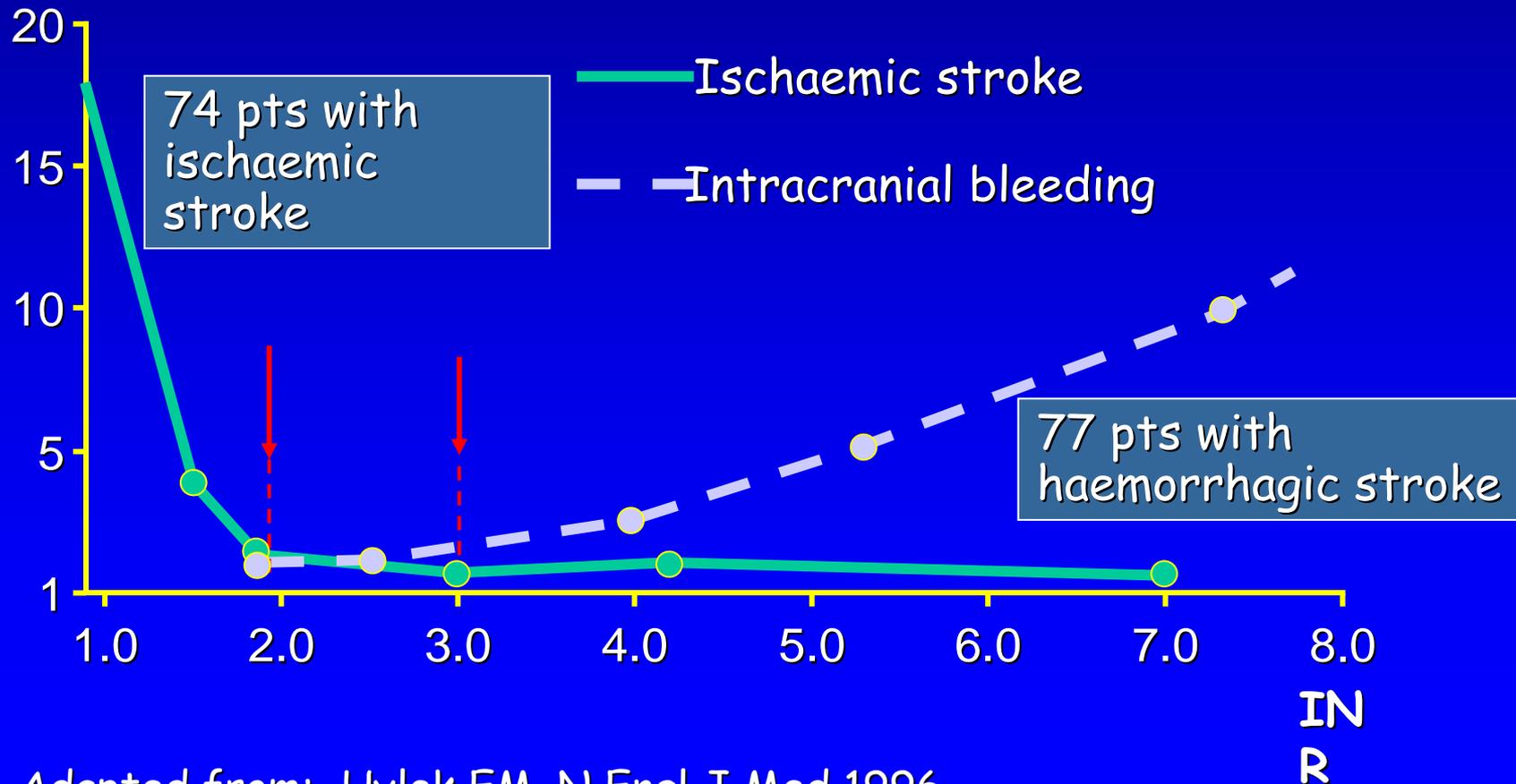
INTERVALLO TERAPEUTICO

FONDAMENTI SORVEGLIANZA TAO

- EDUCAZIONE SANITARIA PAZIENTE
- MISURA LIVELLO DECOAGULAZIONE
- PRESCRIZIONE TERAPEUTICA
- CONTROLLO QUALITA'

COMPLICANZE

... TRA SCILLA E CARIDDI



Adapted from: Hylek EM. N Engl J Med 1996

WHICH DRUG CAUSE PREVENTABLE ADMISSIONS TO HOSPITAL? A SYSTEMATIC REVIEW

Howard RL et al. Brit J Clin Pharmacol 2006

Table 2

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

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

EMORRAGIE

- Emorragie potenzialmente fatali, emorragie maggiori e minori
- Fattori influenzanti il rischio emorragico:
 - Intensita' dell'anticoagulazione
 - Malattie concomitanti
 - Terapie associate
 - Modello gestionale
 - Eta' >70aa

CLASSIFICAZIONE DEGLI EVENTI EMORRAGICI

- Emorragie fatali
- Emorragie maggiori
 - sede (intracranica, oculare, articolare, retroperitoneale)
 - riduzione della concentrazione di emoglobina < 2g/dl, oppure 2 o più unità di sangue trasfuse
- Emorragie minori
 - epistassi, emorragie, tutte le emorragie che non rientrano nelle categorie descritte

ENTITÀ E GRAVITÀ DELL'EMORRAGIA

- Emorragie maggiori (urgenze, emergenze)
 - se comporta una rapida perdita di cospicue quantità di sangue (>10% del sangue circolante = 500 ml)
 - diminuzione dell'Hb > di 2 g/dl
 - si associa a segni e sintomi /di ipovolemia
 - richiede trasfusioni
 - se si verifica, indipendentemente dalla quantità, in particolari sedi : cerebrale, retinica, retroperitoneali
- Emorragie minori : tutte le altre

COMPLICANZE EMORRAGICHE

STUDIO *ISCOAT*

34 Centri FCSA

2745 pazienti consecutivi (64 % warfarin)

seguiti per 2011 anni/paziente

Palareti G et al. Lancet 1996; 348: 423

COMPLICANZE EMORRAGICHE

STUDIO ISCOAT

153 episodi emorragici (5 fatali) (7.6 %)

23 maggiori (1.1 %)

125 minori (6.2 %)

Nei pazienti con anni >70: 10.5 %

Nei pazienti con anni <70: 6%

Nei primi 3 mesi di trattamento: 11 %

Successivamente: 6.3%

COMPLICANZE TROMBOTICHE

STUDIO ISCOAT

70 eventi trombotici (3.5 % a-p)

34/70 nei primi 90 giorni di trattamento

(rischio relativo: 20.6, 12.7-33.5)

*rischio maggiore in pazienti con età >70 e
quando le indicazioni erano le arteriopatie
periferiche (indicazione non corretta)*

COMPLICANZE TROMBOTICHE

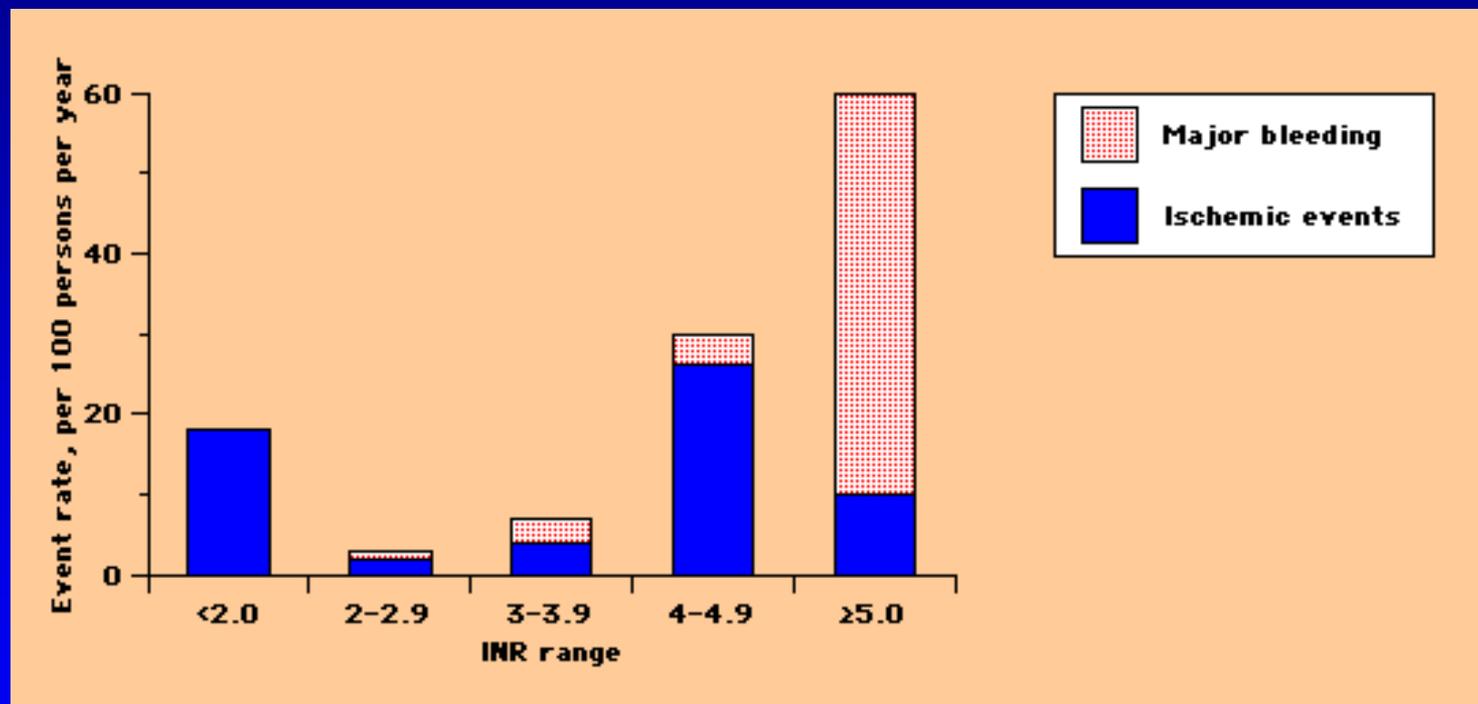
STUDIO ISCOAT

FREQUENZA DELLE TROMBOSI:

17.5 %a-p se INR <1.5 ma

2.3 %a-p se INR tra 2 e 3

THE EUROPEAN ATRIAL FIBRILLATION TRIAL STUDY GROUP



Optimal INR in atrial fibrillation Incidence of ischemic events and major bleeding episodes in 214 patients with atrial fibrillation according to the INR. The total incidence of events was highest at INR values below 2.0 (where all events were ischemic) and above 5.0 (where most events were hemorrhagic). The optimal INR range was between 2.0 and 3.9. (Data from The European Atrial Fibrillation Trial Study Group, N Engl J Med 1995; 333:5.)

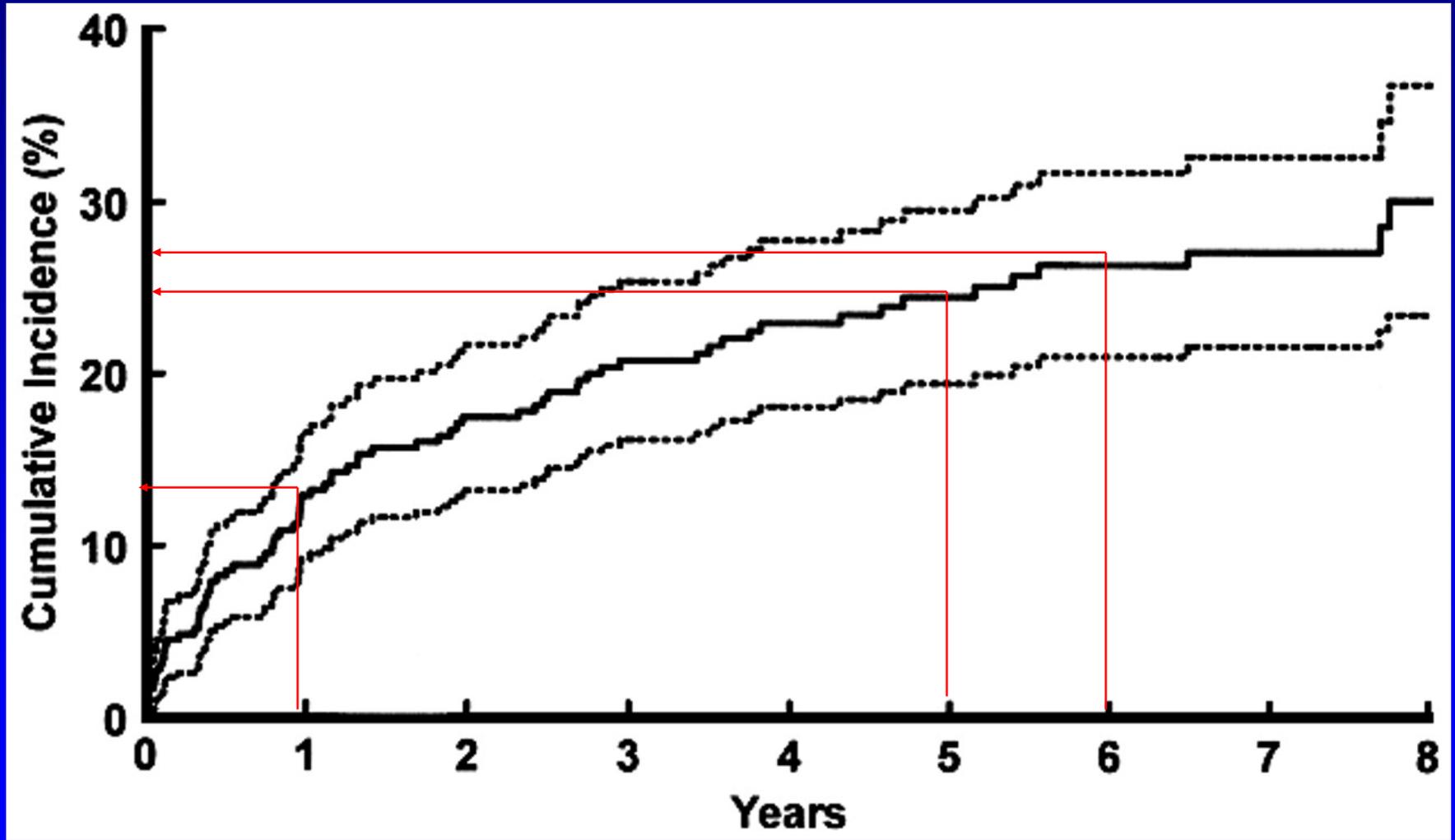
DURATA DELLA TAO NEL TEV

La durata ottimale della
Terapia Anticoagulante Orale nel
tromboembolismo venoso
IDIOPATICO rimane ad oggi una
questione controversa

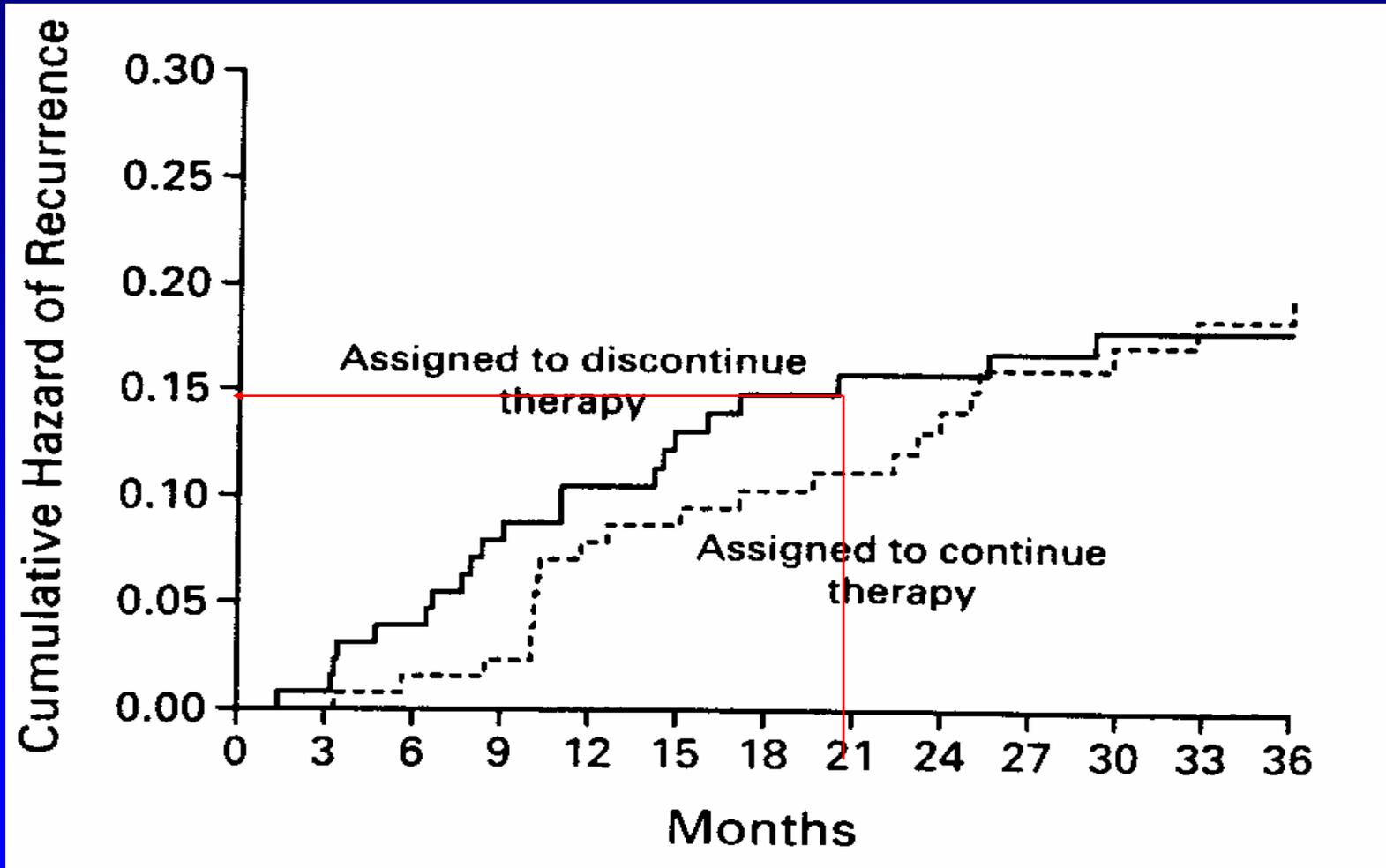
Rischio di recidiva/ progressione

	Rischio senza terapia	Riduzione rischio in TAO
1 mese	40-50%	80%
2-3 mesi	10%	80%
> 6 mesi	15% anno	80%

The cumulative incidence of recurrent venous thromboembolism in patients with a first episode of symptomatic deep venous thrombosis

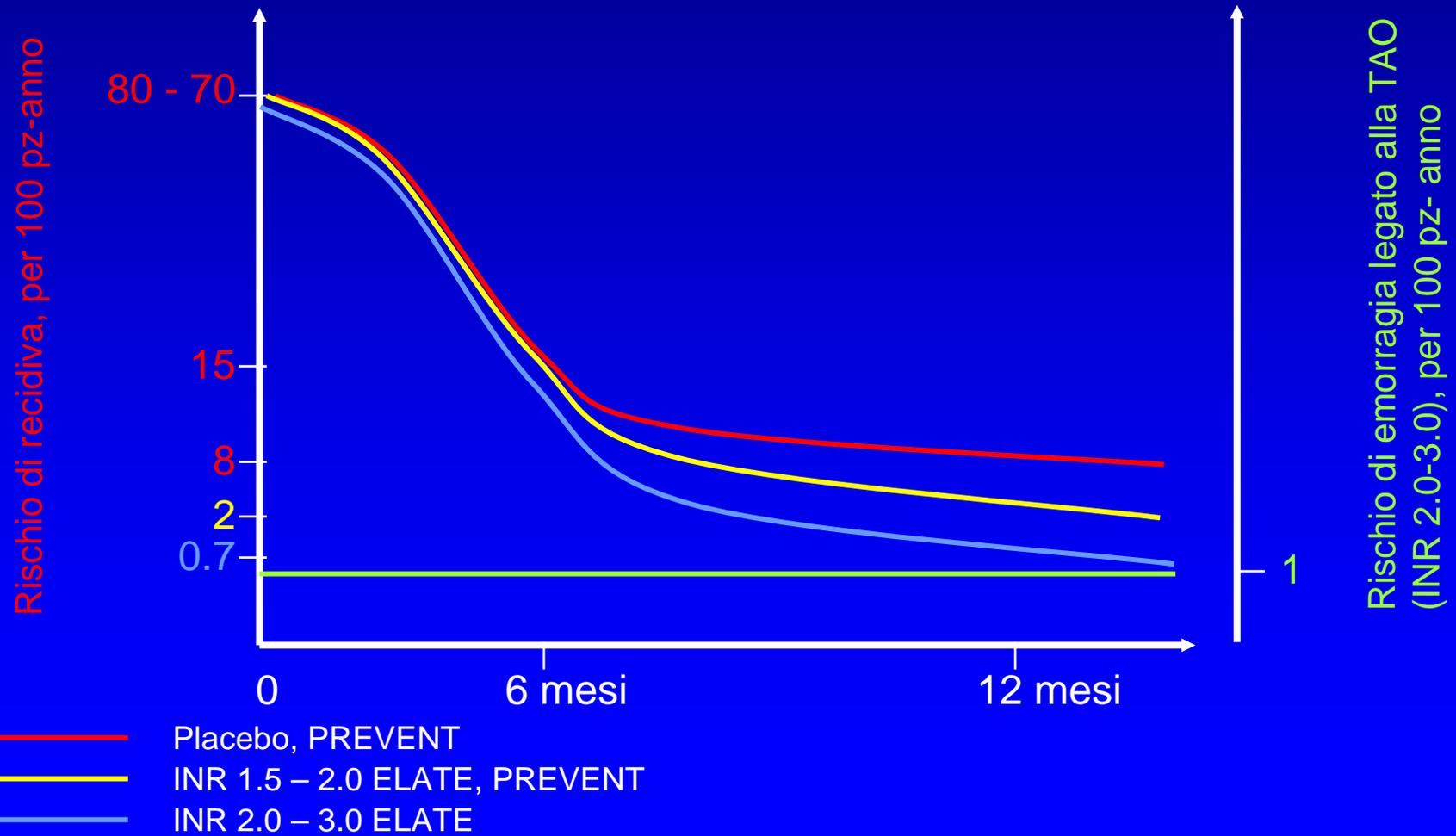


Studio WODIT

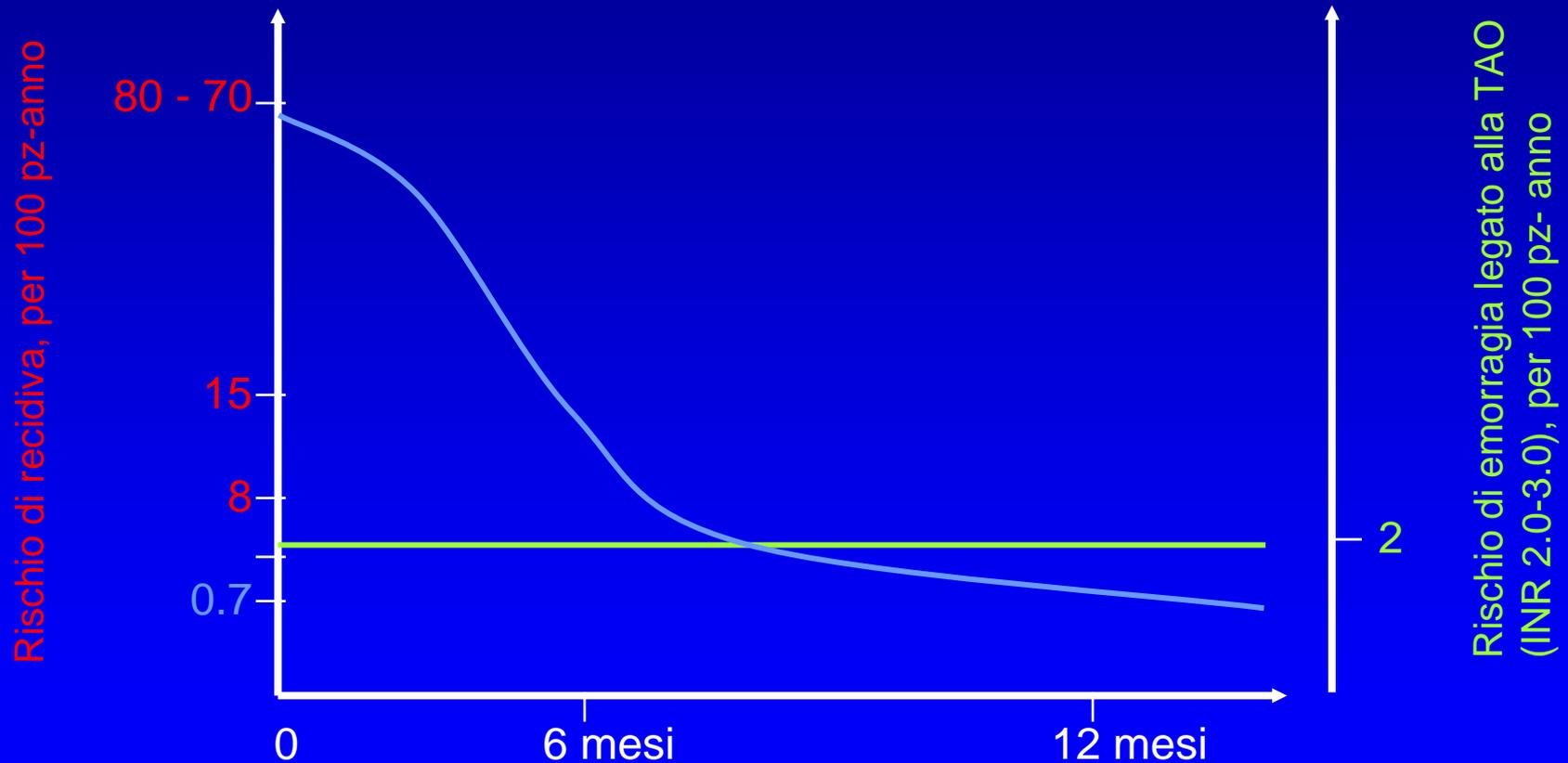


Agnelli et al., NEJM 2001

Rischio di recidiva dopo TVP



Rischio di recidiva dopo TVP



INR 2.0 – 3.0 ELATE

Possibili strategie in pts con TEV idiopatico

1. Prolungamento della TAO in tutti i pts
(alcuni pts trattati inutilmente; complicanze)
2. Prolungamento TAO a bassa intensita'
(complicanze non completamente evitate)
3. Identificare i pts a basso/alto rischio
 - Trombofilia
 - D-dimeri
 - Persistenza del trombo residuo

ORIGINAL ARTICLE

D-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy

Gualtiero Palareti, M.D., Benilde Cosmi, M.D., Ph.D.,
Cristina Legnani, D.Sci., Ph.D., Alberto Toso, M.D., Carlotta Brusi, M.D.,
Alfonso Iorio, M.D., Vittorio Pengo, M.D., Angelo Ghirarduzzi, M.D.,
Corrado Pattacini, M.D., Sophie Testa, M.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D.,
and Armando Tripodi, D.Sci., Ph.D., for the PROLONG Investigators*

Table 2. Main Outcomes (Intention-to-Treat Analysis).

Outcome	Normal D-Dimer Level (N=385)	Abnormal D-Dimer Level without Anticoagulation (N=120)	Abnormal D-Dimer Level with Anticoagulation (N=103)
No. of patients (%)	24 (6.2)	18 (15.0)	3 (2.9)
No. of events/100 person-yr	4.4	10.9	2.0
Type of recurrent venous thromboembolism — no.*			
Deep-vein thrombosis	19	11	1†
Deep-vein thrombosis with pulmonary embolism	3	4	0
Isolated pulmonary embolism	2	3	1
Major bleeding episode	0	0	1

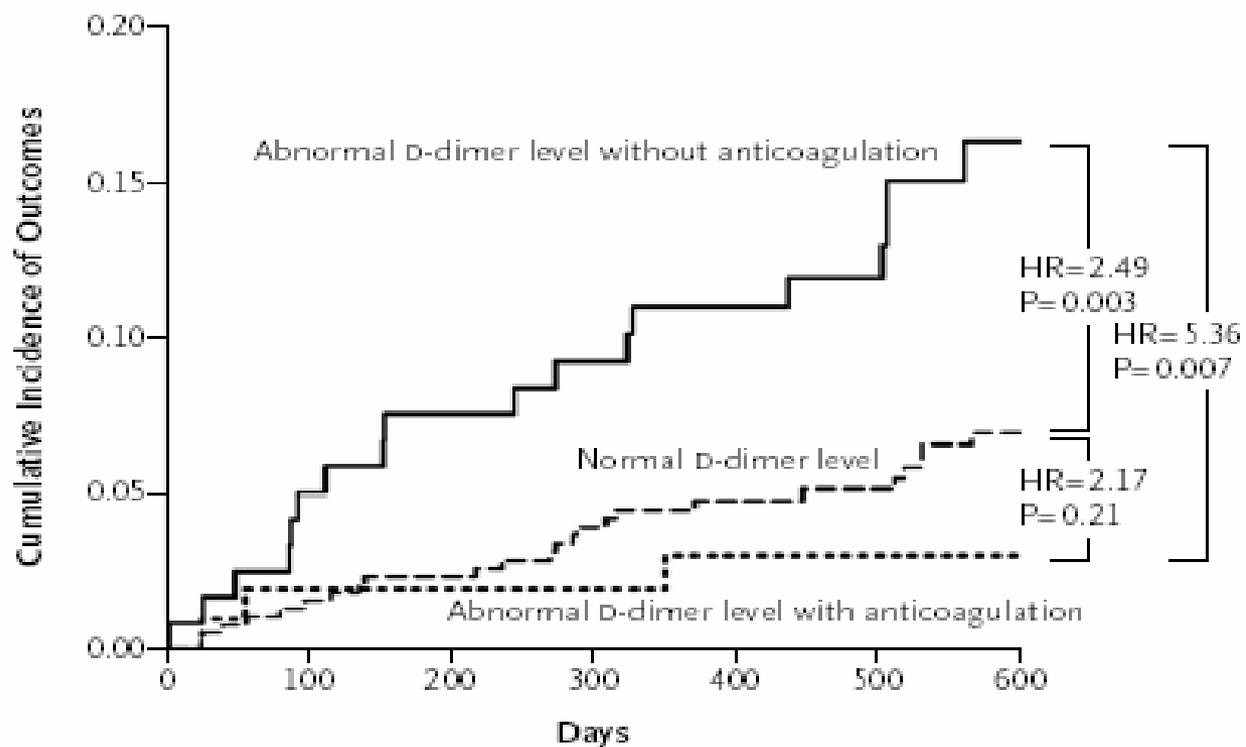


Figure 2. Cumulative Incidence of and Hazard Ratios (HRs) for Main Outcomes.

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

CONCLUSIONS

Patients with an abnormal D-dimer level 1 month after the discontinuation of anticoagulation have a significant incidence of recurrent venous thromboembolism, which is reduced by the resumption of anticoagulation. The optimal course of anticoagulation in patients with a normal D-dimer level has not been clearly established. (ClinicalTrials.gov number, NCT00264277.)

PROCEDURE INVASIVE IN TAO

Necessità di protocolli operativi per:

- Uniformare le linee di comportamento
- Minimizzare il rischio emorragico legato alla procedura
- Evitare un evento trombotico legato ad una non corretta sospensione della TAO

Studio ISCOAT

(Lancet 1996;348:423. Thromb Haemost 1997; 78:1438)

- Complicanze emorragiche maggiori e fatali:
1,25 %aa-pz
- Complicanze trombotiche: 3,50 % aa-pz

PROTOCOLLO OPERATIVO

- Quando sospendere la TAO?
- Cosa somministrare al posto della TAO e a che dosaggio?
- Quando riprendere la TAO?

RISCHIO TROMBOTICO

ALTO

- Protesi Valvolari meccaniche
- Trombosi venose recenti (<3 mesi)

BASSO

- Fibrillazione atriale
- TVP di vecchia data
- Valvulopatie

RISCHIO EMORRAGICO

ELEVATO

- Chirurgia Maggiore
- Neurochirurgia
- Artroscopia
- Rinoplastica, Otoplastica

NON ELEVATO

- Cataratta, Estrazioni dentarie
- Endoscopia, Biopsia
- Toracentesi
- Cateterismo di vasi cardiaci

QUANDO SOSPENDERE LA TAO?

- E' sufficiente 3-5 giorni prima dell'intervento/esame invasivo
- Eseguire INR:
 - Il giorno prima dell'intervento/esame invasivo (eseguibile con valori $\leq 1,8$)
 - Il giorno dell'intervento ($\leq 1,5$)

SOSTITUZIONE TAO/LMWH (I)

- La scelta delle dosi di LMWH dipendono dal rischio trombotico
- **Rischio BASSO** \Rightarrow dosi profilattiche
 - Nadroparina: 0,4 ml/die
 - Enoxaparina: 4.000 unità/die

SOSTITUZIONE TAO/LMWH (II)

- Rischio ALTO \Rightarrow dosi terapeutiche fino a 24 ore prima dell'intervento e dalla 2^o giornata post-operatoria
 - Nadroparina: 0,01ml/kg x 2/die
 - Enoxaparina: 100 unità/kg x2/die
- Dosi profilattiche nel periodo peri-operatorio

RIPRESA DELLA TAO

- Sempre in embridicazione con LMWH (eparina sospesa quando INR >2,0)
- Dipende dal rischio emorragico:
 - **Alto:** 3°-5° giornata post-operatoria
 - **Basso:** 1-2° giornata post-operatoria
 - **Cataratta, Odonto, Biopsie:** la sera della procedura
- **Tempi diversi in base alle condizioni individuali del paziente**

ESEMPIO 1: PVM mitralica, 65 kg, Chir. Mag.

- Sospendere la TAO 3-5 giorni prima dell'intervento
- **prima dell'intervento:** LMWH 0,6 ml x 2/die (6.000 unità x2/die).
- **Il giorno prima dell'intervento:** LMWH 0,6 ml al mattino
- **Controllare PT/INR prima dell'intervento (eseguibile con valori $\leq 1,5$).**
- **6-12 ore dopo l'intervento:** LMWH 0,4 ml
- **1° giornata post-op:** LMWH 0,4 ml x 2/die
- **Dalla 2° giornata post-op:** LMWH 0,6 ml x 2/die
- Riprendere TAO in 3-5° giornata post-operatoria
- Embricare TAO e LMWH fino ad INR ≥ 2

ESEMPIO 2: FA, 65 kg, Chirurgia Maggiore

- Sospendere la TAO 3-5 giorni prima dell'intervento
- Iniziare LMWH 0,4/die (4.000 unità/die)
- Controllare PT/INR prima dell'intervento (eseguibile con valori $\leq 1,5$)
- Proseguire LMWH 0,4/die (4.000 unità/die) ricominciando 6-12 ore dopo l'intervento
- Riprendere TAO in 3-5° giornata post-operatoria
- Embricare TAO e LMWH fino ad INR $\geq 2,0$

AVULSIONE DENTARIA (I)

- Profilassi antibiotica nei pazienti con Protesi Valvolare Cardiaca o Valvulopatia
- Dieta liquida e fredda la sera dell'avulsione
- In caso di dolore post-intervento utilizzare solo paracetamolo, ibuprofene o tramadolo
- Rimozione della sutura dopo otto giorni

AVULSIONE DENTARIA (II)

IN CASO DI SANGUINAMENTO:

- Applicare localmente acido tranexamico
- Esercitare compressione prolungata
- Applicare ghiaccio
- Eseguire un controllo dell'INR
- Eventualmente riapplicare sutura

CONSIDERAZIONI GENERALI

- Le endoscopie senza biopsia o gli interventi di cataratta con anestesia mediante instillazione di collirio non richiedono la sospensione della TAO
- Una emorragia $\geq 5^\circ$ giornata post-operatoria è sempre legata ad un problema di emostasi meccanica
- Nei pazienti con TVP molto recente (<1 mese), deve essere considerata la possibilità di posizionare un filtro cavale.

TAO: EFFETTI AVVERSI

- Necrosi da Cumarinici: compare nei primi giorni di trattamento
- Purple Toes Syndrome- Cholesterol mobilization: rara complicanza che si manifesta dopo piu' settimane di trattamento
- Alopecia
- Effetto teratogeno in gravidanza

Bauer KA , Arch Dermatol 1993; Hyman BT et al. Am J Med 1987; Rauh G et al. Eur J Med Res 1998, Chest 2004



Terapia Anticoagulante in Gravidanza

A. Donne già in TAO al concepimento

1. Protesi valvolari meccaniche
2. Cardiopatia emboligena e pregresso evento tromboembolico
3. Recente TEV (< 6m), avvenuto prima del concepimento
4. TEV non recente con fattori di rischio persistenti (LA, trombofilia grave)

B. TEV insorto in gravidanza

1. TEV
2. Trombosi arteriosa cardioembolica

C. Profilassi in donne con precedenti complicanze della gravidanza

1. GRAVIDANZA: Farmaci Anticoagulanti

Farmaco	Effetti Coll.	Indicazione
Warfarin	Sanguinamento fetale, abortivita', teratogenicita', embriopatia, alterazioni SNC	- Non raccomandato TEV - 13°w- 36°w (no USA)
UH	Osteoporosi, HIT, Reazioni cutanee, sang. utero-placentare	-TEV / Valvole cardiache
LMWH	Minore incidenza di complicanze rispetto UH	-TEV / valvole cardiache - Prev complicanze grav
<i>Aspirina</i>	- <i>Sanguinamento</i> - <i>Possibili eventi avversi fetali</i>	- <i>Prev complicanze grav</i> - <i>Sd APLA</i> - <i>Valvole cardiache (+AO)</i>
<i>Fondaparinux</i>	- <i>Possibile passaggio placentare</i> - <i>Basso rischio di sanguinamento</i>	- <i>HIT</i>
<i>Danaparoid</i>	<i>Sanguinamento, cross react UH</i>	- <i>HIT</i>

T.ANTICOAGULANTE IN GRAVIDANZA

	UH	LMWH	Warfarin
Barriera placentare	NO	NO	SI
Teratogenicità'	NO	NO	SI
Emorragie fetali	NO	NO	SI
Emorragie materne	SI	SI	SI
Piastrinopenia	SI	SI	NO
Osteoporosi	SI	SI	NO

WARFARIN

- Effetti teratogeni: condrodisplasia punctata (14.6-46.3%), atrofia ottica, cataratta etc. (*Streif W Blood 1999*)
- Sanguinamento fetale e neonatale : 7% emorragie intracraniche (*Salazar et al. Circulation 1984*)
- Embriopatia 6.4% (*Chan Ws et al Arch Intern Med 2000*)
- Alterazioni SNC: agenesia del corpo calloso, idrocefalo e ritardo mentale (*Streif W Blood 1999*)
- Anomalie scheletriche (*Van der Meer FJM Arch Int Med 1993*)
- Ritardo mentale nel 4% dei bambini esposti e $QI < 80$ (RR 7.6) (*Wesseling J et al Thromb Haemost 2001; 85: 609*)

CONCLUSIONI

- Conoscere le caratteristiche della TAO e del singolo paziente per ridurre il rischio di complicanze
- Effettuare diagnosi precoci
- Effettuare raccolte anamnestiche attente ed accurate

CENTRI DI SORVEGLIANZA : VALUTAZIONE DELLA QUALITA'

- Indicazioni e controindicazioni
- Periodo trascorso in range terapeutico
- Numero di complicanze trombotiche ed emorragiche
- Gestione delle malattie intercorrenti
- Gestione delle complicanze
- Educazione e formazione del paziente
- Comunicazione

IMPORTANZA DI UN CSA

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

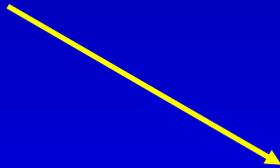
TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

- **Efficacia:** indicazioni cliniche
- **Sicurezza:** controllo dell'intensita' di anticoagulazione
- **Gestione del paziente**

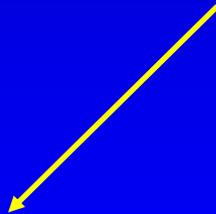
La non corretta gestione della TAO determina:



COMPLICANZE



COSTI



UTILIZZO

