

Documento sull'utilizzo di Dabigatran (Pradaxa)

FCSA

(Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e
per la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche)

SISSET

(Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi)

In riferimento alla nota AIFA n. 495/2013 e 496/2013 del 20 maggio 2013 "Determina AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO del 20 maggio 2013- Estensione delle indicazioni terapeutiche di Dabigatran (nuovo anticoagulante orale)" e della successiva comunicazione del 12.06.2013 da parte della Regione Lombardia, si ritiene indispensabile portare all'attenzione delle Autorità competenti i seguenti punti:

1. Nei Centri ospedalieri prescrittori includere i medici dei Centri Emostasi e Trombosi, indipendentemente dalla specialità, come riportato nelle linee di indirizzo del documento Stato-Regioni (29 aprile 2010).
2. Per la selezione dei pazienti da trattare, considerare i criteri pubblicati da FCSA (*Thromb Haemost*, 2011).
3. Considerare la necessità del *follow-up* ogni 4-5 mesi.
4. Indicare la necessità del controllo dell'attività anticoagulante, mediante test di laboratorio dedicati, nei casi richiesti.

L'introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti orali, primo fra tutti dabigatran, arriva in Italia dopo che già altri paesi in questi ultimi due-tre anni hanno utilizzato questo trattamento in pazienti con fibrillazione atriale. La letteratura più recente, relativa a studi osservazionali e di registro, pone in evidenza alcuni aspetti gestionali importanti.

Tali aspetti dovrebbero essere considerati per:

- 1) evitare di ripetere errori di altri paesi
- 2) mettere in atto strategie utili ad evitare complicanze prevenibili
- 3) fornire indicazioni per un supporto adeguato in condizioni di urgenza emergenza, in tutte le realtà regionali/nazionali.

Recentemente, in Danimarca (1) si è evidenziato che nella cosiddetta "real life" i pazienti che sostituivano warfarin con dabigatran presentavano un numero di complicanze sia emorragiche che tromboemboliche significativamente più elevato. Questo dato è verosimilmente imputabile ad una non idonea selezione del paziente, in quanto pazienti con bassa qualità terapeutica in warfarin, possono presentare comunque problemi anche con dabigatran.

Si riporta che già nel 2011, paesi quali la Nuova Zelanda e Australia hanno denunciato in un articolo pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (2) le criticità legate a carenze gestionali e nello specifico che:

- 1) i potenziali rischi di questi trattamenti non siano riconosciuti dai medici
- 2) la sottovalutazione della mancanza di antidoti specifici in caso di complicanza emorragica o di intervento chirurgico in urgenza
- 3) l'aumento del rischio emorragico nei pazienti anziani, con insufficienza renale o sottopeso.

I colleghi del trauma Center del Massachusetts General Hospital hanno segnalato, sempre sul N Engl J Med (3), l'estrema difficoltà di gestione dei pazienti politraumatizzati in terapia con dabigatran.

In considerazione di quanto richiesto da AIFA e proposto dalla Regione Lombardia, che, dopo la prescrizione del farmaco richiede come follow up, il solo controllo della funzione renale una volta all'anno, si sottolinea quanto segue allo scopo di ridurre i rischi prevenibili:

1) Identificazione

Ogni paziente in terapia con dabigatran deve avere un tesserino identificativo sul quale viene riportato: molecola, posologia, orario di assunzione, indicazione al trattamento.

2) Prescrivibilità'

La nota AIFA e Regionale individua tra i prescrittori figure professionali dei Centri Emostasi e Trombosi, specificando gli specialisti. Poiché i Centri Emostasi e Trombosi in Italia, sono spesso localizzati nei Laboratori centrali degli Ospedali o presso Centri trasfusionali o altre Unità Operative e' più opportuno parlare di "Specialisti dei Centri Emostasi e Trombosi". Questi Centri rischierebbero di essere esclusi con conseguente danno sociale importante perché hanno dimostrato professionalità elevata nella gestione delle terapie antitrombotiche e delle loro complicanze.

3) Indicazioni al dabigatran (4)

Pazienti naive: a) tutti i pazienti con caratteristiche simili a quelli arruolati negli studi clinici di fase III, b) pazienti ad alto rischio di ictus, c) pazienti con difficoltà oggettive che rendano difficile il monitoraggio laboratoristico, come quelli allestati per altre patologie.

Passaggio a dabigatran da AVK: a) pazienti che presentano un TTR (*time spent in the therapeutic range*) inferiore al 65 % (valutare in questi pazienti l'aderenza al trattamento) in accordo con quanto fatto in altri paesi (5), b) pazienti con difficoltà oggettive che rendano difficile il monitoraggio laboratoristico, come quelli allestati per altre patologie e c) pazienti con pregressa emorragia cerebrale (da valutare caso per caso).

Pazienti da lasciare in trattamento con AVK: a) pazienti con INR stabile ($TTR \geq 65\%$) e basso rischio emorragico, b) pazienti con frequente dispepsia (nausea, vomito e diarrea inclusi), c) pazienti con pregresso infarto del miocardio, d) pazienti che preferiscono continuare con gli AVK nonostante siano stati ben informati dei pro e dei contro dei nuovi farmaci anticoagulanti ed e) pazienti con insufficienza renale severa ($FG < 30$ ml/min.).

4) Informazione al paziente: Il paziente o i suoi familiari dovranno essere puntualmente informati ed educati all'uso del farmaco anticoagulante dabigatran. In particolare devono essere fornite informazioni su: meccanismo d'azione, comportamenti da tenere in caso di variazione dello stato di salute, necessità di procedure chirurgiche o manovre invasive, effetti collaterali, impiego di farmaci potenzialmente interferenti. E' fondamentale sensibilizzare il paziente alla completa aderenza al trattamento salvavita. Il paziente deve essere correttamente informato sul fatto che, ad oggi, non esistono antidoti specifici. Dovrà essere reso disponibile materiale informativo per i pazienti ed i familiari.

5) Farmacocinetica e farmacodinamica: variabili in relazione a:

funzionalità renale e in minor parte epatica, interazioni farmacologiche. La presenza di una insufficienza renale severa (FG<30 ml/min) è una controindicazione all'uso del dabigatran (6). La funzione renale va comunque controllata periodicamente (vedi punto 7) per il rischio di un suo deterioramento nel tempo, specie nei pazienti anziani, e nelle patologie acute.

- 6) **Controllo di laboratorio:** a differenza dei farmaci AVK, per dabigatran non è richiesto il test di laboratorio e il conseguente adeguamento posologico, ma la misura dell'attività anticoagulante potrà essere indispensabile in caso di: complicanze emorragiche e trombotiche, chirurgia d'elezione e in urgenza, procedure invasive, potenziali sovradosaggi in pazienti fragili, molto anziani, sotto/sovrappeso, prescrizione di farmaci con note/potenziali interferenze. È necessaria (come già avviene per i farmaci AVK) una valutazione di laboratorio prima dell'inizio della terapia. Sono già disponibili tests dedicati ai nuovi farmaci. Nel caso del dabigatran i laboratori potranno utilizzare il tempo di trombina diluito o il tempo di ecarina. Su questo punto una *consensus* di FCSA e di altre Società scientifiche di laboratorio è stata recentemente pubblicata (7) e confermata dalla Società Internazionale Emostasi e Trombosi (8). Si richiede la rimborsabilità di questi test quando eseguiti nei laboratori degli Ospedali perché essenziali per valutare l'attività anticoagulante nel singolo paziente.
- 7) **Gestione del *follow up*:** il *follow up* per dabigatran si differenzia da quello dei farmaci AVK innanzitutto per la frequenza dei controlli. Infatti mediamente un paziente in warfarin viene valutato circa 12-15 volte all'anno per l'adeguamento posologico (9). Per il paziente in dabigatran è opportuno prevedere un controllo a circa 30 giorni dall'inizio del trattamento, con possibile misurazione dell'attività anticoagulante con i tests di laboratorio di cui si è detto sopra, e successivamente: a 3 mesi e di seguito ogni 6 mesi circa. In occasione di tali controlli dovranno essere valutate e registrate le condizioni di salute del paziente, con particolare attenzione alla funzionalità renale ed epatica, alle terapie associate e all'eventuale insorgenza di nuove condizioni patologiche. Inoltre l'aderenza e la *compliance* del paziente dovranno essere valutate ad ogni accesso. Il *follow-up* è fondamentale per mantenere alta l'aderenza alla terapia. Non essendo previsto un controllo di laboratorio stretto un calo dell'aderenza alla terapia esporrebbe i pazienti a gravi rischi trombo embolici. È auspicabile che venga attuata una gestione integrata con i medici di medicina generale come previsto dalle linee d'indirizzo Stato-Regioni (29 aprile 2010).
- 8) **Gestione dei pazienti da sottoporre a procedure invasive/e chirurgia di elezione:** si consiglia di riferirsi alla *consensus* pubblicata da FCSA nel 2011 (4) ed alle linee guida francesi (10).
- 9) **Chirurgia d'urgenza:** è essenziale disporre dei tests di laboratorio di cui sopra. Sia per la chirurgia di elezione e le procedure invasive sia per la chirurgia d'urgenza si condivide quanto pubblicato dalle linee guida francesi al riguardo (10). Queste raccomandano anche il dosaggio del dabigatran nel plasma.
- 10) **Complicanze emorragiche:** per la mancanza di un antidoto specifico per dabigatran è ancora più importante rendere disponibili protocolli gestionali in caso di complicanze emorragiche maggiori, differenziate per sede ed entità.

Le esperienze accumulate in questo periodo in altri paesi sull'uso di dabigatran e disponibili in letteratura possono servire al nostro paese per potere mettere in atto tutte le procedure necessarie, e che abbiamo sinteticamente elencato, per garantire la sicurezza dei pazienti e contemporaneamente tutelare dal punto di vista medico legale i sanitari.

Bibliografia

1. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ* 2013; 3:
2. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in frail elderly. *N Engl J Med* 2012; 366: 864-66.
3. Cotton BA, Mc Carthy JJ, Holcomb JB. Acutely Injured Patients on Dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 365: 2039-2040.
4. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tosetto A, Tripodi A, Manotti C; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011; 106:868-76.
5. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación: 24 de septiembre de 2012.
6. Poulsen BK, Grow EL, Husted SE. New oral anticoagulants a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012; 72: 1739-1753.
7. Tripodi A, Di Iorio G, Lippi G, Testa S, Manotti C. Position paper on laboratory testing for patients taking new oral anticoagulants. Consensus document of FCSA, SIMeL, SIBioC and CISMEL. *Clin Chem Lab Med.* 2012 Jul 11.
8. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 756-60.
9. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. 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.
10. Pernor G et Albaladejco P. pour le group d'intérêt en emostase péri-opératoire (GITH). Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente. Version 2.0 , 20_02_2013.

Francesco Marongiu
Presidente FCSA

Armando D'Angelo
Presidente Siset