



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

75

25 LUG 2013

DECRETO N. .... DEL .....

**OGGETTO:** Approvazione del documento avente ad oggetto “Linee di indirizzo per l’impiego dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione Veneto” e individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco Pradaxa® (dabigatran).

**NOTE PER LA TRASPARENZA:** Con il presente provvedimento si approvano le “Linee di indirizzo per l’impiego dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione Veneto” e si individuano i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco Pradaxa® indicato per la prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno più fattori di rischio.

---

## IL SEGRETARIO REGIONALE PER LA SANITA’

**VISTA** la Determina dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 20 maggio 2013, pubblicata in G.U. n. 127 del 1 giugno 2013, con la quale la specialità medicinale Pradaxa® (dabigatran) al dosaggio di 110 mg, riclassificata a seguito dell’estensione delle indicazioni terapeutiche, viene autorizzata al commercio in Italia per la prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno più fattori di rischio, e inserita in classe A di rimborsabilità, giusta delibera del Consiglio di Amministrazione dell’AIFA del 23.04.2013;

**VISTA** la Determina dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 20 maggio 2013, pubblicata in G.U. n. 129 del 4 giugno 2013, con la quale la specialità medicinale Pradaxa® (dabigatran) al dosaggio di 150 mg, indicata per la prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno più fattori di rischio, viene autorizzata al commercio in Italia ed inserita in classe A di rimborsabilità, giusta delibera del Consiglio di Amministrazione dell’AIFA del 23.04.2013;

**VISTO**, in particolare, che le predette Determine stabiliscono rispettivamente all’art. 1 e all’art. 2, che “Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili, il piano terapeutico e la scheda di follow-up secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell’Agenzia”;

**VISTO** che, ai fini della fornitura, entrambe le determine prevedono che il medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa (RRL), vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti quali cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologi che lavorano nei centri trombotici ed emostasi;

**VISTA** la nota prot. 223841 del 27 maggio 2013 del Dirigente del Servizio Farmaceutico Regionale, ad oggetto “Individuazione dei centri regionali autorizzati alla prescrizione dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) per il trattamento della Fibrillazione Atriale (FA)” con la quale la Regione Veneto, al fine di ottemperare a quanto richiesto dall’AIFA circa la necessità, da parte delle Regioni, di individuare i centri autorizzati alla prescrizione dei NAO, ha richiesto ai Direttori Generali, informandone i Direttori Sanitari delle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCSS e strutture ospedaliere private-accreditate del Veneto, di comunicare l’elenco delle Unità operative per le quali si richiedeva l’autorizzazione alla prescrizione dei NAO;

**VISTA** la DGR del 7 maggio 2013, n. 641 “Elenco dei Centri Prescrittori per l’impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo”, ove si incarica il Segretario per la Sanità dell’aggiornamento dell’elenco dei centri prescrittori nell’eventualità in cui si presenti la necessità di aggiornare tale elenco in seguito all’immissione in commercio di nuovi farmaci e/o nuove indicazioni terapeutiche da parte di AIFA che richiedono l’individuazione dei relativi centri prescrittori;

**CONSIDERATO** che il profilo di tollerabilità ed i costi elevati dei nuovi trattamenti richiedono un’attenta valutazione e gestione delle risorse ad essi destinati, al fine di ottimizzarne i rapporti rischio/beneficio e costo/beneficio;

**VISTA** la L. 7 agosto 2012, n. 135 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n.95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini” ed in particolare l’art. 15 “Disposizioni urgenti per l’equilibrio del settore sanitario e misure di governo della spesa farmaceutica” di razionalizzazione e riduzione del tetto di spesa farmaceutica con decorrenza dall’anno 2013;

**PRECISATO** che, secondo quanto previsto dal Piano Sanitario della Regione del Veneto L. R. 29.06.2012, n. 23 “Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del Piano Socio-sanitario 2012-2016”, ai fini del miglioramento dell’assistenza ai portatori di cronicità, è importante che la Regione si adotti di strumenti quali i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) atti a descrivere obiettivi ed azioni condivise tra le varie componenti coinvolte nella presa in carico (sia operanti nel Territorio, sia nelle strutture ospedaliere) e finalizzati a delineare il migliore percorso praticabile in termini di appropriatezza;

**CONSIDERATO** che la stessa L. R. 29.06.2012, n. 23 prevede che vi sia un rafforzamento delle azioni di sorveglianza sulle reazioni avverse dei farmaci così come il potenziamento del monitoraggio dei consumi dei farmaci;

**CONSIDERATO** che per ottimizzare l’appropriatezza prescrittiva la Regione Veneto ha allo scopo attivato un Tavolo tecnico composto dalle principali rappresentanze degli operatori sanitari con specifiche esperienze professionali in campo cardiologico, neurologico, farmacologico del SSR, comprese rappresentanze della Medicina Generale, che ha valutato i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), incluso il medicinale dabigatran, per la definizione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale;

**CONSIDERATO** che, in ragione di quanto sopra, il Tavolo tecnico ha proceduto ad elaborare il documento “Linee di indirizzo per l’impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto”;

**RECEPITE** le osservazioni della CTR recentemente ricostituita con DGR n. 952 del 18.06.2013, la quale ha altresì visionato le richieste di autorizzazione alla prescrizione pervenute da ogni singola Azienda ULSS, AO, IRCSS;

**PRECISATO** che in ogni Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera e IRCSS sarà istituito un team aziendale multidisciplinare che veda rappresentati tutti i reparti e i servizi autorizzati alla prescrizione dei NAO, comprese le unità delle strutture private autorizzate, i Servizi Farmaceutici Territoriali, Ospedalieri e i Medici di Medicina Generale, che avrà il compito di ottimizzare il percorso del paziente in terapia con i NAO, dalla presa in carico al monitoraggio e gestione dei pazienti in terapia, così come il monitoraggio della spesa farmaceutica associata ai NAO;


**CONSIDERATO** che, su indicazione e nomina del Direttore Generale, sarà identificato un Coordinatore del team preferibilmente individuato tra gli specialisti in cardiologia o internisti;


**CONSIDERATO** che il farmaco Pradaxa® è inserito nel Prontuario Ospedale-Territorio (PHT) e che la sua erogazione avverrà in regime di distribuzione diretta da parte delle aziende sanitarie pubbliche o in distribuzione per conto attraverso le farmacie convenzionate aperte al pubblico in alternativa alla distribuzione convenzionata;

#### DECRETA

- 1) di approvare il documento avente ad oggetto “Linee di indirizzo per l’impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto” , **Allegato 1** al presente decreto, al fine di garantire appropriatezza prescrittiva e razionalizzazione della relativa spesa;
- 2) di individuare, in prima istanza, i Centri autorizzati di cui all’**Allegato 2** al presente decreto, alla compilazione informatizzata della scheda raccolta dati di arruolamento che indica i pazienti eleggibili, del piano terapeutico e della scheda di follow-up per la prescrizione del farmaco Pradaxa® (dabigatran) per la prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno più fattori di rischio;
- 3) di stabilire che, decorsi 6-12 mesi, tale elenco potrà subire delle modifiche in ragione del monitoraggio delle complicanze dei pazienti trattati con i NAO o altre eventuali rilevazioni condotte dalle Regione;
- 4) di incaricare i Direttori Generali di ogni Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera e IRCSS, di istituire, entro 30 giorni dalla pubblicazione del presente atto, un team aziendale multidisciplinare per ottimizzare la gestione del paziente in terapia con i NAO, nominando un Coordinatore del team preferibilmente individuato tra gli specialisti in cardiologia o internisti. L’istituzione e la nomina dovrà essere formalmente comunicata alla Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria - Servizio Farmaceutico Regionale della Regione Veneto;
- 5) di stabilire che il team aziendale multidisciplinare dovrà rappresentare tutti i reparti e i servizi autorizzati alla prescrizione dei NAO, comprese le strutture private autorizzate afferenti alla AULSS, così come indicato nell’**Allegato 2** al presente decreto, i Servizi Farmaceutici Territoriali, Ospedalieri e i Medici di Medicina Generale;
- 6) di stabilire che copia dei Piani Terapeutici per la prescrizione di Pradaxa® dovranno essere inviati al Servizio Farmaceutico Territoriale della Azienda ULSS di residenza del paziente;
- 7) di stabilire che la dispensazione di Pradaxa® (dabigatran) avverrà in regime di distribuzione diretta da parte delle aziende sanitarie pubbliche o in distribuzione per conto attraverso le farmacie convenzionate aperte al pubblico in alternativa alla distribuzione convenzionata;
- 8) di demandare ad un successivo decreto del Segretario per la Sanità l’eventuale aggiornamento dei centri di cui all’Allegato 2 e all’emanazione di ogni altra disposizione o provvedimento ritenuto utile ai fini prescrittivi e di gestione di tale tipologia di pazienti;
- 9) di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
- 10) di comunicare il presente provvedimento a tutte le Aziende Sanitarie del Veneto;

- 11) di pubblicare integralmente il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione;
- 12) di rendere consultabile il presente provvedimento all'indirizzo internet [www.regione.veneto.it/web/sanita/assistenza-farmaceutica](http://www.regione.veneto.it/web/sanita/assistenza-farmaceutica) ;

IL DIRIGENTE  
DEL SERVIZIO FARMACEUTICO  
DOT.TESSA GIOVANNA CROCCARO  


Dr. Domenico Mantoan  




**LINEE DI INDIRIZZO  
PER L'IMPIEGO DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)  
NELLA REGIONE VENETO**

**Indice**

<b>1. I NAO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE.....</b>	<b>3</b>
1.1. Introduzione ed epidemiologia della patologia.....	3
1.2. Dati clinici di efficacia e sicurezza dei NAO.....	3
<b>2. RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA CON I NAO NELLA REGIONE VENETO.....</b>	<b>8</b>
2.1. Pazienti naive al trattamento con anticoagulanti.....	8
2.2. Pazienti già in trattamento con AVK.....	9
2.3. Pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA.....	9
2.4. Trattamento anticoagulante non attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR.....	10
2.5. Monitoraggio della terapia con NAO.....	10
2.6. Consolidamento della rete diagnostico-terapeutica.....	12
2.7. Attivazione di un Team multidisciplinare.....	12
<b>3. STIMA DEI PAZIENTI CANDIDABILI AI NAO NELLA REGIONE VENETO.....</b>	<b>13</b>
<b>4. SPESA DEI NUOVI FARMACI.....</b>	<b>14</b>
4.1. Costo del trattamento con i NAO.....	14
4.2. Impatto sulla spesa farmaceutica e sanitaria regionale.....	15
<b>5. RUOLO DEI CENTRI TAO.....</b>	<b>17</b>
<b>6. INTEGRAZIONE TRA CURE PRIMARIE E CENTRI TAO.....</b>	<b>19</b>
<b>7. MONITORAGGIO POST-MARKETING DELLE REAZIONI AVVERSE.....</b>	<b>20</b>
<b>8. REGISTRI E INFORMATIZZAZIONE.....</b>	<b>20</b>
<b>9. SELF MANAGEMENT E COAGULOMETRI PORTATILI.....</b>	<b>21</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>22</b>

**Sintesi del documento**

- La Terapia Anticoagulante Orale (TAO) costituisce il trattamento d'elezione nei pazienti con Fibrillazione Atriale (FA), nella prevenzione primaria e secondaria dello stroke: i derivati cumarinici (warfarin e acenocumarolo), antagonisti della vitamina K (AVK), sono da tempo la terapia di comprovata efficacia più comunemente utilizzata.
- La gestione del paziente in trattamento con AVK comporta tuttavia una complessa attività di monitoraggio per verificare il mantenimento dei valori di INR all'interno del range terapeutico. Recentemente per il trattamento della FA non valvolare i nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO) dabigatran, rivaroxaban e apixaban hanno dimostrato la loro efficacia e sicurezza in ampi studi di fase III. Il grande vantaggio di questi nuovi farmaci è che non richiedono il monitoraggio dell'INR. Per contro, ad oggi, non vi è un test della coagulazione standardizzato che sia specifico e predittivo del rischio di sanguinamento e dell'attività anticoagulante dei NAO.
- Dai dati di letteratura e analisi locali è stata stimata un'incidenza della FA nella Regione Veneto di 3 casi su 1.000 abitanti l'anno ed una prevalenza variabile dal 2% al 2,7% sulla popolazione generale. E' stata fatta una stima dell'incremento di spesa che potrebbe derivare dall'introduzione dei NAO, includendo anche l'attività di monitoraggio associata alla terapia con warfarin. Rispetto al trattamento con warfarin, è stato stimato un aumento della spesa farmaceutica di € 788,2/anno per paziente mentre l'incremento della spesa sanitaria è inferiore (di € 628,2/anno a paziente, includendo i controlli INR per warfarin). Qualora si ipotizzasse di trattare con i NAO tutti i nuovi pazienti con FA, passando al nuovo regime anche i trattati con AVK, si può stimare un incremento annuo della spesa farmaceutica regionale compreso tra circa € 90 e € 118 milioni. Tale incremento risulta poco sostenibile e non coerente con il tetto di spesa nazionale individuato da AIFA di € 60 milioni.
- Il primo NAO commercializzato in Italia per la FA è dabigatran, di cui EMA ha definito le condizioni di utilizzo, recepite successivamente da AIFA, che ha inoltre previsto un Piano Terapeutico (PT) web based. Tale PT è volto non solo a raccogliere i dati di esito clinico, ma anche a definire precisi criteri di eleggibilità per i pazienti candidabili al trattamento. Le condizioni di rimborsabilità sono pertanto definite da AIFA; nel rispetto e nell'ambito di tali condizioni la Regione Veneto, avvalendosi della collaborazione degli esperti regionali del settore, ha ritenuto opportuno definire un documento di analisi e raccomandazioni da mettere a disposizione dei medici prescrittori, delle Direzioni aziendali e dei farmacisti, con la finalità di favorire l'appropriatezza prescrittiva e il governo della spesa farmaceutica.
- Secondo i criteri di prioritizzazione identificati in tale documento, il numero di pazienti trattabili con i NAO il primo anno dovrebbe attestarsi sui 17.400. Da ciò deriva un possibile incremento della spesa farmaceutica regionale di circa € 13,7 milioni.
- Dal momento che la gestione del paziente TAO necessita di personale medico, infermieristico e laboratoristico formato e competente, si conferma il ruolo fondamentale dei Centri per la sorveglianza della terapia anticoagulante (Centri CSA o TAO) i cui interventi sono finalizzati al miglioramento della qualità di cura dei pazienti. Per il raggiungimento dei maggiori benefici clinici è necessaria un'accurata selezione del paziente e il corretto monitoraggio della TAO, raggiungibile solo con l'integrazione tra le Cure specialistiche e le Cure primarie. Nell'ottica di una presa in carico condivisa del paziente con FA, si auspica l'adesione dei diversi operatori ad un Registro informatizzato che renda condivisibili le informazioni del paziente. A tal proposito si segnala che in Regione sono già presenti il "Progetto Doge" ed il "Progetto OPTIMUM" ed il Registro START: tali applicativi potrebbero diventare ancora più utili se integrati tra loro per la condivisione delle informazioni tra i Centri TAO, laboratori analisi e MMG.



## 1. I NAO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

### 1.1. Introduzione ed epidemiologia della patologia

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia cardiaca caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri che comporta la sostituzione delle normali contrazioni atriali con movimenti casuali, completamente inefficaci ai fini della propulsione del sangue<sup>1</sup>. La FA è l'aritmia sostenuta più frequente che si riscontra nella pratica clinica e si associa ad un rischio di ictus cerebrale 5 volte superiore rispetto a chi non la presenta e pertanto è fondamentale adottare criteri di valutazione per stabilire l'entità del rischio relativo.

Relativamente ai dati epidemiologici, il Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto (SER) ha pubblicato nel 2009, partendo dai dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) del 2006, un dato di incidenza della FA pari a 3 casi su 1.000<sup>2</sup>.

Per i dati relativi alla prevalenza di FA sono state invece consultate più fonti, che risultano tra loro discordanti e ciò rende difficoltoso fare una stima precisa. I dati pubblicati<sup>2-3</sup> differiscono, infatti, in maniera significativa dai risultati di una recente indagine effettuata attraverso i DataBase di 96 Medici di Medicina Generale aderenti all'iniziativa "Milleinrete", in cui si stima una prevalenza del 2,7% sulla popolazione generale e del 3,3% sulla popolazione con età  $\geq 15$  anni<sup>4</sup>. Questa rilevazione fornisce stime più elevate rispetto a quanto presente in letteratura e ciò potrebbe suggerire l'esistenza di una fascia di popolazione interessata alla patologia che non veniva precedentemente rilevata (ad esempio: episodio isolato di fibrillazione atriale parossistica, grandi anziani seguiti a domicilio o in residenza).

Da parte del SER del 2009<sup>2</sup> veniva stimata, tramite le Schede di Dimissioni Ospedaliere (SDO), una prevalenza della patologia dell'1,7% sulla popolazione generale: i dati sono stati recentemente riaggiornati, stimando una prevalenza in Veneto pari al 2,0-2,1% sulla popolazione generale. Questi dati sono in linea con quelli dello studio "Italian Survey of Atrial Fibrillation Management" (ISAF<sup>3</sup>) relativa ad un'indagine svolta nel 2011, sviluppata sul DataBase di 233 MMG, che ha stimato a livello nazionale una prevalenza nella popolazione generale di 1,9% (2,0% nei pazienti con età  $\geq 15$  anni). Inoltre, un'indagine svolta nell'Azienda ULSS 20 di Verona, che ha incrociato per il periodo 2008-2011 i dati delle prescrizioni di warfarin con i dati SDO per i pazienti con almeno un ricovero per FA (codice ICD-IX: 427.31), ha stimato, su una popolazione di 11.139 pazienti, una prevalenza di poco inferiore al 2,4%. Quindi, utilizzando questo dato si possono stimare circa 113.000 pazienti con FA nella Regione Veneto.

### 1.2. Dati clinici di efficacia e sicurezza dei NAO

Poiché il rischio di ictus varia con l'età, il sesso e la presenza di comorbidità, per stimarlo e stratificarlo in base ai fattori di rischio tromboembolico, si fa riferimento alla scala di rischio **CHA2DS2-VASc score (tabella 1)**<sup>5,6</sup>. La Regione Veneto raccomanda di utilizzare la scala CHA2DS2-VASc in quanto, rispetto alla più nota scala CHADS2, permette una classificazione più sicura ed accurata dei pazienti a rischio tromboembolico più basso<sup>7</sup>.

Poiché gli episodi emorragici sono le complicanze maggiormente rilevanti durante la terapia anticoagulante orale (TAO) e ciò costituisce un fattore limitante in molti pazienti che potrebbero beneficiarne, prima di impostare un trattamento farmacologico si dovrebbe valutare per ogni paziente il rischio emorragico. A tal fine è stato elaborato il punteggio HAS-BLED (**tabella 2**), che consente di valutare il rischio individuale di sanguinamento prima di iniziare una terapia antitrombotica, permettendo di individuare i fattori emorragici correggibili (ad esempio: pressione arteriosa non controllata, impiego concomitante di altri farmaci, valori labili di INR, etc.)<sup>8</sup>.



Tabella 1.

CHA2DS2-VASc score<sup>5-7</sup>

Fattore di rischio trombo embolico		CHA2DS2-VASc score (punteggio)
C	Insufficienza cardiaca congestizia (frazione d'eiezione del ventricolo sinistro $\leq$ 40%)	1
H	Iperensione arteriosa sistemica (valori costanti al di sopra di 140/90 mmHg o ipertensione trattata)	1
A	Età $\geq$ 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S2	Precedente ictus/TIA/TE	2
V	Malattia cardiovascolare (si intende un precedente infarto del miocardio o una malattia arteriosa periferica o una placca aortica)	1
A	Età 65 - 74 anni	1
Sc	Sesso femminile	1

TIA: attacco ischemico transitorio; TE: tromboembolismo

Punteggio - CHA2DS2-VASc	
0	Basso
1	Moderato/intermedio
$\geq$ 2	Alto

Tabella 2.

HAS-BLED score<sup>8</sup>

Fattore di rischio emorragico		HAS-BLED score (punteggio)
H	Iperensione sistolica $\geq$ 160 mmHg	1
A	Funzione epatica e renale anormali quali qualsiasi malattia epatica cronica (es. cirrosi), squilibri biochimici epatici (es. bilirubina $>$ 2 volte rispetto ai valori normali associata ad AST, ALT e ALP $>$ 3 volte rispetto ai limiti normali), dialisi cronica, trapianto renale, creatinina sierica $\geq$ 200 $\mu$ mol/L	1 o 2*
S	Precedente ictus	1
B	Sanguinamento che richiede ospedalizzazione o una trasfusione o che causa una diminuzione di Hb $>$ 2 g/dL	1
L	INR labile con tempo medio trascorso nel range terapeutico $<$ 60%	1
E	Età $>$ 65 anni	1
D	Farmaci e alcool ovvero assunzione di antiaggreganti o FANS e/o abuso di alcool	1 o 2*

\*1 punto se presente un fattore di rischio, 2 punti se presenti entrambi i fattori di rischio.

## Punteggio - HAS-BLED

0 - 2 Basso

 $\geq$  3 Alto





## Allegato 1 al Decreto n. 75 del 25 LUG 2013

pag. 5/22

La TAO costituisce il trattamento di elezione nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus in pazienti con FA e delle recidive nei pazienti con tromboembolismo venoso.

Da decenni gli anticoagulanti che vengono utilizzati per la prevenzione o il trattamento delle malattie tromboemboliche sono i derivati cumarinici (warfarin e acenocumarolo), prodotti di comprovata efficacia ma che presentano una stretta finestra terapeutica tra azione anticoagulante e rischio emorragico, che rende obbligatoria una costante e frequente attività di monitoraggio per verificare il mantenimento dei valori di INR entro l'intervallo raccomandato (2,0 – 3,0), che tuttavia si riscontra in poco più della metà dei casi. Inoltre, si evidenzia che un aumento del 10% del tempo al di fuori del range terapeutico comporta un incremento di mortalità del 29%, di ictus del 12% e una maggiore frequenza di ospedalizzazioni<sup>9</sup>.

Pertanto l'impegno della ricerca farmacologica si è indirizzato verso lo sviluppo di prodotti che potessero ovviare alle carenze degli antagonisti della vitamina K (AVK): i nuovi anticoagulanti orali (NAO).

La categoria comprende 3 principi attivi: dabigatran etexilato che agisce come inibitore diretto della trombina, rivaroxaban e apixaban che inibiscono il fattore della coagulazione Xa.

Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi RE-LY<sup>10</sup> (dabigatran), ROCKET-AF<sup>11</sup> (rivaroxaban) e ARISTOTLE<sup>12</sup> (apixaban) condotti versus warfarin, si evince che dabigatran, rivaroxaban e apixaban possono essere delle alternative a warfarin per il trattamento di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) ad aumentato rischio di ictus. La **tabella 3** offre una sintesi dei principali risultati di efficacia e sicurezza degli studi registrativi<sup>6</sup>. Nella **tabella 4** sono riassunti i risultati di una metanalisi di RCT di fase II e III in cui i NAO sono stati raggruppati per effettuare un confronto versus AVK. Nei 12 studi considerati (3 con dabigatran, 4 con rivaroxaban, 2 con apixaban e 3 con edoxaban) sono stati arruolati complessivamente 54.875 pazienti<sup>13</sup>.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, la metanalisi riporta che episodi di sanguinamenti maggiori si sono verificati in 1.498 pazienti su 30.599 trattati con NAO (4,90%) e in 1.304 pazienti su 23.548 (5,54%) trattati con AVK. I sanguinamenti intracranici si sono verificati in 180/30.599 (0,59%) pazienti trattati con NAO versus 307/23.548 (1,30%) trattati con AVK<sup>13</sup>.

Nella **tabella 5** vengono riportate le indicazioni terapeutiche, autorizzate dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), relative a dabigatran, rivaroxaban ed apixaban<sup>14-16</sup> per i pazienti con FANV.

Uno studio danese pubblicato recentemente sul "Journal of American College of Cardiology", risulta particolarmente significativo in quanto basato su dati successivi all'approvazione del farmaco, tratti da una coorte rappresentativa della popolazione danese e basati sulla pratica clinica quotidiana<sup>17</sup>.

I dati di prescrizione evidenziano che, dall'entrata in commercio di dabigatran in Danimarca avvenuta in Agosto 2011, la tendenza all'utilizzo del farmaco ha avuto un rapido incremento nei primi 3 mesi, seguito da un lento declino di utilizzo stabilizzandosi, da Maggio 2012 ad un plateau che coinvolge circa 500 nuovi pazienti al mese rispetto ai circa 1.200 nuovi pazienti del warfarin (per nuovi pazienti si intendono pazienti che non avevano ricevuto alcun tipo di prescrizione per la FA da Agosto 2009 ovvero 2 anni prima dell'arrivo in commercio di dabigatran). In un anno di osservazione, i pazienti con nuova diagnosi di FA aventi come prescrizione dabigatran, risultano circa 5.000 rispetto i 9.300 del warfarin (si consideri che la popolazione danese conta circa 5 milioni e mezzo di persone, paragonabile alla Regione Veneto).

Lo studio evidenzia che il picco di prescrizioni iniziale con dabigatran è associato a prescrizioni inappropriate, soprattutto effettuate a pazienti con insufficienza renale e altre patologie concomitanti, e ad eventi di sanguinamento. Si sottolinea inoltre che i pazienti trattati con dabigatran risultano, nella pratica clinica, avere un punteggio CHADS2 più basso rispetto ai pazienti arruolati nel RE-LY<sup>10</sup>.



Tabella 3.

Risultati di efficacia e sicurezza degli studi registrativi di fase III dei NAO<sup>6</sup>

Outcome	RE-LY <sup>10</sup>	ROCKET-AF <sup>11</sup>	ARISTOTLE <sup>12</sup>
Ictus ischemico o emorragico + tromboembolia sistemica (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 1,11 (p<0,001)	Rivaroxaban: 2,12 (p=ns)	Apixaban: 1,27 (p=0,01)
	Dabigatran 110 mg; 1,53 (p=ns)		
	Warfarin: 1,69	Warfarin: 2,42	Warfarin: 1,60
Sanguinamento maggiore (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 3,11 (p=ns)	Rivaroxaban: 3,6 (p=ns)	Apixaban: 2,13 (p<0,001)
	Dabigatran 110 mg; 2,71 (p=0,003)		
	Warfarin: 3,36	Warfarin: 3,45	Warfarin: 3,09
Ictus ischemico (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 0,92 (p=0,03)	Rivaroxaban: 1,34 (p=ns)	Apixaban: 0,97 (p=ns)
	Dabigatran 110 mg; 1,34 (p=ns)		
	Warfarin: 1,20	Warfarin: 1,42	Warfarin: 1,05
Morte per ogni causa (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 3,64 (p=ns)	Rivaroxaban: 1,9 (p=ns)	Apixaban: 3,52 (p=0,047)
	Dabigatran 110 mg; 3,7 (p=ns)		
	Warfarin: 4,13	Warfarin: 2,2	Warfarin: 3,94
Sanguinamento intracranico (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 0,30 (p<0,001)	Rivaroxaban: 0,5 (p=0,02)	Apixaban: 0,33 (p<0,001)
	Dabigatran 110 mg; 0,23 (p<0,001)		
	Warfarin: 0,74	Warfarin: 0,7	Warfarin: 0,80
Infarto acuto del miocardio (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 0,74 (p=0,048)	Rivaroxaban: 0,91 (p=ns)	Apixaban: 0,53 (p=ns)
	Dabigatran 110 mg; 0,72 (p=0,007)		
	Warfarin: 0,53	Warfarin: 1,12	Warfarin: 0,61
Beneficio clinico netto* (%/anno)	Dabigatran 150 mg; 6,91 (p=0,04)	Rivaroxaban: nd	Apixaban: 6,13 (p<0,001)
	Dabigatran 110 mg; 7,09 (p=ns)		
	Warfarin: 7,64	Warfarin: nd	Warfarin: 7,2

ns: non significativo; nd: non disponibile

Tutte le analisi statistiche si riferiscono alla valutazione della superiorità.

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



Tabella 4.

Efficacia e sicurezza: risultati della metanalisi<sup>13</sup>

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

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

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

Tabella 5.

Indicazioni dei NAO approvate dall'EMA nei pazienti con FANV<sup>14-16</sup>

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



## **2. RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA CON I NAO NELLA REGIONE VENETO**

Per la prescrizione dei NAO, AIFA ha previsto la compilazione di un **Piano Terapeutico (PT) web based**, volto a definire i criteri di eleggibilità dei pazienti candidabili al trattamento, oltre che a raccogliere i dati di esito clinico: per la prescrizione in regime SSN di questi farmaci i centri prescrittori, individuati dalle Regioni tra gli specialisti indicati da AIFA, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili, il PT (che avrà la durata di 1 anno) e la scheda di follow-up (obbligatoria ogni 12 mesi ai fini del rinnovo del PT). Ciascun PT dovrà pervenire al Servizio Farmaceutico Territoriale di competenza.

**La Regione ha comunque ritenuto di elaborare delle raccomandazioni, al fine di delineare delle linee di indirizzo per l'impiego dei NAO.** Tali raccomandazioni sono state prodotte anche considerando le posizioni di alcune Società scientifiche, quali ad esempio la Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche<sup>18-20</sup> (FCSA), AIFA<sup>5</sup> e la "Carta di Venezia"<sup>21</sup> stilata dai neurologi operanti nei servizi ospedalieri riservati alla cura dell'ictus (Stroke Unit) del Veneto e del Friuli Venezia Giulia. Le raccomandazioni di seguito riportate, in certi casi più restrittive rispetto ai criteri di eleggibilità previsti da AIFA, devono essere considerate uno strumento d'indirizzo e di supporto decisionale per il clinico, lasciando tuttavia al clinico stesso l'autonomia della scelta prescrittiva, nel rispetto dei criteri identificati da AIFA.

**Dal momento che il vantaggio derivante dall'utilizzo dei NAO può non essere significativo se vi è già una buona qualità del trattamento con anticoagulanti orali AVK, si raccomanda di considerare con attenzione la qualità del controllo INR nella selezione dei pazienti da avviare ai NAO<sup>22</sup>.** E' importante sottolineare l'esigenza che, chiunque gestisca pazienti in TAO, deve poter documentare la qualità del trattamento come Time in Therapeutic Range (TTR) calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura<sup>23</sup> o, quantomeno, come percentuale dei controlli INR in range terapeutico. Questa valutazione deve essere effettuata su un periodo di almeno 6 mesi senza considerare i primi 3 mesi dall'inizio dell'anticoagulazione con AVK (notoriamente associati ad una maggiore instabilità). Infatti, se è vero che la gestione della TAO richiede specifiche competenze, esistono numerosi dati in letteratura che dimostrano come sia possibile ottenere valori di TTR del 70% sia con modelli di gestione affidati ai Centri Specializzati<sup>24</sup>, sia nella presa in carico diretta del MMG<sup>25,26</sup>.

Vengono di seguito considerate le diverse condizioni e tipologie di paziente con FA.

### **2.1. Pazienti naive al trattamento con anticoagulanti**

**Per i pazienti naive agli anticoagulanti non esistono preclusioni ad intraprendere un trattamento con AVK per un periodo di 6-12 mesi, dopo il quale può essere valutato l'eventuale passaggio ai NAO qualora la qualità della terapia dovesse risultare insoddisfacente.**

Gli studi registrativi<sup>10-12</sup>, infatti, dimostrano che il vantaggio apportato dai NAO viene meno a fronte di un buon controllo della terapia con AVK. Tale affermazione riprende peraltro quanto ribadito dalla stessa FCSA che, nel documento di commento al Concepì Paper dell'AIFA<sup>19</sup>, evidenzia che: "mentre è ragionevole proporre i NAO per i pazienti nei quali il monitoraggio degli AVK è oggettivamente non realizzabile, o che non hanno una qualità soddisfacente del controllo di tale terapia, non vi è motivo per indicarli di preferenza nei pazienti naive". [omissis] "Pertanto è opportuno proporre a tutti i pazienti naive un periodo di terapia di 9 mesi con AVK, dopo il quale passare ai NAO se la qualità della terapia dovesse risultare insoddisfacente. Questo periodo iniziale avrebbe anche il vantaggio di permettere al paziente di prendere confidenza con la terapia anticoagulante sotto un più stretto controllo e monitoraggio da parte di personale specializzato".



Allegato 1 al Decreto n. 75 del 25 LUG 2013

pag. 9/21

Al fine di aumentare la probabilità di ottenere fin da subito nei pazienti naive una buona qualità della terapia con AVK, si ritiene indispensabile che le AULSS attuino tutte le iniziative idonee a consolidare le reti diagnostico-terapeutiche che permettano l'integrazione dei Centri di sorveglianza attiva con i MMG e gli specialisti di settore.

## 2.2. Pazienti già in trattamento con AVK

**Per i pazienti che assumono AVK si raccomanda di proseguire con lo stesso trattamento quando<sup>5,19,20</sup>:**

- l'INR è stabile (TTR  $\geq 65\%$ ) e vi sia un basso rischio emorragico;
- il paziente soffra di dispepsia, ulcere gastrointestinali;
- sia presente una grave insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min) o insufficienza/malattia epatica;
- sia già in trattamento con ogni altro anticoagulante (eparina non frazionata o a basso peso molecolare, derivati dell'eparina, altro NAO, etc). A riguardo ci potrebbero essere delle eccezioni, quali la somministrazione contemporanea di eparina non frazionata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale, per le quali si deve fare riferimento alla scheda tecnica del farmaco;
- il paziente preferisca continuare con gli AVK nonostante sia stato ben informato sui NAO.

**Per le altre possibili condizioni che controindicano il passaggio ai NAO, si raccomanda di fare riferimento alle schede tecniche dei singoli farmaci.**

**Si raccomanda invece il passaggio alla terapia con i NAO per i trattati con AVK nei casi in cui:**

- presentino un controllo insoddisfacente della terapia (pazienti che non raggiungono un valore di TTR  $> 65\%$ );
- vi siano delle controindicazioni specifiche all'impiego di AVK;
- pazienti colpiti da TIA o ictus (vedi paragrafo 2.3).

**Il passaggio da AVK a NAO deve avvenire come segue:**

- da AVK a dabigatran<sup>14</sup> o apixaban<sup>16</sup>: sospendere l'AVK e iniziare il trattamento con dabigatran o apixaban non appena l'INR è  $< 2$ ;
- da AVK a rivaroxaban<sup>15</sup>: sospendere l'AVK e iniziare il trattamento con rivaroxaban non appena l'INR è  $< 3$ .

## 2.3. Pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA

Per i pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA si configurano due ipotesi possibili:

- a) soggetti che non erano in TAO prima dell'evento;
- b) soggetti che erano in TAO prima dell'evento.

**a) Per i pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA che non erano in trattamento anticoagulante prima dell'evento, si raccomanda di preferire sempre un NAO in quanto tali farmaci hanno dimostrato:**

- superiorità versus warfarin sulla riduzione delle complicanze emorragiche cerebrali;
- non inferiorità versus warfarin nella riduzione degli ictus ischemici;
- superiorità versus warfarin nella riduzione degli ictus ischemici utilizzando il dosaggio superiore di dabigatran (dosaggio da 150 mg).

**Tale raccomandazione deve essere tenuta in considerazione indipendentemente dallo score ischemico (CHA2DS2-VASc o CHADS2), poiché, dopo un'ischemia cerebrale anche transitoria, il rischio di recidiva è considerato alto da ambedue gli score. Si raccomanda di calcolare lo score di rischio emorragico (HAS-**



BLED), non come indice di esclusione dal trattamento anticoagulante, bensì **per individuare ed incentivare l'eliminazione dei fattori di rischio modificabili e incentivare la sorveglianza clinica.**

Nei casi di insufficienza renale cronica (IRC), è bene attenersi agli standard riportati nelle linee guida.

**b) Per i pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA che erano già in trattamento prima dell'evento, si raccomanda di effettuare uno switch dalla terapia precedente (sia essa a base di ASA, ASA + clopidogrel o AVK) versus NAO. In particolare, per i pazienti che assumevano warfarin si raccomanda di effettuare lo switch a NAO indipendentemente dal TTR raggiunto<sup>21</sup>.**

#### **2.4. Trattamento anticoagulante non attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR**

Tra i criteri di eleggibilità indicati nel PT web based, viene riportata la condizione numero 3: "il trattamento anticoagulante non è attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli di INR". A tale proposito si evidenzia che **nella Regione Veneto l'attuale organizzazione delle reti territoriali assicura un alto grado di accessibilità all'esecuzione del prelievo, sia ambulatoriale che domiciliare, quindi la selezione di questa opzione dovrebbe rappresentare una evenienza eccezionale.** A questo riguardo **si raccomanda alle Aziende ULSS di mantenere o, se necessario, potenziare la capillarità dei punti prelievo territoriali e l'efficienza del servizio di prelievo domiciliare per i pazienti in TAO, al fine di evitare che la difficoltà di accesso a tali servizi faciliti di per sé il passaggio alla terapia con NAO, anche in assenza di criteri clinici.**

#### **2.5. Monitoraggio della terapia con NAO**

Grazie al loro rapido assorbimento e alla regolare conversione in farmaco attivo, i NAO possono essere somministrati a dosi fisse giornaliere con effetto anticoagulante prevedibile, non richiedendo quindi un monitoraggio routinario del livello di anticoagulazione<sup>27</sup>. Possono esistere, tuttavia, alcune situazioni nelle quali è necessario, se non conoscere l'esatta concentrazione dei NAO in circolo, almeno monitorarne la loro presenza/assenza:

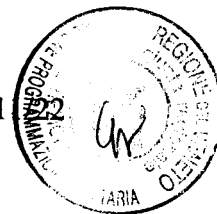
- eseguire il test di coagulazione quando il paziente raggiunge uno stato stazionario;
- valutare il possibile sovra o sottodosaggio dell'anticoagulante a causa di interazioni farmacologiche;
- monitorare l'effetto anticoagulante in pazienti fragili e/o in corso di trombosi acuta, evento emorragico, sospetta mancata aderenza, incoscienza, etc.

Si rimanda alle schede tecniche dei singoli prodotti per la valutazione delle terapie concomitanti per il rischio di interazioni farmacologiche, la rivalutazione del paziente in caso di insorgenza di nuove patologie e per monitorare l'aderenza alla terapia.

#### **Test di coagulazione**

Come raccomandato dalla FCSA devono essere eseguiti appropriati test di coagulazione dopo 2-3 mesi dalla data di inizio della terapia in modo da avere un valore di laboratorio allo steady-state, che può essere utile in caso si verificano futuri eventi avversi. Tuttavia **ad oggi non vi è un test della coagulazione standardizzato che sia specifico e predittivo del rischio di sanguinamento e dell'attività anticoagulante di questi farmaci.** In generale si raccomanda:

- (1) per dabigatran il tempo di ecarina (ECT) e il tempo di trombina diluito (dTT). Se questi non sono disponibili, il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT);
- (2) per rivaroxaban viene raccomandato il monitoraggio del tempo di protrombina (PT);
- (3) per apixaban non sembra esserci al momento alcun test della coagulazione adatto.



### Follow-up dei pazienti in NAO

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 tromboembolici. E' auspicabile che venga attuata una gestione integrata con i MMG come previsto dalle Linee di indirizzo Stato-Regioni<sup>a</sup>. 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 test di coagulazione visti sopra, e successivamente a 3 e 6 mesi circa. In occasione di tali controlli dovranno essere inoltre 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.

### Antidoti

I medici devono anche valutare attentamente, in caso di situazioni di emergenza, le procedure da utilizzare per contrastare l'effetto anticoagulante, visto che **ad oggi non esiste nessun antidoto specifico per questi farmaci.**

### Valutazione della funzionalità renale ed epatica

Un potenziale limite dell'utilizzo dei NAO, soprattutto nei pazienti anziani, è rappresentato dall'insufficienza renale poiché tutti e tre i farmaci presentano un certo grado di escrezione renale, a differenza di warfarin che è completamente metabolizzato a livello epatico<sup>28</sup>. **È quindi indispensabile eseguire la determinazione della funzione renale prima di iniziare la terapia ed anche durante, se si sospettano riduzioni del filtrato glomerulare.**

**I NAO sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale severa e le linee guida europee ne sconsigliano l'uso nei pazienti con CrCl<30 ml/min.** Nei pazienti con funzione normale (CrCl>80 ml/min) o lieve insufficienza renale, i controlli possono essere effettuati annualmente, mentre nei pazienti con una riduzione della funzione renale moderata è bene monitorare più frequentemente il profilo renale: 2-3 volte l'anno e ogni qualvolta si sospetti un peggioramento, come ad esempio in caso di ipovolemia, disidratazione, e quando si intraprendono terapie con medicinali che possono alterare la suddetta funzione. I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali, sono stati esclusi dagli studi clinici con NAO, non c'è pertanto esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti. **Tutti i NAO sono inoltre controindicati in pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia ed in caso d'insufficienza epatica grave.**

### Monitoraggio del rischio di sanguinamento

I pazienti ad elevato rischio di sanguinamento sono ad esempio gli anziani con compromissione renale che sono spesso politrattati e particolarmente vulnerabili agli eventi emorragici. Peraltro si tratta dei soggetti che maggiormente necessitano di terapia anticoagulante. Queste categorie di pazienti inoltre non sono state incluse nei trial clinici e pertanto è ancora più difficile prevedere il rapporto rischio/beneficio dei NAO nella pratica clinica. Si rendono quindi necessari ulteriori studi di fase IV che ne valutino l'efficacia e la sicurezza<sup>29</sup>. I dati di farmacovigilanza mostrano un aumento del rischio di sanguinamento con dabigatran, anche a basse dosi, particolarmente alto in pazienti con insufficienza renale, anziani e con basso peso corporeo. Negli studi clinici rivaroxaban sembra essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti con basso peso corporeo e nei pazienti obesi. E' importante considerare inoltre le interazioni con altri farmaci, che possono aumentare il rischio di sanguinamento.

<sup>a</sup> Accordo Conferenza Stato-Regioni su istruzione e formazione professionale del 29.04.2012.







### 3. STIMA DEI PAZIENTI CANDIDABILI AI NAO NELLA REGIONE VENETO

Per la stima della popolazione target si considera una popolazione (arrotondata) di residenti nella Regione Veneto di 5.000.000 abitanti e i dati epidemiologici presentanti nel paragrafo 1.1. Come dato di incidenza si è considerato quello pubblicato dal SER nel 2009<sup>2</sup>, in cui si stimava un'incidenza di 3 casi su 1.000 abitanti, per una popolazione pari a 15.000 nuovi casi/anno. Per quanto riguarda la prevalenza, essendo le varie fonti discordanti tra loro, si è scelto di utilizzare il dato minimo, cioè il 2% sulla popolazione totale (dati del SER aggiornati al 2013), e la stima massima, cioè il 2,7% sulla popolazione totale<sup>4</sup>. Da queste stime si può quindi calcolare una popolazione prevalente, eleggibile al trattamento, compresa tra 100.000 e 135.000 pazienti.

Qualora tutti i pazienti con FA passassero ai NAO e considerando le stime sopra riportate, si potrebbero avere due possibili scenari:

→ **Scenario 1:** 100.000 prevalenti + 15.000 incidenti = **115.000 pazienti trattati con NAO.**

→ **Scenario 2:** 135.000 prevalenti + 15.000 incidenti = **150.000 pazienti trattati con NAO.**

Si evidenzia però che, nella pratica clinica, il numero reale di pazienti eleggibili ai NAO sarà influenzato da diversi fattori quali:

- restrizioni AIFA e scheda di monitoraggio;
- invecchiamento della popolazione, con probabile incremento dei pazienti con FA;
- conferme di sicurezza ed efficacia dei NAO che deriveranno dai dati di follow up degli studi clinici e dai dati di real practice;
- propensione prescrittiva da parte dei clinici.

Sebbene sia difficile poter stimare il reale numero di pazienti che verranno messi in trattamento con i NAO, è possibile ipotizzare un terzo scenario che consideri i pazienti selezionati in base a precisi criteri condivisi dal Gruppo di lavoro regionale:

→ **Scenario 3: 17.400 pazienti candidabili ai NAO.**

Tale stima considera che:

- circa il 50%<sup>3</sup> dei 100.000 pazienti con FA in Veneto risulta in trattamento con warfarin. Di questi si stima che il 40% siano seguiti dai Centri antitrombosi/FCSA e il 60% dai MMG. Il 10% dei pazienti a carico dei Centri FCSA e il 30% a carico dei MMG si considerano non ben controllati nonostante il trattamento → **11.000 pazienti;**
- pazienti in trattamento con warfarin che sviluppano emorragia intracranica e per i quali è quindi raccomandato lo switch ai NAO → **150 pazienti;**
- dei 50.000 pazienti con FA ad oggi non ancora in trattamento con TAO, circa il 20%<sup>3</sup> (10.000 pazienti) sarebbero candidabili al warfarin. Si può ipotizzare che circa il 30% non risulterà ben controllato a 6/12 mesi → **3.000 pazienti;**
- dei 15.000 pazienti di nuova diagnosi<sup>2</sup>, escludendo coloro per i quali la terapia è controindicata (esempio: per IRC ed altre comorbidità), circa 7.000 potrebbero essere trattati con warfarin. Di questi un 15% risulterà avere controllo inadeguato TTR/INR a 6/12 mesi → **1.050 pazienti in NAO;**
- pazienti che vanno incontro a ictus e TIA, individuati dai criteri presenti nel documento "Carta di Venezia"<sup>20</sup> nel quale si raccomanda il passaggio ai NAO anche se ben controllati con warfarin, in quanto per questi pazienti è importante minimizzare il rischio di sanguinamenti → **2.200 pazienti.**

Per riassumere, nello scenario 3 si stimano candidabili ai NAO 17.400 pazienti, così selezionati (**figura 1**):

- 11.000 pazienti prevalenti non ben controllati con warfarin,
- 150 pazienti in trattamento con warfarin che sviluppano emorragia intracranica,
- 3.000 pazienti oggi non trattati ma candidabili ai NAO,
- 1.050 pazienti con FA di nuova diagnosi,
- 2.200 pazienti che vanno incontro ad ictus ischemico o TIA.

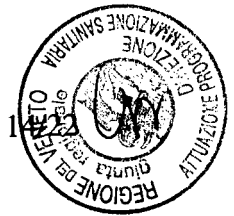
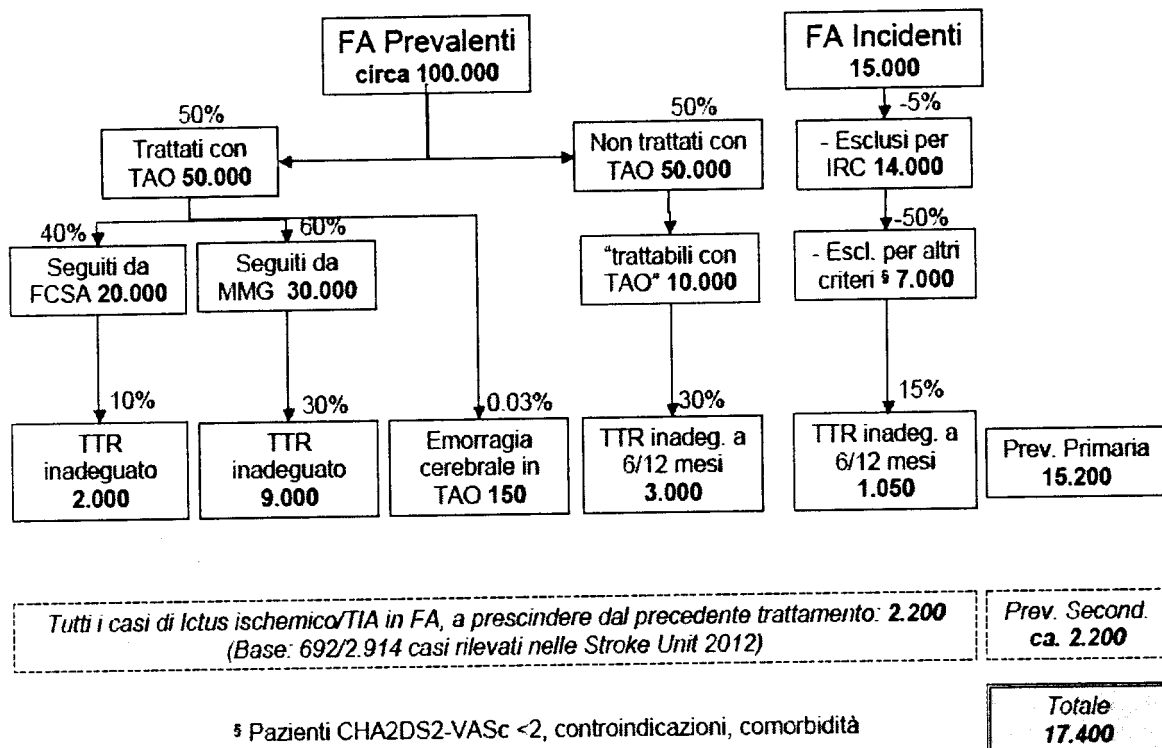


Figura 1. Stima dei pazienti candidabili ai NAO secondo i criteri stabiliti dal Gruppo di lavoro regionale

Stima eleggibili NAO (Veneto 2012)



4. SPESA DEI NUOVI FARMACI

4.1. Costo del trattamento con i NAO

Il paragrafo analizza i costi sanitari diretti sostenuti e rimborsati dal Servizio Sanitario Regionale (SSR). Per i NAO si è considerato il costo di dabigatran (primo farmaco rimborsato in Italia) pari a € 2,2/die, per un costo pari a € 803/anno per paziente. Per determinare il costo medio/paziente del trattamento con warfarin sono stati utilizzati i dati dell'Osservatorio ARNO Veneto (Ottobre 2011–Settembre 2012) relativi alla spesa farmaceutica convenzionata, stimando un costo medio di € 14,8/anno per paziente. A questo importo si devono aggiungere i costi legati al monitoraggio del paziente (ovvero il monitoraggio del tempo di protrombina: PT-INR), non necessario con i NAO. Per i pazienti controllati nei centri TAO la stima utilizza la tariffa ambulatoriale attualmente vigente in Veneto (Codice Prestazione 89.02.V) di € 8,9 per singola seduta, includendo la visita, il prelievo venoso e l'esame del PT-INR. Per i pazienti gestiti invece sul territorio (MMG, assistenza domiciliare integrativa e laboratori esterni) è molto più difficile stimare il reale costo dell'assistenza. Uno studio del 2011<sup>23</sup> ha stimato per il Veneto, per il singolo esame, costi variabili dei percorsi assistenziali dei pazienti in TAO: per l'ADI (assistenza domiciliare integrata) compresi tra € 9 e € 14,65, mentre per i pazienti che afferiscono ai PPP (punti di prelievo periferici) un costo di € 6,86.



Il costo include il materiale d'uso, l'accettazione e il tempo del personale sanitario, ma non il costo del test PT-INR. Ai costi riportati (stimati nell'anno 2010) si deve quindi aggiungere il costo della tariffa del test PT-INR, cioè € 2,85 (Codice Prestazione 90.75.4). Proprio per la difficoltà di indicare una stima più precisa, si è scelto di utilizzare in quest'analisi il costo riferito al test svolto presso i centri TAO. Si è inoltre assunto che un paziente controllato necessita di effettuare il test mediamente ogni 3 settimane, per un totale di 18 esami/anno, con una spesa di circa € 160 a paziente.

In **tabella 6** vengono riportati i costi comparativi della terapia farmacologica, degli esami di laboratorio e i costi sanitari totali per i pazienti seguiti nei Centri TAO, qualora il farmaco venga erogato attraverso la distribuzione diretta. Nell'analisi si è scelto questo scenario tra gli altri perché considerato quello più conservativo.

Da evidenziare che, qualora i NAO venissero distribuiti attraverso il canale della distribuzione per conto (DPC), si deve considerare anche il costo del servizio di € 8,49 per confezione erogata<sup>b</sup> stimabile in un costo annuo a paziente di € 101,93. In ogni caso, tale costo non andrà ad incidere sulla spesa farmaceutica regionale. Nell'analisi non sono stati inclusi i costi sanitari indiretti, ossia quelli che non sono a carico del SSR, quali ad esempio quelli legati agli spostamenti per le visite, le giornate lavorative perse, etc.

Sebbene rappresentino aspetti importanti della qualità dell'assistenza, la presente valutazione considera i soli costi sostenuti dal SSR.

#### Tabella 6.

##### Costo annuo dei trattamenti

Farmaco	Costo annuo Farmaco*	Costo annuo monitoraggio INR**	Costo sanitario totale
NAO	€ 803,00	€ -	€ 803,00
Warfarin <sup>§</sup>	€ 14,80	€ 160	€ 174,80
<b>Delta costi Farmaco (NAO – warfarin)</b>			+ € 788,20
<b>Delta costi Sanitari Totali (NAO – warfarin)</b>			+ € 628,20

\* I costi dei farmaci si considerano inclusi di IVA 10%.

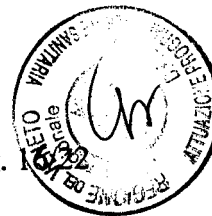
\*\* La Prestazione 89.02.V (Controllo periodico per terapia anticoagulante orale) include: Cod. 89.02 visita a completamento della prima, Cod. 91.49.2 prelievo di sangue venoso, cod. 90.75.4 tempo di Protrombina (pt).

<sup>§</sup>Il costo medio del warfarin è stato stimato a partire dai dati raccolti dall'Osservatorio ARNO Veneto. Per la stima si è divisa la spesa convenzionata complessiva rilevata per warfarin per il numero dei pazienti in trattamento.

#### 4.2. Impatto sulla spesa farmaceutica e sanitaria regionale

In **tabella 7** vengono riportati i costi a paziente del trattamento annuo con i NAO e con warfarin ed il delta tra i due trattamenti, sia considerando i soli costi farmacologici che considerando anche il monitoraggio dell'INR. In funzione dei tre scenari stimati in precedenza (capitolo 3), è stata effettuata una valutazione sul possibile impatto dei NAO sulla sola spesa farmaceutica regionale e sulla spesa sanitaria regionale, considerando, in quest'ultimo caso, anche il costo degli esami per il calcolo dell'INR per i pazienti in warfarin (**tabella 8**). Il costo dei farmaci è stato calcolato ipotizzando 12 mesi di terapia, mentre per il costo degli esami INR si è scelto di utilizzare il dato dei pazienti in trattamento nel Centro TAO (18 esami/anno al costo di € 8,9 per singola seduta).

<sup>b</sup> DGR n. 2849 del 28.12.2012. Costo servizio incluso di IVA al 21%.

**Allegato 1 al Decreto n. 75 del 25 LUG 2013**

pag.

Come si evince dalla **tabella 8**, il primo scenario determinerebbe un aumento della spesa farmaceutica, rispetto ad un trattamento con solo warfarin, di € 90,6 milioni ed un aumento della spesa sanitaria di € 72,2 milioni. Considerando invece il terzo scenario, si può stimare un incremento della spesa farmaceutica significativamente meno elevato, di circa € 13,7 milioni ed un più contenuto aumento della spesa sanitaria di circa € 10,9 milioni. Si evidenzia che l'impatto sulla spesa sanitaria regionale non tiene conto del costo del servizio qualora i farmaci vengano erogati in DPC.

Va sottolineato che il tetto di spesa nazionale definito da AIFA per i NAO è stato stabilito in € 60 milioni per il primo anno, che rapportato alla Regione Veneto è di circa € 5 milioni. Quindi, le possibili problematiche di sostenibilità finanziarie e i tetti di spesa previsti da AIFA, rendono pressoché irrealizzabile l'attuazione dei primi due scenari.

Nell'ipotesi di considerare più verosimile il terzo scenario, in **tabella 9** è stata calcolata l'incidenza dei NAO sulla spesa farmaceutica territoriale regionale.

**Tabella 7.****Costi terapia per paziente con i NAO e warfarin**

	<b>Costo terapia per paziente</b>	<b>Costo terapia con monitoraggio INR per paziente</b>
<b>Costo NAO</b>	€ 803,00	€ 803,00 <sup>§</sup>
<b>Costo Warfarin</b>	€ 14,80	€ 174,80
<b>Δ costo NAO – Warfarin</b>	€ 788,20	€ 628,20

§ i NAO non prevedono il monitoraggio INR

**Tabella 8.****Impatto dei NAO sulla spesa farmaceutica e sanitaria regionale**

<b>Scenario / N Pz</b>	<b>Spesa NAO</b>	<b>Incremento Spesa Farmaceutica Regionale con i NAO</b>	<b>Incremento Spesa Sanitaria Regionale con i NAO<sup>§</sup></b>
Scenario 1 = 115.000 pz	€ 92.345.000	+ € 90.643.000	+ € 72.243.000
Scenario 2 = 150.000 pz	€ 120.450.000	+ € 118.230.000	+ € 94.230.000
Scenario 3 = 17.400 pz	€ 13.972.200	+ € 13.714.680	+ € 10.930.680

§ l'impatto sulla SSR non tiene conto del costo del servizio qualora i farmaci vengano erogati in DPC.

**Tabella 9.****Incidenza dei NAO sulla spesa farmaceutica territoriale regionale\***

<b>Spesa NAO</b>	<b>Spesa farmaceutica territoriale 2012<sup>§</sup></b>	<b>Incidenza NAO sulla spesa farmaceutica territoriale</b>
€ 13.972.200	€ 934.748.706	1,49%

\* ai fini della rimborsabilità dabigatran è stato registrato in A-PHT andando quindi ad incidere nella spesa farmaceutica territoriale: lo stesso è quindi ipotizzabile anche per le altre molecole.

<sup>§</sup> rilevazione fatta a Giugno 2012.



## 5. RUOLO DEI CENTRI TAO

La gestione del paziente con FA in trattamento con la TAO è complessa e necessita di personale medico, infermieristico e laboratoristico formato e competente. Da qui il ruolo fondamentale dei Centri per la Sorveglianza della terapia Anticoagulante (CSA), operanti secondo le linee guida della FCSA, e di tutti i Centri TAO sorti spontaneamente in molte realtà su richiesta dei pazienti stessi e per volontà di alcuni medici e personale infermieristico operante presso strutture pubbliche.

La Regione Veneto, con la Legge n. 14 del 7 novembre 2008<sup>c</sup>, si era prefissata, tra le diverse finalità, il miglioramento della qualità delle cure per i cittadini che eseguono terapia cronica con anticoagulanti orali ed eparina, ed aveva individuato alcuni tra i principali compiti dei CSA quali:

- l'analisi del sangue per la valutazione dell'anticoagulazione mediante il tempo di protrombina espresso come rapporto internazionale normalizzato (INR);
- l'adeguamento terapeutico della dose giornaliera di anticoagulante;
- la consulenza a reparti e servizi ospedalieri in occasione di ricoveri di pazienti in terapia anticoagulante;
- la consulenza per i MMG ed altre strutture specialistiche;
- l'addestramento, l'istruzione e l'educazione sanitaria dei pazienti in terapia anticoagulante;
- la collaborazione con le associazioni di categoria dei pazienti anticoagulanti (AIPA).

**Gli interventi dei Centri CSA e dei Centri TAO sono finalizzati al miglioramento della qualità di cura dei pazienti in TAO, favorendo l'educazione al paziente, la formazione continua del personale sanitario, inclusi i MMG, un controllo di laboratorio e di qualità del trattamento clinico specifico fornendo consulenza diretta al paziente per le analisi laboratoristiche e per eventuali aggiustamenti terapeutici o modifiche di terapia.**

Dati di letteratura dimostrano che il 68% dei pazienti con nuova diagnosi di FA che si sono rivolti a specialisti, rispetto al 49% di quelli seguiti dalla medicina di base, inizia il trattamento con warfarin<sup>31</sup> e che risultano avere un miglior controllo dell'INR, con un TTR di circa l'11% superiore rispetto a quelli seguiti dalla Medicina Generale<sup>32</sup>. Si consideri che un aumento del 10% del tempo al di fuori del range terapeutico comporta un incremento di mortalità pari al 29%, di ictus del 12% e una maggiore frequenza di ospedalizzazioni<sup>9</sup>; questa differenza tende ad annullarsi in realtà in cui è presente una rete strutturata e integrata tra centri CSA/TAO e MMG<sup>33</sup>. Inoltre, una sotto-analisi dello studio RE-LY<sup>22</sup> del 2010, ha confrontato dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg e warfarin valutando il numero di eventi emorragici maggiori, ictus, embolia sistemica, embolia polmonare, infarto del miocardio e morte, stratificando i risultati per valore medio di TTR raggiunto dai pazienti trattati con warfarin nei Centri partecipanti allo studio. I dati dimostrano che le differenze tra i trattamenti, in termini sia di endpoint primario di efficacia e sicurezza che di beneficio clinico netto e mortalità totale, tendono ad annullarsi nei Centri che riescono a raggiungere un TTR >65%, con un'inversione di tendenza a volte significativamente a favore di warfarin in quelli che riuscivano a raggiungere un TTR >72% (tabella 10).

Da queste osservazioni si evince l'importanza di aumentare l'adesione e la persistenza alla terapia del paziente in trattamento con warfarin, sorvegliandolo e supportandolo nella gestione quotidiana. La stessa Legge n. 14 del 7 novembre 2008, che faceva una fotografia della situazione dei centri CSA presenti a livello nazionale e regionale, riporta che alla fine del 2008 in Italia i Centri di sorveglianza erano 235 e seguivano circa 140.000 pazienti, appena il 20% dei pazienti in terapia anticoagulante: erano dunque ancora moltissimi i pazienti privi dell'assistenza di un Centro di sorveglianza, a causa della lontananza dello stesso, o della difficoltà oggettiva a raggiungerlo, o per il sovraccollamento della struttura, impossibilitata a ricevere nuovi pazienti. Nella Regione Veneto i Centri di Sorveglianza alla fine del 2008 erano 22, i pazienti in TAO

<sup>c</sup> Legge n. 14 del 07.11.2008 avente per oggetto "Misure per migliorare la qualità della vita dei pazienti in terapia anticoagulante".



45.000. Solamente 12.000 erano seguiti dai Centri di Sorveglianza. Al fine di avere dati più aggiornati, la Regione Veneto ha svolto un censimento della situazione attuale dei Centri CSA/TAO presenti sul territorio inviando un questionario conoscitivo presso tutte le Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCSS e Ospedali privati-accreditati, atto a fotografare la situazione in merito a:

- numero di CSA presenti (anche se ancora non accreditati dalla Federazione);
- numero di operatori sanitari (medici ed infermieri) dedicati a tali Strutture;
- numero di pazienti afferenti ai singoli Centri;
- valori di TTR medi registrati nei Centri;
- organizzazione operativa.

A Maggio 2013 erano pervenute le risposte da parte di 21 Aziende ospedaliere (AO)/Aziende ULSS e sono stati segnalati un totale di 18 Centri di Sorveglianza attivi: mediamente vi è un Centro per ogni Azienda ULSS/AO anche se alcune risultano sprovviste di Centri (AULSS 1 Belluno, AULSS 4 Alto Vicentino, AULSS 13 Mirano, AULSS 19 Adria) mentre altre ne hanno due.

Dall'elaborazione dei dati, i pazienti che ad oggi risultano essere seguiti presso i Centri di Sorveglianza della Regione sono circa 18.000; da segnalare che 4 Centri non specificano il numero di pazienti seguiti. Risulta quindi attendibile la stima fatta dal Gruppo di lavoro che ipotizza essere circa 20.000 i pazienti che ad oggi risulterebbero seguiti dai Centri CSA/TAO, corrispondenti al 40% dei 50.000 pazienti in TAO. Peraltro, dai risultati del questionario emerge una situazione disomogenea relativamente al bacino di utenza e alle risorse disponibili presso i vari Centri. Si segnala inoltre che vi sono zone che risulterebbero quasi completamente scoperte, come la provincia di Belluno in cui risulta esservi un unico Centro attivo.

Dal sito ufficiale della Federazione Centri CSA (FCSA) attualmente nella Regione Veneto i Centri CSA riconosciuti sono 11 di cui 6 accreditati secondo i criteri della FCSA ma l'accreditamento sta proseguendo<sup>34</sup>.

**Tabella 10.**

**Tasso di eventi/anno su 100 pazienti stratificato per TTR medio raggiunto dal Centro<sup>22</sup>**

TTR*	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin
<b>Ictus ed embolia sistemica</b>			
65,5-72,6%	1,34	1,04	1,51
>72,6% <sup>#</sup>	1,23 (p=ns vs warfarin)	1,27 (p=ns vs warfarin)	1,34
<b>Sanguinamenti intracranici</b>			
65,5-72,6%	0,13	0,24	0,67
>72,6% <sup>#</sup>	0,21 (p=ns vs warfarin)	0,30 (p=ns vs warfarin)	0,77
<b>Sanguinamenti maggiori</b>			
65,5-72,6%	2,82	3,80	3,40
>72,6% <sup>#</sup>	2,81 (p=ns vs warfarin)	3,60 (p=0,03 vs warfarin)	3,11
<b>Eventi gastrointestinali maggiori</b>			
65,5-72,6%	1,34	2,46	1,11
>72,6% <sup>#</sup>	1,27 (p=ns vs warfarin)	1,73 (p=0,019 vs warfarin)	0,87
<b>Beneficio clinico netto</b> (ictus, embolia sistemica, embolia polmonare, infarto del miocardio, morte ed emorragie maggiori)			
65,5-72,6%	6,88	7,41	7,13
>72,6% <sup>#</sup>	6,85 (p=0,036 vs warfarin)	7,07 (p<0,001 vs warfarin)	6,42
<b>Mortalità</b>			
65,5-72,6%	3,19	3,64	3,70
>72,6% <sup>#</sup>	3,60 (p=ns vs warfarin)	3,30 (p=0,05 vs warfarin)	3,04

TTR\*: TTR medio raggiunto da ciascun centro partecipante allo studio. Nel calcolo sono stati inclusi 906 del 951 Centri partecipanti in quanto in 45 Centri non erano disponibili i risultati di INR dei pazienti in mantenimento con warfarin.

# Nell'articolo originale la significatività vs warfarin è indicata solo per valori di TTR>72,6%.



## 6. INTEGRAZIONE TRA CURE PRIMARIE E CENTRI TAO

Come evidenziato in precedenza, l'efficacia della TAO, secondo le linee guida più autorevoli, è rilevante in termini di prevenzione di eventi trombotici maggiori. D'altra parte solo un'accurata selezione dei pazienti candidati alla TAO ed un corretto monitoraggio della terapia permettono di raggiungere i maggiori benefici, contenendo i rischi di effetti collaterali, in particolare degli eventi emorragici<sup>22</sup>.

**L'esperienza maturata, i risultati di ricerche e le raccomandazioni delle Agenzie regolatorie, individuano nell'integrazione tra l'attività delle Cure Primarie (MMG e infermieri domiciliari) e quella dei Centri specialistici dedicati, il modello assistenziale maggiormente in grado di garantire efficacia, efficienza e sicurezza dei pazienti.**

Il setting della Medicina Generale garantisce l'accessibilità a tutti i pazienti, le attività di counselling, la conoscenza della storia clinica e sociale del paziente, il grado di autonomia del paziente e l'affidabilità della rete familiare/sociale di supporto in casi con autonomia ridotta, la terapia in atto e la valutazione del rischio di interazioni. I modelli organizzativi della MG rispetto a questo percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) risultano estremamente variabili (dal MMG singolo a MMG che operano in strutture tipo Medicine di Gruppo o UTAP dotate di personale) così come la disponibilità di strumenti portatili, sia in ambulatorio che a domicilio. Tale variabilità riflette le difficoltà presenti per altri PDTA a lungo termine, legate ad un'ancora incompleta riorganizzazione delle Cure Primarie e della MG, in particolare.

Si ritiene non più rinviabile la valutazione delle esperienze pilota condotte da alcune Aziende ULSS del Veneto, in altre realtà vicine (ad esempio, Parma e Piacenza) e a livello internazionale, esperienze nelle quali gruppi organizzati di MMG possono gestire con l'infermiere ambulatoriale e con strumenti dedicati un'importante quota di pazienti ambulatoriali o domiciliari, garantendo standard di buona qualità, documentata mediante indicatori di processo e di esito. In queste esperienze il controllo di qualità viene garantito da percorsi di audit avviati e monitorati da gruppi multidisciplinari locali (MMG, infermieri, medici e farmacisti pubblici, Centri TAO). La riorganizzazione in atto della Medicina Generale in Aggregazioni Funzionali Territoriali e Medicine di Gruppo Integrate dovrebbe ulteriormente favorire questa evoluzione. Questa attività di analisi di esperienze e ricognizione dell'esistente, relativamente al PDTA Gestione dei pazienti in TAO, verrà realizzata a breve da un gruppo di lavoro interno alla Commissione.

I Centri di sorveglianza per la TAO dovrebbero definire ed integrare in questo contesto le procedure dei test, attuare la sorveglianza epidemiologica, fornire consulenza in situazioni particolari sia ai MMG che ai Medici di UU.OO. ospedaliere e residenziali, anche tramite numero telefonico dedicato.

**La mancata organizzazione e regolamentazione di questo doppio binario gestionale tra Cure Primarie e Cure Specialistiche può generare situazioni di ridotta efficacia e sicurezza per i pazienti in TAO, generando anche un aumento dei costi sanitari e sociali.** L'introduzione dei NAO modificherà solo in parte il percorso diagnostico terapeutico dei pazienti con FA, in quanto si tratta di farmaci che richiedono una precisa selezione dei pazienti, un'attività di counselling e monitoraggio, sia della TAO che delle interazioni con altre terapie a breve e lungo termine, una sorveglianza epidemiologica sia in termini di efficacia che di sicurezza, mediante la registrazione e l'analisi degli eventi sia trombotici che emorragici. Mentre per i pazienti in TAO per indicazioni diverse dalla FA non vi saranno modifiche al percorso tradizionale.

**7. MONITORAGGIO POST-MARKETING DELLE REAZIONI AVVERSE**

A livello regionale il monitoraggio delle reazioni avverse all'utilizzo di TAO e NAO viene effettuato integrando le competenze dei componenti della Commissione Tecnica Regionale Farmaci con quelle del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco e del Sistema Epidemiologico Regionale per:

- sensibilizzare tutti gli Operatori Sanitari che, a diverso titolo, si rapportano con i pazienti in terapia con i NAO, a segnalare attraverso l'apposita scheda di segnalazione, qualsiasi sospetta reazione avversa di cui vengano a conoscenza;
- attuare un programma di sorveglianza attiva di 6-12 mesi che coinvolga tutti i Pronto Soccorsi, attraverso delle schede sviluppate ad hoc, volte a rilevare anche gli eventi minori e a descrivere dettagliatamente le circostanze cliniche (anamnesi, fattori predisponenti e scatenanti, accertamenti di laboratorio, trattamento farmacologico) in cui l'evento si è determinato;
- realizzare studi di record-linkage dei dataset farmacologici con le SDO ed il Flusso Informativo dei Pronto Soccorsi, volti a monitorare gli eventi che generano un accesso ospedaliero e ad individuare i sottogruppi a rischio più elevato di reazioni avverse gravi di tipo emorragico o tromboembolico.

**8. REGISTRI E INFORMATIZZAZIONE**

**Al fine di favorire l'integrazione strutturata e funzionale dei centri CSA e TAO con la rete dei MMG, nell'ottica di una presa in carico condivisa del paziente con FA, si rende auspicabile l'adesione, da parte dei diversi professionisti coinvolti, ad un Registro informatizzato, che consenta la condivisione delle informazioni della cartella clinica del paziente.** Sarebbe inoltre utile che tale Registro permettesse l'accesso a software, disponibili in commercio, che permettono di calcolare il TTR e il corretto dosaggio del warfarin per facilitare la gestione della terapia anticoagulante.

Ad oggi sono presenti diversi progetti, in ambito nazionale e/o regionale, che consentono la condivisione in rete delle informazioni relative ai pazienti in trattamento con TAO. Vengono di seguito riportati alcuni di questi progetti:

- Il "Progetto Doge" della Regione Veneto<sup>35</sup>, finalizzato alla creazione di una rete di servizi per i professionisti sanitari delle Cure Primarie (Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta) per la condivisione dei dati clinici. Ha permesso ad alcune ASL pilota di interfacciare i software di gestione della cartella clinica dei propri MMG con l'anagrafica sanitaria regionale. Già attivo presso numerose AULSS del Veneto, potrebbe servire per condividere in rete tutte le informazioni del paziente in TAO, con l'implementazione automatica della refertazione nella cartella clinica del MMG.
- Il progetto "HEALTH OPTIMUM"<sup>36</sup> è un progetto europeo co-finanziato dalla Regione Veneto e dalla Commissione Europea nell'ambito del programma eTEN (Trans European Telecommunication Networks), che dal 2004 al 2009 ha permesso l'implementazione e lo sviluppo di servizi di telemedicina per il teleconsulto neurochirurgico, il telelaboratorio, il teleconsulto neurologico per la gestione dell'ictus ischemico e la gestione della TAO. Il progetto permette il collegamento telematico tra i laboratori con i centri TAO.

Tali progetti potrebbero diventare ancora più utili qualora fossero integrati tra loro e permettessero quindi il collegamento e la condivisione del dato clinico tra i Centri TAO e i MMG, nell'ottica di una presa in carico condivisa del paziente con FA.

In ambito nazionale è attivo lo "START Register"<sup>37</sup>, un registro informatizzato nato da un'iniziativa indipendente ed autonoma da parte di professionisti coinvolti professionalmente e/o scientificamente sul tema della coagulazione. Il registro si prefigge di raccogliere i dati dei pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti, con l'obiettivo di fornire ai medici strumenti idonei a valutare l'efficacia e la sicurezza delle





diverse opzioni di terapeutiche, ottimizzando l'efficacia di questi trattamenti diminuendo le complicanze emorragiche. Tale registro è stato istituito allo scopo di acquisire ulteriori informazioni sul rapporto rischio/beneficio dei diversi farmaci anticoagulanti. L'uso del Registro è diretto prevalentemente alla produzione di analisi scientifiche: i dati raccolti nel database centrale possono essere esaminati dai partecipanti attivi relativamente ai propri pazienti oppure possono essere aggregati a quelli di altri partecipanti permettendo una valutazione anche in collaborazione con gli organismi sanitari delle rispettive Regioni.

## 9. SELF MANAGEMENT E COAGULOMETRI PORTATILI

Da qualche anno è disponibile in commercio una nuova classe di coagulometri portatili (monitor), di uso semplificato, che consentono la determinazione del PT-INR anche al di fuori del laboratorio (Distretti ospedalieri periferici, comunità, MMG, specialisti, pazienti stessi e ultimamente anche farmacie aperte al pubblico). L'impiego di questi monitor nel controllo della TAO consente, in linea di principio, una maggiore flessibilità nella gestione del paziente anticoagulato e, se correttamente impiegati, possono semplificare e migliorare la gestione della TAO in pazienti selezionati, i quali possono giovare dell'autodeterminazione del PT-INR (self-test) e dell'auto-prescrizione della TAO (self-management).

**Il semplice acquisto di un coagulometro portatile, anche se esso è stato prodotto secondo i requisiti essenziali di conformità alle norme vigenti in materia di sistemi diagnostici, non può essere ritenuto sufficiente per garantire la qualità del risultato, presupposto fondamentale per una corretta conduzione della TAO. Infatti, bisogna ricordare che il controllo della TAO è in realtà la semplificazione di un'attività più complessa che comporta oltre al controllo di laboratorio e clinico anche l'educazione del paziente.** Le evidenze hanno dimostrato che il paziente non adeguatamente informato sull'importanza della compliance e sulle potenziali complicanze della terapia, ed un controllo che prescindere dalla valutazione clinica, determinano inevitabilmente un aumento delle complicanze della TAO. Secondo un documento di raccomandazione della FCSA<sup>38</sup>, il coagulometro portatile è indicato per i pazienti in terapia a lungo termine e l'uso ne viene raccomandato solo dopo la stabilizzazione dei livelli di PT-INR nell'intervallo terapeutico.

Le considerazioni sulla compliance del paziente, sempre importanti per qualunque paziente in TAO, lo diventano ancora di più per il paziente candidato al self-test o self-management.

In generale l'uso del coagulometro portatile è indicato nei pazienti affidabili e istruiti e nei seguenti casi:

1. paziente in TAO stabilizzata;
2. paziente in TAO a tempo indeterminato o a vita;
3. paziente confinato a casa o residente in zone poco accessibili;
4. pazienti con accessi venosi difficoltosi;
5. pazienti con attività lavorativa che li porta ad assenze frequenti e/o prolungate.

I criteri di esclusione sono invece rappresentati da:

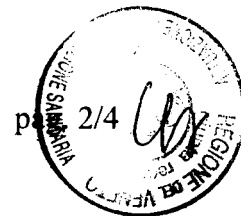
1. scarsa motivazione;
2. inaffidabilità fisica/mentale;
3. scarsa compliance;
4. precedenti complicanze emorragiche/trombotiche.

**10. BIBLIOGRAFIA**

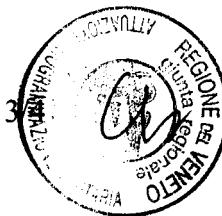
1. ISS. [www.iss.it](http://www.iss.it). Distribuzione temporale degli episodi di fibrillazione atriale.
2. Bollettino informativo del SER del Veneto 2009; 4: 3-6.
3. Zoni-Berisso M et al. *Am J Cardiol* 2013; 11: 705-13.
4. Fibrillazione atriale in Veneto, dati preliminari della casistica MilleinRete – SIMG Veneto (dati non pubblicati).
5. AIFA Concept Paper – I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (settembre 2012).
6. Dialogo sui Farmaci 4/2012 – Prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale; 160-68.
7. Olesen JB et al. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1172-9.
8. Pisters R et al. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
9. Ewen E et al. 2012; 8: 587-98.
10. Connolly SJ et al. *N Eng J Med* 2009; 361: 1139-51.
11. Patel et al. *N Eng J Med* 2011; 365: 883-91.
12. Grager CB et al. *N Eng J Med* 2011; 365: 981-92.
13. Dentali et al. *Circulation* 2012; 126: 2381-91.
14. RCP Pradaxa<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 10/06/2013).
15. RCP Xarelto<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 10/06/2013).
16. RCP Eliquis<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 10/06/2013).
17. Larsen TB et al. *J Am CollCardiol* 2013; 61: 2264-2273.
18. Heneghan C et al. *Lancet* 2006; 367: 404-11.
19. FCSA. [www.fcса.it/sito2008/bacheca/FCSArispostaAIFA.pdf](http://www.fcса.it/sito2008/bacheca/FCSArispostaAIFA.pdf) (ultimo accesso del 10/06/2013).
20. Pengo V et al, *ThrombHaemost.* 2011; 106: 868-76.
21. Carta di Venezia “Consensus Conference sull'uso dei nuovi anticoagulanti orali dopo TIA e ictus” 2013; (documento non pubblicato).
22. Wallentin L et al. *Lancet* 2010; 376: 975-83.
23. Dalla Torre L et al. Gestione della terapia anticoagulante orale: Modelli a confronto nella Regione Veneto. Pubblicato sul sito [www.cardveneto.it](http://www.cardveneto.it).
24. Rosendaal FR et al. *Thromb Haemost.* 1993; 69: 236-39.
25. Rose AJ et al. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 94-10.
26. Wilson SJA. *CMAJ* 2003; 169: 293-98.
27. Pengo V. *Intern Emerg Med* 2013 [Epub ahead of print].
28. Colonna P. *G Ital Cardiol* 2013; 14: 295-322.
29. Joppi R et al. *Eur J of Internal Medicine* 2013; 24: 318-23.
30. *Rev Prescrive* 2013; 33: 202-06.
31. Turakhia M P et al. *Am Heart J* 2013; 165: 93-101.
32. Han S Y et al. *J Electrocardiol* 2013; 46: 45-50.
33. Arbring K et al. *Healt Serv Res* 2013; 13: 85.
34. FCSA. [www.fcса.it](http://www.fcса.it) (ultimo accesso del 10/06/2013).
35. [www.consorzioarsenal.it/web/guest/progetti/doge/il-progetto](http://www.consorzioarsenal.it/web/guest/progetti/doge/il-progetto) (ultimo accesso del 10/06/2013).
36. [www.consorzioarsenal.it/web/guest/progetti/health-optimum/il-progetto](http://www.consorzioarsenal.it/web/guest/progetti/health-optimum/il-progetto) (ultimo accesso del 10/06/2013).
37. [www.start-register.org](http://www.start-register.org) (ultimo accesso del 10/06/2013).
38. [www.fcса.it/sito2008/raccomandazioni/coagulometriPortatili.pdf](http://www.fcса.it/sito2008/raccomandazioni/coagulometriPortatili.pdf) (ultimo accesso del 10/06/2013).

**CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI PRADAXA® (DABIGATRAN) PER LA PREVENZIONE DELL'ICTUS ED EMBOLIA SISTEMICA IN PAZIENTI ADULTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE CON UNO O PIU' FATTORI DI RISCHIO**

AULSS	Sede	Struttura Autorizzata
AULSS 1	Belluno	Ambulatori cardiologici dell'AULSS
		Cardiologia Ospedale San Martino di Belluno
		Geriatria Ospedale San Martino di Belluno
		Medicina Generale Ospedale San Martino di Belluno, Ospedale di Pieve di Cadore e Ospedale di Agordo
		Neurologia Ospedale San Martino di Belluno
AULSS 2	Feltre	UO Cardiologia
		UO Geriatria
		UOC Neurologia
AULSS 3	Bassano	Struttura Complessa di Cardiologia di Bassano
		Struttura Complessa di Medicina Generale di Bassano
		Struttura Complessa di Medicina di Asiago
		Struttura Complessa di Geriatria di Bassano
		Struttura Complessa di Neurologia di Bassano
AULSS 4	Alto vicentino	UOC Cardiologia Ospedale di Santorso
		UOC Medicina Ospedale di Santorso
		UOC Neurologia Ospedale di Santorso
AULSS 5	Ovest vicentino	UO Cardiologia Ospedale di Arzignano, Lonigo e Valdagno
		UO Medicina Ospedale di Arzignano e Valdagno
		UO Neurologia Ospedale di Arzignano
AULSS 6	Vicenza	UO di Cardiologia Ospedale di Vicenza
		UO di Ematologia-CMET Ospedale di Vicenza
		UO di Geriatria Ospedale di Vicenza
		UO di Medicina Generale Ospedale di Vicenza, Ospedale di Noventa Vic.na, Casa di cura Villa Berica
		UO di Neurologia Ospedale di Vicenza, Casa di cura Villa Margherita
		Divisione di Cardiologia Casa di cura Eretenia
		Divisione di Medicina Generale Casa di cura Eretenia
AULSS 7	Pieve di Soligo	UO Cardiologia del Presidio Ospedaliero di Conegliano
		UO Geriatria del Presidio Ospedaliero di Conegliano
		UO Medicina del Presidio Ospedaliero di Conegliano e Vittorio Veneto
		UO Neurologia del Presidio Ospedaliero di Conegliano



AULSS/AO/IRCSS	Sede	Struttura Autorizzata
AULSS 8	Asolo	UO Cardiologia di Castelfranco Veneto e Montebelluna UO Neurologia di Castelfranco Veneto UOSD Geriatria di Montebelluna UO Angiologia (internisti)
AULSS 9	Treviso	UO Cardiologia Presidio Ospedaliero di Treviso
		Poliambulatorio di Cardiologia di Treviso e Oderzo
		UO Geriatria Presidio Ospedaliero di Treviso
		UO Medicina 1^ e 2^ Presidio Ospedaliero di Treviso
		UO Medicina Interna Presidio Ospedaliero di Oderzo
		UO Medicina d'Urgenza Presidio Ospedaliero di Treviso
		UO Neurologia Presidio Ospedaliero di Treviso
		Poliambulatorio di Neurologia di Treviso e Oderzo
		UO Pronto Soccorso Presidio Ospedaliero di Treviso e Oderzo
		Specialisti in cardiologia e neurologia della Casa di Cura "Giovanni XXIII" di Monastier, Ospedale San Camillo di Treviso e Ospedale Riabilitativo di Alta Specializzazione di Motta di Livenza
AULSS 10	Veneto Orientale	Ambulatorio Cardiologico distrettuale
		Ambulatorio di Cardiologia dell'UO Geriatria della Casa di Cura convenzionata "Anna e Sileno Rizzola"
		Cardiologia Presidio Ospedaliero di San Donà di Piave e Portogruaro
		Medicina Presidio Ospedaliero di San Donà di Piave, Portogruaro e Jesolo
		Neurologia Presidio Ospedaliero di Portogruaro
AULSS 12	Venezia	UOC Cardiologia Ospedale dell'Angelo Mestre e Ospedale SS Giovanni e Paolo Venezia
		Servizio di Cardiologia Casa di cura privata policlinico S. Marco
		UOC Neurologia Ospedale dell'Angelo Mestre e Ospedale SS Giovanni e Paolo Venezia
AULSS 13	Mirano	UO Cardiologia di Dolo e Mirano
		UO Geriatria Dolo
		UO Medicina Mirano
		UO Neurologia Mirano
		UOS di Riabilitazione cardiologica
AULSS 14	Chioggia	UOC Cardiologia - UTIC del presidio ospedaliero di Chioggia
		UOC Medicina - Servizio di Neurologia del presidio ospedaliero di Chioggia
AULSS 15	Alta Padovana	UO Cardiologia Presidio Ospedaliero di Camposampiero e Cittadella
		UO Medicina Presidio Ospedaliero di Camposampiero e Cittadella
		UO Neurologia Presidio Ospedaliero Cittadella



AULSS/AO/ IRCSS	Sede	Struttura Autorizzata
AULSS 16	Padova	UO Cardiologia Ospedale di Piove di Sacco
		UO Geriatria Ospedale S. Antonio e Piove di Sacco
		UO Clinica Geriatrica Ospedale S. Antonio
		UO Medicina (internisti) Ospedale S. Antonio
		UO Medicina Generale (internisti) Ospedale di Piove di Sacco
		UO Medicina con annessa cardiologia (specialista internista e cardiologo) Casa di Cura di Abano Terme
		UO Neurologia Ospedale di Piove di Sacco
AULSS 17	Este	Cardiologia
		Lungodegenza
		Medicina di Este e Monselice
		Medicina fisica e riabilitazione
		Neurologia
AULSS 18	Rovigo	SOC Cardiologia Presidio Ospedaliero di Rovigo
		SOC Geriatria Presidio Ospedaliero di Rovigo
		SOC Medicina interna Presidio Ospedaliero di Rovigo e Trecenta
		SOC Neurologia (Stroke Unit) Presidio Ospedaliero di Rovigo
AULSS 19	Adria	UO Cardiologia
		UO Medicina
AULSS 20	Verona	UO Cardiologia
		UO Geriatria
		UO Medicina
		medico ambulatoriale interno (SAI), specialista in cardiologia, per ognuno dei tre distretti della città di Verona
AULSS 21	Legnago	UOC Cardiologia
		UOC Geriatria
		UOC Medicina Interna
		UOC Neurologia
AULSS 22	Bussolengo	UOC Cardiologia
		UOC Geriatria
		UOC Medicina Interna
		UO Cardiologia Ospedale S. Cuore Don Calabria di Negrar
		UO Neurologia (Stroke Unit) Ospedale S. Cuore Don Calabria di Negrar
AO Padova	Padova	Clinica Cardiologica (presso cui è ricompreso il Servizio Prevenzione e Terapia della Trombosi)
		UO Medicina Interna (1°, 2°, 3°, 4°, 5°) e Medicina Generale
		UO Neurologia (Stroke Unit)



AULSS/AO/ IRCSS	Sede	Struttura Autorizzata
AOUI	Verona	dU Cardiologia
		Geriatría dU
		Geriatría 1^ dO
		Geriatría 3^ dO
		Centro FCSA all'interno del Laboratorio analisi dO
		Centro FCSA all'interno del Laboratorio analisi dU
		Medicina D (USOD Medicina C)
		Medicina B dU
		UOC Medicina Generale ad indirizzo Endocrinologico dO
		Neurologia do (Stroke Unit)
IOV	Padova	UO Cardiologia