



S.I.M.G.
Società Italiana di Medicina Generale
Area Cardiovascolare

Referente dr. Alessandro Filippi

Nuovi Anticoagulanti orali per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica nella fibrillazione atriale non valvolare

Sintesi di aggiornamento per Medici di Medicina Generale

Adattamento, grafica e distribuzione:
Scuola Veneta di Medicina Generale (S.Ve.M.G.)

M. Cancian, A. Battaglia, M. Celebrano, B. Franco Novelletto, E. Ioverno



NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) PER LA PREVENZIONE DI ICTUS ED EMBOLIA SISTEMICA NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE (FANV), CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AL DABIGATRAN.

A differenza dei farmaci antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo), che agiscono a vari livelli sulla cascata della coagulazione, inibendo la sintesi nel fegato di vari fattori (II, VII, IX, X), i nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono molecole che bloccano selettivamente la trombina (Dabigatran) o il fattore X attivato (Rivaroxaban, Apixaban).

L'AIFA ha concesso la rimborsabilità da parte del SSN al medicinale Dabigatran (Pradaxa), con indicazione per la prevenzione dello stroke in pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). La rimborsabilità del farmaco decorre dal 16 giugno 2013. Il farmaco Pradaxa è inserito nel Prontuario Ospedale Territorio (PHT) e la sua erogazione avverrà in regime di distribuzione diretta da parte delle aziende sanitarie pubbliche o per conto attraverso le farmacie convenzionate.

Attualmente l'AIFA ha stabilito che la prescrizione è vincolata alla redazione di un piano terapeutico, redatto online solo da specialisti (cardiologi, neurologi, internisti, geriatri, ematologi). Ciascuna delle Ulss del Veneto ha individuato i propri Centri autorizzati alla redazione del Piano Terapeutico, ai quali i MMG possono inviare i pazienti che ritengono candidabili alla terapia con NAO alla luce dei criteri AIFA di seguito illustrati.

Il Dabigatran 150 mg si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di ictus cerebrale emorragico ed ischemico nei pazienti con FANV. In termini di sicurezza è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa sia dell'ictus cerebrale emorragico (la complicanza più temuta della terapia con anticoagulanti orali), sia del rischio di sanguinamenti maggiori.

CRITERI AIFA PER IL RIMBORSO DEL DABIGATRAN NELLA FANV

ALMENO 1 DEI SEGUENTI:

- 1. CHA₂DS₂-VASc \geq 1e contemporaneamente HAS-BLED $>$ 3**
- 2. INR instabile negli ultimi sei mesi con tempo trascorso in range (TTR) $<$ 70%**
- 3. Difficoltà oggettive nell'eseguire controlli INR**

In caso di patologia valvolare non sono indicati i NAO bensì la TAO tradizionale

Nelle tabelle successive vengono illustrati gli score CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED da utilizzare per la stima del rischio rispettivamente trombo embolico (TE) ed emorragico, nella selezione dei pazienti candidabili alla terapia con Dabigatran in regime di rimborso SSN.

Tabella 1. **Punteggio CHA₂DS₂-VASc per la stima del rischio TE.**

Lettera	Fattori di rischio	Punti
C	scompenso C ardiacο/disfunzione ventricolo sn	1
H	(H ypertension) ipertensione arteriosa	1
A	etA' ≥75 anni	2
D	D iabete mellito	1
S	S troke/AIT/embolia sistemica	2
V	malattia V ascolare (pregresso IM, AOCP, placca aortica)	1
A	etA' 65-74 anni	1
Sc	S esso categoria -femmina- (<i>non si calcola in caso di 'Lone AF'* ed età < 65anni</i>)	1

*Lone AF': fibrillazione atriale senza storia/evidenza di cardiopatia associata

Punteggio 0=rischio TE basso; 1-2=rischio TE moderato/intermedio; ≥3=rischio TE alto.

Esiste una relazione direttamente proporzionale fra il punteggio ottenuto col CHA₂DS₂-VASc ed il rischio annuale di ictus trombo embolico (Tabella 2)

Tabella 2. **Rischio annuale di ictus in relazione al punteggio CHA₂DS₂-VASc**

Punteggio CHA₂DS₂-VASc	N° pazienti nello studio	Rischio annuale TE (%pz/anno)
0	10.125	0,78
1	14.526	2,01
2	22.115	3,71
3	27.834	5,92
4	22.676	9,27
5	14.213	15,26
6	6.927	19,74
7	2.327	21,50
8	467	22,34
9	70	23,64

Tabella 3. **Punteggio HAS-BLED per la stima del rischio emorragico**

Lettera	Caratteristiche cliniche	Punti
H	(H ypertension) ipertensione arteriosa sistolica > 160mmHg	1
A	funzione renale e/o epatica A normali (1 punto ognuna)*	1 o 2
S	S troke precedente	1
B	(B leeding) sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia)	1
L	INR L abile (< 60% del tempo in range terapeutico TTR)	1
E	E tà > 65 anni	1
D	uso concomitante di FANS (D rugs) o abuso di alcol (1 punto ognuno)	1 o 2

**per funzione renale anormale si intende dialisi renale, trapianto renale o creatinina $\geq 2,2$; per funzione epatica anormale si intende una cirrosi epatica o valori di bilirubina > 2 volte il valore superiore del normale con ALT o AST o fosfatasi alcalina > 3 volte il valore superiore del normale.*

Il rischio di sanguinamento viene definito elevato quando il punteggio risulta ≥ 3 .

Il punteggio HAS-BLED è stato preferito ad altri sistemi di punteggio per valutare il rischio emorragico in quanto considera fattori di rischio che possono essere attivamente corretti per ridurre il rischio stesso e perché identifica meglio i soggetti a maggior rischio (Tabella 4)

Tabella 4. **Rischio emorragico in relazione al punteggio HAS-BLED**

punteggio HAS-BLED	N° pazienti nello studio	N° emorragie	Emorragie/100 pazienti
0	798	9	1,13
1	1.286	13	1,02
2	744	14	1,88
3	187	7	3,74
4	46	4	8,70
5	8	1	12,50

Controlli necessari

Nei pazienti in terapia con i NAO non sono necessari controlli periodici dell'effetto antitrombotico (dosaggio periodico del PT - INR), è comunque necessaria una valutazione laboratoristica prima d'iniziare la terapia (emocromo, PT, PTT, creatininemia, transaminasi) e periodicamente durante il follow-up (solo creatininemia, salvo comparsa di gravi malattie del fegato). In tutti i casi è necessario valutare la funzionalità renale con la formula di Cockcroft-

Gault prima di iniziare la terapia (terapia controindicata/non raccomandata se VFG<30 ml/min) e poi periodicamente (annualmente se funzione normale, più spesso se ridotta). In merito alla scelta della formula di Cockcroft-Gault (calcolo automatico in alcuni software di cartella clinica – es. Millewin - inserendo una volta peso e altezza del paziente, e il valore della creatinina ematica) tale formula è quella utilizzata negli studi registrativi e il suo utilizzo è stato mantenuto anche nei pazienti anziani arruolati; nonostante i ben noti limiti, quindi, si tratta dello strumento di riferimento per il monitoraggio periodico della funzionalità renale dei pazienti in NAO.

I pazienti con valori di transaminasi superiori al doppio del normale sono stati esclusi dagli studi pubblicati, per cui non è possibile esprimere indicazioni in caso di transaminasi elevate; è comunque opportuna una valutazione prima dell'inizio della terapia.

Cosa fare in caso di emorragie

In caso di sanguinamento grave o moderato è necessario l'invio immediato in ospedale. In caso di sanguinamento lieve va valutata la sede, il tempo trascorso dall'ultima dose e la funzionalità renale. In base a questi elementi, oltre all'emostasi locale, si dovrà valutare se ritardare la dose successiva o sospendere momentaneamente la terapia.

Passaggio da una terapia anticoagulante ad un'altra (switching)

Nel passaggio dalla TAO ai NAO, questi ultimi dovrebbero essere somministrati per la prima volta quando l'INR, dopo la sospensione della TAO, raggiunge un valore inferiore a 2 nel caso di Dabigatran e Apixaban o inferiore a 3 in caso di Rivaroxaban. Se il passaggio avviene da NAO a TAO, ricordando che l'effetto della TAO inizia dopo almeno 48-72 ore dalla prima somministrazione, questa va iniziata 3 giorni prima della sospensione del NAO se il VFG \geq 50 ml/min, se invece il VFG è fra 30 e 49 ml/min la TAO va iniziata 2 giorni prima. Nel giorno previsto per la sospensione della NAO, andrebbe valutato l'INR per essere sicuri di aver raggiunto il range terapeutico. Nel caso di passaggio da eparina a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux ai NAO, questi vanno somministrati 2 ore prima dell'ultima dose prevista di EBPM, mentre nel passaggio inverso l'EBPM questa va somministrata dopo almeno 24 ore dall'ultima dose del NAO.

Cosa fare in caso d'interventi chirurgici

Il Dabigatran va sospeso 24 ore prima di un intervento di chirurgia minore, di impianto di pace-maker o di coronarografia; 2-5 giorni prima in caso di chirurgia maggiore (neuro o cardio-chirurgia) o di procedure richiedenti anestesia spinale, in base alla funzionalità renale (vedi tabella successiva). Con queste precauzioni il rischio di emorragie ed il rischio di trombo embolie è risultato simile a quello dopo sospensione della TAO. In tutti i casi, il Dabigatran viene reinserito in terapia una volta raggiunta un'emostasi postchirurgica adeguata. In caso di

intervento chirurgico con sospensione di NAO, il *bridging* perioperatorio con EBPM non è sostenuto da evidenze.

Funzione renale (CrCl)	Emivita stimata (h)	Sospensione di dabigatran prima della chirurgia elettiva	
		Elevato rischio emorragico o chirurgia maggiore	Rischio standard
≥80 ml/min	~13	2 giorni prima	24h
≥50-<80 ml/min	~15	2-3 giorni prima	1-2 giorni prima
≥30-<50 ml/min	~18	4 giorni prima	2-3 giorni prima (>48h)

Sorvegliare e sostenere l'aderenza terapeutica

Gli interventi per migliorare l'aderenza terapeutica da parte del paziente richiedono tempo e verifiche da svilupparsi su più incontri, che devono essere programmati in modo esplicito volta per volta fino a che siano stati ragionevolmente raggiunti i risultati voluti; i primi incontri devono necessariamente essere fissati ad intervalli brevi.

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

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

Chi prescrive regolarmente la ricetta del farmaco è nella posizione migliore per verificare l'aderenza alla terapia, ad es. ad ogni prescrizione controllare nella cartella clinica che il numero delle confezioni prescritte sia sufficiente a fornire le dosi necessarie per tutto il periodo di tempo fino al prossimo controllo, ed alla successiva prescrizione verificare che non sia trascorso un intervallo di tempo superiore alle dosi prescritte. Questo controllo dovrebbe essere effettuato ad ogni prescrizione e in caso di possibile inadeguata aderenza, il problema dovrebbe essere immediatamente affrontato con il paziente.

Cosa fare se il paziente dimentica una dose del farmaco?

La dose dimenticata può essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Non assumere la dose dimenticata a meno di 6 ore dalla dose successiva.

Vigilare sulle interazioni farmacologiche

Interazioni farmacologiche	Azioni da effettuare in corso di terapia con dabigatran
Forti inibitori della glicoproteina-P Amiodarone, chinidina e claritromicina Verapamil Ketoconazolo per via sistemica, itraconazolo, ciclosporina e tacrolimus Inibitori della proteasi quali ritonavir	Cautela Ridurre a 110 mgx2 Controindicati Non raccomandati
Forti induttori della glicoproteina-P Rifampicina, erba di San Giovanni (iperico), carbamazepina e fenitoina	Non raccomandati
Forti inibitori del CYP3A4 Tutti gli inibitori della glicoproteina-P ed in più: efavirenz, nevirapina, fenitoina, fenobarbitone, rifabutin, rifapentina, alcool, eucaliptolo	Nessuna variazione
Forti induttori del CYP3A4 Tutti gli induttori della glicoproteina-P ed in più: eritromicina, nefazodone	Nessuna variazione
Altri farmaci potenzialmente interattivi Dronedarone	Controindicato
Farmaci senza interazioni significative Atorvastatina, diclofenac, pantoprazolo ed altri inibitori di pompa protonica, digossina e midazolam	Nessuna variazione

Come monitorare lo stato di anticoagulazione? Quale test e con che affidabilità?

Il rapido assorbimento e la regolare conversione in farmaco attivo fanno sì che i NAO possano essere somministrati a dosi fisse giornaliere con effetto anticoagulante prevedibile e non richiedano pertanto un monitoraggio routinario del livello di anticoagulazione; tuttavia in situazioni particolari potrebbe essere necessario monitorare la loro presenza/assenza (in corso di trombosi acuta, evento emorragico, sospetta mancata aderenza, incoscienza del paziente, ecc.).

Il Dabigatran modifica il TT (Tempo di Trombina), l'ECT (Tempo di coagulazione di ecarina), mentre è meno efficace sul PT INR (valutazione attendibile dopo almeno 2 giorni dalla sospensione del farmaco).

Al contrario, l'aPTT (Tempo di tromboplastina parziale attivata) fornisce un'utile valutazione qualitativa ma non quantitativa (scarsa relazione tra aPTT ed entità dell'effetto AC) dell'attività AC di Dabigatran.

Quindi, il TT, l'ECT e l'aPTT sono i metodi più comuni ed accessibili per monitorare, quando necessario, la presenza/ assenza di Dabigatran in circolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;36:1139-51.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
3. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] Study). *Am J Cardiol* 2013;111:705-11.
4. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e531S-75.
5. Nuovi Anticoagulanti Orali: cosa fare in caso di complicanze emorragiche. XXXIII convegno nazionale FCSA Parma 25 - 27 ottobre 2012
6. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
7. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, deVos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.