

**Monografie
2014**

**I nuovi
anticoagulanti
orali nella pratica
della medicina
generale**

**Problemi relativi
alla sicurezza dei
nuovi
anticoagulanti
orali**

**Vivere in terapia
con un nuovo
anticoagulante
orale (NAO)**



I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

InfoFarma

Informazione indipendente e aggiornamento sanitario



Autori:G Dal
Cortivo¹L Bozzini²R
Facchinetti³1. MMG,
Verona.2.
Farmacista
Verona.3. Dirigente
Medico
Laboratorio
Analisi
Azienda
Ospedaliera
Universitari
a Integrata
Verona.
Referente
Centro
FCSA 186
Verona

I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA PRATICA DELLA MEDICINA GENERALE

Gli elementi principali che il medico di medicina generale deve conoscere sui nuovi anticoagulanti orali - apixaban, dabigatran e rivaroxaban - per un loro utilizzo corretto a livello territoriale nella prevenzione del cardioembolismo in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e con uno o più fattori di rischio.

Premessa

Apixaban (*Eliquis*[®]), dabigatran (*Pradaxa*[®]) e rivaroxaban (*Xarelto*[®]) sono tre nuovi anticoagulanti orali (NAO) approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare e con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio. Tali farmaci sono altresì autorizzati per la prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. Di recente, rivaroxaban è stato autorizzato anche per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e la prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta nell'adulto. La prescrizione dei NAO nella chirurgia dell'anca o del ginocchio è riservata all'ambito ospedaliero, mentre il loro impiego per le altre indicazioni avviene in prevalenza sul territorio.

Attualmente, ai fini della fornitura, le specialità medicinali a base di dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono soggette a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti quali cardiologo, internista, neurologo, geriatra, e di ematologi che facciano parte di centri abilitati di trombosi ed emostasi. La prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è possibile solo da parte degli stessi specialisti, operanti in centri preposti indicati dalle Regioni e individuati dalla Direzione Sanitaria delle singole strutture. Tali centri devono compilare la scheda di raccolta dati informatizzata di arruolamento indicante i pazienti eleggibili, il piano terapeutico e la scheda di follow-up, secondo le direttive pubblicate nel sito dell'AIFA.

Al fine di ottimizzare il trattamento sulla base dei principi di appropriatezza prescrittiva e di equità di accesso alle cure, le regioni italiane si sono attivate costituendo tavoli tecnici multidisciplinari, composti da rappresentanze dei vari operatori sanitari con specifiche competenze ed esperienze professionali (per ora) nel campo del trattamento preventivo e terapeutico dell'embolismo cardiovascolare in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare. Compito di questi tavoli di lavoro è definire un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti da trattare con i

NAO, che comprenda l'attivazione, il monitoraggio e la gestione della terapia, ma anche il controllo della spesa farmaceutica derivante dall'impiego dei NAO.

Il medico di medicina generale (MMG) è elemento costitutivo e fondamentale di questi tavoli di lavoro. Sebbene la diagnosi della fibrillazione atriale non valvolare, così come la definizione del trattamento anticoagulante, siano attualmente affidati in prima battuta a specialisti della materia, spettano poi in buona parte al MMG la gestione e monitoraggio del paziente a livello territoriale e, probabilmente, lo saranno sempre di più in quanto i NAO necessitano, come vedremo, di minori riferimenti specialistici continuativi rispetto ai farmaci antivitamina K (AVK), warfarin (*Coumadin*[®]) ed acenocumarolo (*Sintrom*[®]).

Molti sono i compiti che impegneranno il medico del territorio nel gestire una terapia anticoagulante, tra cui:

- proposta del MMG allo specialista di iniziare una terapia con NAO o di passare dagli AVK ai NAO;
- informazione ed educazione del paziente, con particolare riguardo alla finalità del trattamento, i vantaggi attesi ed i potenziali rischi, l'importanza della assunzione regolare dei farmaci e il controllo dell'aderenza alla terapia;
- monitoraggio di possibili interazioni dei NAO con altri farmaci contemporaneamente assunti, compresi i farmaci da banco in particolare, i FANS, l'iperico (interazioni comunque decisamente inferiori rispetto ai vecchi AO);
- periodico controllo della funzionalità epatica e renale, visto che possibili loro variazioni possono riflettersi soprattutto sulla tossicità dei NAO;
- coinvolgimento in caso di sospensioni della terapia in occasione di interventi invasivi maggiori o minori;
- gestione degli inconvenienti che di routine possono presentarsi nel paziente in trattamento con NAO: mancata assunzione di una dose, insorgenza di vomito, diarrea, piccole emorragie, ecc.

E' intenzione di *InfoFarma* presentare i vari aspetti che riguardano i punti citati. Si ritiene tuttavia di fondamentale importanza che, innanzitutto, il MMG sia a conoscenza delle principali caratteristiche farmacologiche e cliniche dei NAO e, in particolare, quali siano i vantaggi e i limiti di tali farmaci rispetto agli AVK.

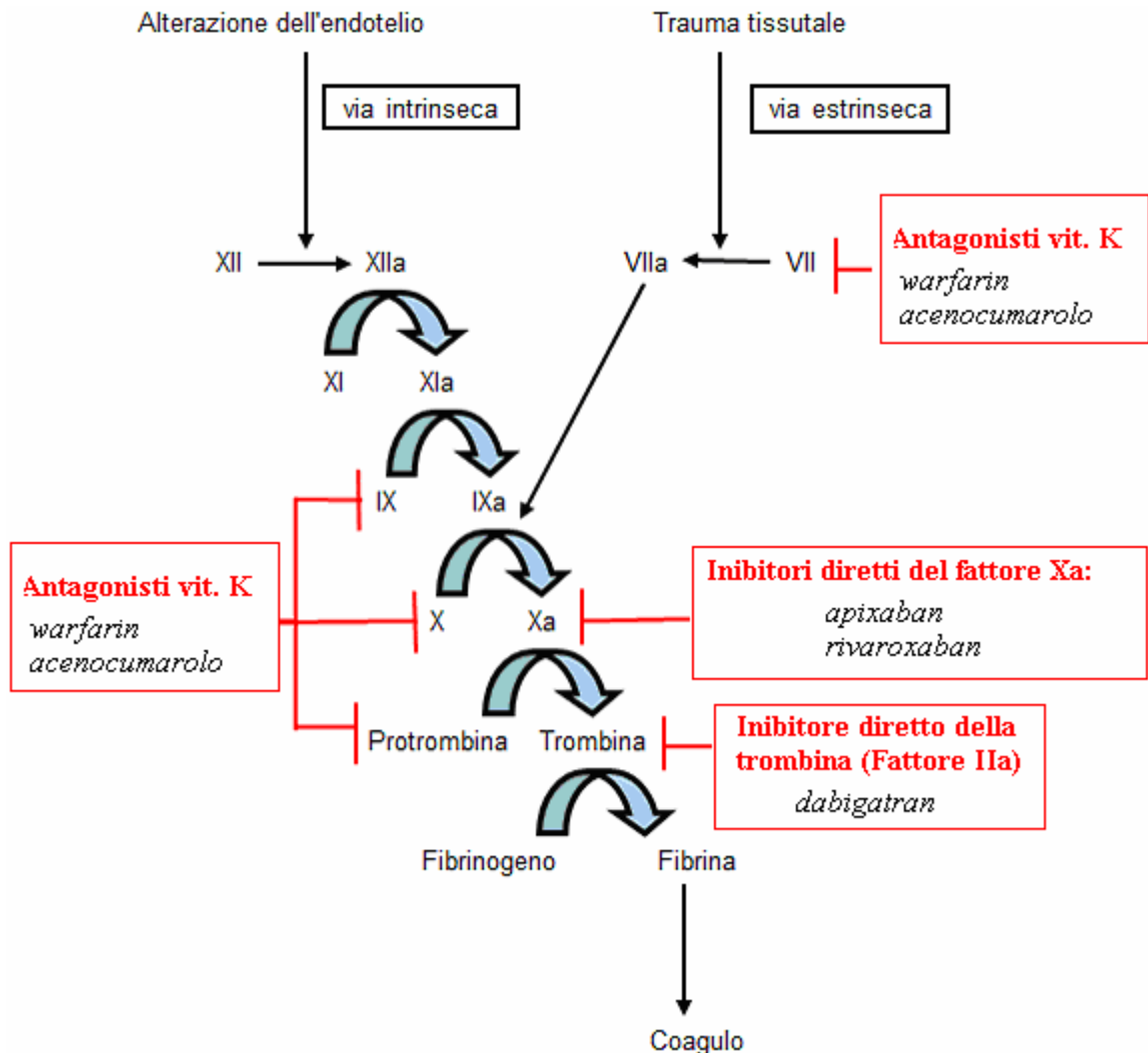
I quesiti che può porsi il MMG sui nuovi anticoagulanti orali (NAO)

D 1. Quale è la differenza fondamentale del meccanismo d'azione dei NAO rispetto agli AVK, da decenni utilizzati nella pratica clinica?

R 1. Gli AVK sono farmaci ad azione indiretta, che agiscono come anticoagulanti abbassando i livelli funzionali delle proteine pro-coagulanti vitamina

K-dipendenti (protrombina e fattori VII, IX e X) e delle proteine anticoagulanti vitamina K-dipendenti (proteine C, S e Z). I NAO sono invece farmaci in grado di bloccare direttamente un singolo fattore della coagulazione.

Il processo di coagulazione del sangue



D 2. Sul piano terapeutico che cosa comporta il meccanismo d'azione dei NAO diverso da quello degli AVK?

R 2. Sia gli AVK che i NAO, pur avendo meccanismo anticoagulante diverso, perseguono lo stesso obiettivo terapeutico.

D 3. Quali sono gli aspetti favorevoli dei NAO rispetto agli AVK?

R 3. Da oltre 50 anni, a motivo dell'efficacia provata e consolidata, un buon rapporto efficacia/sicurezza, un effetto facilmente reversibile, scarsi effetti

collaterali e costo molto basso, i farmaci AVK, e in particolare il warfarin, hanno visto un impiego nel tempo progressivamente crescente nella prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche in soggetti con FA. Tuttavia, rispetto agli AVK, i vantaggi dei NAO appaiono consistenti, soprattutto perché, come vedremo, permettono di superare diversi problemi gestionali (monitoraggio, esami laboratorio, ecc.) e clinici (velocità di azione, riduzione di eventi emorragici cerebrali, ecc.) connessi all'uso degli AVK.

D 4. Quali sono le principali limitazioni di warfarin ed acenocumarolo?

R 4. Sono le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di tali farmaci che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica. Le principali limitazioni sono rappresentate da:

- mantenimento dell'INR tra 2 e 3, che richiede un regolare monitoraggio della coagulazione;
- stretto indice terapeutico, per cui è essenziale un'attenta gestione e frequente aggiustamento del dosaggio e conoscenza delle possibili numerose interazioni farmacologiche ed alimentari;
- lento inizio d'azione: sono necessari da 3 a 6 giorni per raggiungere i livelli terapeutici;

- emivita particolarmente prolungata e complessità nella sospensione del farmaco prima di un intervento invasivo;
- aumento della sensibilità o della resistenza provocato da polimorfismi genetici;
- variabilità individuale nella risposta.

Nella pratica clinica tali limitazioni si traducono in sottoutilizzo degli AVK, inadeguata anticoagulazione e frequenti interruzioni del trattamento.

D 5. Quali sono le principali caratteristiche dei NAO in confronto a warfarin?

R 5. Sono riassunte nella **tabella sottostante**.

PROPRIETÀ	WARFARIN	NAO
Inizio effetto	Lento	Rapido
Posologia	Variabile	Fissa
Effetto dei cibi	Sì	No
Interazioni	Molte	Poche
Monitoraggio	Sì	No
Conclusione effetto	Lungo	Breve

D 6. Quali sono le principali caratteristiche farmacologiche di rivaroxaban, apixaban, dabigatran confrontate con warfarin?

R 6. Sono riassunte nella **tabella sottostante**¹.

CARATTERISTICHE	WARFARIN	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
Meccanismo d'azione	Riduzione sintesi fattori coagulaz. vit.-K dipendenti	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta trombina
Profarmaco	No	No	No	Sì
Biodisponibilità	100%	60-80%*	60%	6%
Somministrazione	una volta/die	una volta/die	due volte/die	due volte/die
Tempo effetto max	4-5 giorni	2-4 ore	1-2 ore	1-3 ore
Emivita	40 ore	7-11 ore	12 ore	15 ore
Clearance renale	Nessuna	33%	25%	80%
Monitoraggio	Sì	No	No	No
Interazioni	Molteplici	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Glicoproteina-P

*La biodisponibilità del rivaroxaban diminuisce al crescere della dose a causa della scarsa solubilità del farmaco; con una dose singola giornaliera di 20 e 10 mg la biodisponibilità è rispettivamente 60% e 80%.

D 7. In base alle caratteristiche di rivaroxaban, apixaban, dabigatran quali sono i possibili vantaggi dei NAO sugli AVK nella gestione dei pazienti con FA non valvolare?

R 7. I possibili vantaggi dei NAO sugli AVK sono di seguito riportati.

- **Rapida insorgenza d'azione.** I NAO raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco 1-4 ore dopo la somministrazione orale. Il warfarin presenta invece un inizio d'azione lento, in quanto sono mediamente necessari alcuni giorni (3-6) per raggiungere il range terapeutico di PT-INR.
- **Effetto dose risposta prevedibile - Non necessità di monitoraggio dell'anticoagulazione.** L'effetto anticoagulante diretto dei NAO, entro certi limiti, è proporzionale alla loro concentrazione nel plasma. Molti farmaci ed alimenti sono in grado di interferire con il metabolismo dei farmaci AVK, così come i polimorfismi genetici, per cui sono richiesti frequenti aggiustamenti del dosaggio. A causa di queste possibili interferenze, è necessario un frequente monitoraggio della coagulazione per assicurare una risposta all'interno del range terapeutico. Molto minori sono invece le possibili interferenze alimentari e farmacologiche dei NAO, per cui, in generale, possono essere somministrati a dosi fisse, a precisi intervalli di tempo, senza periodico monitoraggio della coagulazione. La valutazione quantitativa dell'esposizione al farmaco e l'effetto anticoagulante possono tuttavia essere necessari in specifiche situazioni cliniche.
- **Emivita relativamente breve.** Rispetto al warfarin, la cui emivita plasmatica è di circa 40 ore, i NAO presentano una emivita relativamente breve (nel range di 7-15 ore), il che consente un rapido declino del livello del farmaco in presenza di evento emorragico e rappresenta un potenziale beneficio in caso di intervento invasivo, dal momento che può escludere la necessità di una terapia ponte.
- **Via di eliminazione.** A seconda del prodotto, i NAO presentano una prevalente eliminazione renale (dabigatran) o un metabolismo/eliminazione misti epatico/renale (rivaroxaban, apixaban), consentendo al medico di scegliere tra i tre prodotti per rispondere ad eventuali condizioni di comorbidità del paziente.
- **Minore incidenza di emorragie cerebrali maggiori.**

D 8. Quali sono i possibili limiti dei NAO rispetto agli AVK nella gestione dei pazienti con FA non valvolare?

R 8. Pur riconoscendo l'innovatività dei NAO e una serie di possibili benefici clinici e vantaggi gestionali per i pazienti, esistono dubbi e

perplexità su un loro impiego esteso ed acritico. Di seguito sono riportati le potenziali limitazioni dei NAO.

- **Emivita relativamente breve.** In precedenza è stata sottolineata l'emivita relativamente breve dei NAO, cui consegue un rapido declino del livello ematico del farmaco. Se da un lato ciò rappresenta un potenziale beneficio in caso di necessità di intervento invasivo o di stato emorragico, dall'altro, in caso di scarsa aderenza/persistenza alla terapia, può aumentare il rischio di ictus o di embolia sistemica.
 - **Non necessità di monitoraggio periodico dell'anticoagulazione.** A differenza dei dicumarolici, i NAO non necessitano di essere monitorati in modo routinario, il che è senz'altro una caratteristica migliorativa della qualità di vita dei pazienti, ma può favorire la scarsa aderenza/persistenza alla terapia e, pertanto, costituire un potenziale rischio trombotico.
 - **Test di coagulazione non largamente disponibili.** Al presente, i comuni laboratori non dispongono (ancora largamente) dei test quantitativi per determinare la concentrazione dei NAO nel sangue. Per dabigatran i test di scelta sono: Tempo di Trombina diluito (diluted Thrombin Time, dTT) e Tempo di Ecarina (Ecarin Clotting Time, ECT); per rivaroxaban e apixaban, il test quantitativo ideale è la misura della attività Anti Fattore X attivato (Anti-FXa). Nei prossimi mesi questi test saranno disponibili nei laboratori dei maggiori ospedali.
Per il dosaggio qualitativo dei farmaci (con risposta "presente" o "assente") si possono usare test già largamente disponibili presso tutti i laboratori: per dabigatran, Tempo di Trombina (TT), per rivaroxaban e apixaban Tempo di Protrombina (PT).
- Questi test non sono standardizzati e non possono dare un risultato quantitativo, ma, se negativi, possono escludere la presenza del farmaco nel sangue. Le condizioni in cui può essere utile il dosaggio ematico dei NAO per verificare se la terapia anticoagulante è stata condotta in modo certo o presunto sono: emorragia maggiore, tromboembolia, emergenza chirurgica, chirurgia o manovra invasiva in elezione in paziente con alterata funzionalità renale, funzione renale ai limiti, sospetto di alterazione acuta della funzione renale, sospetto di sovradosaggio o assunzione di grandi quantità di farmaco, estrema magrezza, estrema obesità, assunzione di farmaci potenzialmente interferenti, controllo della aderenza/persistenza (dubbia efficacia).
- **Assenza di antidoti o di procedure ben definite per invertire l'anticoagulazione in situazioni di emergenza.**
La breve emivita dei NAO è condizione favorevole per affrontare un intervento chirurgico o una emorragia in quanto, già dopo poche ore

dall'ultima somministrazione, l'effetto del farmaco sulla coagulazione si riduce significativamente. Tuttavia, in caso di emergenza nelle prime ore dopo l'assunzione di un NAO, può porsi la necessità di ristabilire rapidamente la coagulabilità, ma per questi farmaci non esistono attualmente veri e propri antidoti. Sono state indicate procedure terapeutiche più o meno complesse di antagonismo, come la somministrazione di carbone entro due ore dall'assunzione dei NAO (per dabigatran), la dialisi (per dabigatran), la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico a 3 o 4 fattori, oppure FVII attivato da solo. Sono in fase di completamento studi promettenti sull'utilizzo di un vero antidoto per dabigatran (anticorpo specifico) e di un falso substrato per rivaroxaban (Fattore Xa non funzionante). Data l'alta specializzazione di tali trattamenti ci si limita alla sola menzione rimandando a pubblicazioni più qualificate l'approfondimento dell'argomento.

- **Minore possibilità di verifica del grado di aderenza alla terapia.** L'impiego dei NAO, se da una parte semplifica la gestione dell'anticoagulazione, dall'altra limita notevolmente la possibilità di verificare oggettivamente, con il dato di laboratorio, il grado di aderenza/persistenza dei pazienti in terapia anticoagulante. Gli AVK, che prevedono periodici controlli dell'INR, permettono un maggiore controllo ed una occasione continua di educazione del paziente e di comprensione sul significato dell'anticoagulazione, elemento quest'ultimo di rimarchevole rilievo nel caso della fibrillazione atriale, spesso del tutto asintomatica².
- **Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza renale.** La FA è una patologia che colpisce in prevalenza la popolazione di età avanzata, per cui è più probabile che i farmaci anticoagulanti siano prescritti a soggetti anziani, con funzionalità renale facilmente deteriorabile, diminuita escrezione renale del farmaco e conseguente aumentato rischio emorragico. Vi è quindi la necessità di un periodico controllo della clearance della creatinina, da misurare all'inizio del trattamento, poi almeno ogni 6 mesi e in condizioni cliniche che lascino prevedere un declino o un deterioramento della funzionalità renale (come ipovolemia, disidratazione, uso concomitante di alcuni medicinali, ecc.). In caso di clearance ai limiti può essere utile il dosaggio quantitativo dei NAO.
- **Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza epatica** I NAO sono di norma controindicati in pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente rilevante. Negli studi clinici, tali farmaci non sono stati testati nei pazienti con insufficienza epatica ed enzimi epatici superiori 2-3 volte il limite massimo dei range di

normalità. Pertanto il loro impiego non è raccomandato in questa popolazione. Nel corso della terapia con NAO anche la funzionalità epatica deve essere monitorata attentamente.

- **Attenzione nei superobesi, nei soggetti di età > 80 anni e in caso di variazioni importanti del peso corporeo (<50 kg).** I dati di letteratura in questi gruppi di pazienti sono limitati.
- **Non associabilità con antiaggreganti piastrinici.** Attualmente non si dispone di dati sulla possibilità di associare antiaggreganti e NAO, anche se sono in corso studi per verificarne la razionalità in patologie in cui gli antiaggreganti sono autorizzati con gli AVK.
- **Costo più elevato rispetto agli AVK.** Il costo annuo del trattamento con AVK e NAO, calcolato dalla Regione Veneto, è riportato nella **tabella sottostante**. Come si può osservare, il costo sanitario annuo totale di un NAO supera di oltre il 350% quello del warfarin.

COSTO ANNUO (€)	Farmaco	Monitoraggio INR	Costo sanitario totale
NAO	803	--	803
Warfarin	14,8	160	174,8
Δ costo NAO-	788,2		
Δ costo sanitario totale NAO-warfarin			628,2

Alcuni studi internazionali, che si sono occupati dell'argomento valutando il costo sanitario globale della FA, affermano che il costo-efficacia incrementale dei NAO può essere favorevole se confrontato con i benefici clinici e gestionali complessivi correlati al loro impiego. Gli studi di farmacoeconomia sono di solito sponsorizzati dalle industrie che producono farmaci, con evidente rischio di conflitti di interesse, per cui sono necessari ulteriori valutazioni ed approfondimenti (possibilmente indipendenti), anche al fine di adeguare le valutazioni comparative ai singoli sistemi sanitari nazionali.

D 9. Perché è importante che il MMG conosca le probabilità di insorgenza di ictus nel paziente con FA non valvolare prima di iniziare e nel corso di trattamento con anticoagulanti?

R 9. La probabilità di insorgenza di ictus nella FA varia a seconda della presenza o assenza di altri fattori di rischio. Da ciò deriva che è molto importante che il MMG, a cui spetta in gran parte la gestione e il monitoraggio del paziente fibrillante

nel corso del tempo, sappia valutare correttamente il rischio di insorgenza di ictus al basale e nel corso del tempo, particolarmente ai fini di conseguenti segnalazioni allo specialista che imposta la terapia anticoagulante.

Numerose sono le scale di stratificazione del rischio tromboembolico descritte in letteratura; la più utile e più utilizzata è la CHA2DS2-VASc³ (v. **tabella sottostante**), indicata come modello di riferimento delle principali linee guida internazionali sulla FA.

Fattori di rischio tromboembolico e punteggio CHA2DS2-VASc

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio
C	Insufficienza cardiaca congestizia con frazione eiezione ventricolo sinistro $\leq 40\%$ - Punteggio \geq II NYHA	1
H	Ipertensione arteriosa sistemica per valori costantemente al di sopra di 140/90 mmHg o per ipertensione trattata	1
A	Età ≥ 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S	Pregresso ictus/TIA/tromboembolismo arterioso	2
V	Patologie vascolari (pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, placca aortica)	1
A	Età compresa tra 65-74 anni	1
S	Sesso femminile	1
	PUNTEGGIO MASSIMO	9

Con un punteggio uguale a 0 il paziente con FA è considerato a rischio tromboembolico basso; uguale a 1 il rischio è moderato/intermedio; uguale o superiore a 2 il rischio tromboembolico è alto.

D 10. Perché è altrettanto importante che il MMG conosca il rischio emorragico del paziente con FA non valvolare in trattamento antitrombotico?

R 10. Un evento emorragico è la complicanza più rilevante e temuta di una terapia anticoagulante e

può costituire un fattore limitante in un numero considerevole di pazienti che ne hanno necessità. La scala HAS-BLED è stata elaborata per valutare, in modo semplice e pratico, il rischio individuale di sanguinamento nel corso di un trattamento antitrombotico, permettendo di individuare eventuali fattori emorragici correggibili⁴ (ad esempio, pressione arteriosa non controllata, impiego concomitante di antiplastrinici o FANS, ecc), appurando nel contempo la qualità dell'anticoagulazione.

Fattori di rischio emorragico e punteggio HAS-BLED

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio emorragico	Punteggio
H	I pertensione sistolica ≥ 160 mmHg	1
A	A nomala funzionalità epatica e renale, per qualsiasi malattia epatica cronica (es. cirrosi), squilibri biochimici epatici (es. bilirubina $> 2x$ rispetto ai valori normali associata ad AST, ALT e ALP $> 3x$ rispetto ai limiti normali); dialisi cronica, trapianto renale, creatinina sierica ≥ 200 mol/l	1 + 1 1 punto con un solo fattore, 2 punti se presenti entrambi
S	P regresso ictus	2
B	S anguinamento con ospedalizzazione o trasfusione e diminuzione di Hb > 2 g/dl	1
L	I NR labile con tempo medio trascorso nel range terapeutico $< 60\%$	1
E	E tà avanzata (> 65 anni)	1
D	F armaci e alcool: assunzione di antiaggreganti o FANS e/o abuso di alcool	1 + 1 1 punto con un solo fattore, 2 punti se presenti entrambi

Una formale valutazione del rischio di sanguinamento è consigliata a tutti i pazienti con FA, e in quei con HAS-BLED ≥ 3 , sono necessari cautela e un periodico esame, così come è indispensabile, dall'altra parte, fare degli sforzi per correggere i fattori di rischio potenzialmente reversibili per il sanguinamento. HAS-BLED di per sé non deve essere utilizzato per escludere i pazienti dalla terapia anticoagulante, ma consente ai medici di valutare con cognizione il rischio di sanguinamento (piuttosto che basarsi su supposizioni) e, soprattutto, li fa riflettere sui fattori di rischio per correggere il sanguinamento⁵.

relativamente modesto (NNT per anno > 170)². In termini di sicurezza, è dimostrato che le emorragie maggiori e/o clinicamente rilevanti sono in complesso meno frequenti con i NAO che con il warfarin, e ciò è dovuto soprattutto all'insorgenza di un minore numero di emorragie intracraniche, tanto che la significatività statistica scompare con l'esclusione delle evenienze emorragiche intracraniche².

Sugli eventi indesiderati dei singoli NAO e sulle interferenze farmacologiche con altri farmaci InfoFarma dedicherà un ulteriore prossimo approfondimento.

D 11. Come è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza dei NAO nella profilassi dell'ictus in soggetti con FA?

R 11. Confrontando la nuova terapia sperimentale (apixaban, dabigatran e rivaroxaban) con la terapia standard (warfarin). In sintesi, la domanda fondamentale che i ricercatori si sono posti è la seguente: "i nuovi anticoagulanti orali sono almeno efficaci e sicuri quanto il warfarin nel prevenire eventi di ictus ed embolia sistemica nei soggetti con FA"? In base ai risultati di tali studi si può affermare che tanto l'inibitore orale diretto della trombina (dabigatran), quanto gli inibitori orali diretti del fattore Xa (apixaban e rivaroxaban), sono altrettanto efficaci del warfarin in pazienti con FA non valvolare ad aumentato rischio di ictus, o anche più efficaci, anche se il vantaggio reale è

D 12. Perché il MMG è stato escluso dalla possibilità di prescrivere i NAO?

R 12. L'introduzione alla prescrivibilità di nuove molecole a importante impatto clinico ed economico induce, di norma, le autorità sanitarie ad assumere un atteggiamento di prudenza, soprattutto in fase iniziale, onde poter valutare con chiarezza il profilo di beneficio/rischio del farmaco in esame e giustificare la spesa ad esso collegata. Come per altre molecole, (gli esempi sono numerosi: clopidogrel, incretine ecc), anche per i NAO si è voluto limitarne la prescrivibilità mediante la selezione dei pazienti e la compilazione di un piano terapeutico on-line da parte di specialisti in materia, e ciò sia per competenze cliniche sulla FA o, insieme a queste, anche per competenze nella gestione della terapia

anticoagulante orale (esperti dei Centri FCSA). Esiste la convinzione che questo metodo possa raggiungere un duplice obiettivo: stretto monitoraggio del rischio/beneficio del trattamento anticoagulante e controllo della spesa farmaceutica.

Peraltro, l'attuazione del trattamento con i NAO si svolge secondo un percorso a prevalente sviluppo territoriale, dal momento che si riducono notevolmente i frequenti e routinari approcci specialistici, soprattutto di laboratorio, imposti dall'utilizzo degli AVK. Il MMG è notevolmente coinvolto nelle problematiche legate alla fibrillazione atriale. Spesso è il primo che attiva l'iter diagnostico in sospetto di fibrillazione atriale, ed è colui che mette in pratica attuazione la terapia anticoagulante orale. E' prassi quotidiana che lo specialista, generalmente cardiologo, prescriva l'anticoagulante orale, ma spenda poche parole per istruire il paziente, che invece si rivolge al suo medico di medicina generale.

Nella realtà di Verona i pazienti in fibrillazione atriale e in trattamento con vecchi anticoagulanti orali sono seguiti per circa l'80% dai MMG e il 20% dai centri FCSA. Inoltre, tra i pazienti seguiti dai MMG vi sono quelli più critici perché trattati a domicilio. Tutto questo lavoro è tuttavia poco visibile e qualitativamente non misurabile per l'assenza di dati sulla gestione della terapia anticoagulante orale. Qualità che dovrebbe essere valutata con il tempo dell'INR trascorso in range terapeutico (TTR) e la frequenza dei prelievi. Tali dati invece sono facilmente prodotti dai centri FCSA, in quanto i medici sono esperti in materia e in possesso di sistemi informatici idonei alla raccolta dei dati.

E' auspicabile che a breve anche la medicina di base venga dotata di un qualche sistema di raccolta dati al riguardo, per poter dimostrare la quantità e qualità del lavoro svolto in merito. Recentemente è stato reso scaricabile (gratuitamente) dal sito www.inrpro.com un foglio excel che permette il calcolo del TTR.

In conclusione, con l'introduzione dei NAO è indubbio che la sorveglianza dei pazienti in terapia

con questi nuovi farmaci dovrà essere costituita da un insieme di attività (esami di laboratorio, scelta delle diverse posologie, informazione ed educazione dei pazienti, aggiornamento scientifico, controllo e trattamento delle complicanze, comportamenti da tenere in caso di variazione dello stato di salute, necessità di procedure chirurgiche o manovre invasive, ecc) che obbligheranno ad un approccio interdisciplinare ed alla individuazione di vari livelli decisionali.

Il MMG dovrà essere il coordinatore dell'attività complessiva. Non è tuttavia da escludere che, a breve scadenza, se il profilo di efficacia e sicurezza dei NAO sarà ben definito e favorevole per i pazienti, anche i MMG, correttamente formati, possano utilizzarli direttamente nella pratica clinica quotidiana.●

Referenze bibliografiche

1. Da Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 536-40 doi: 10.1182/asheducation-2012.1.536
2. Considerazioni del Comitato Esecutivo della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) sul Concept Paper AIFA relativo ai nuovi farmaci anticoagulanti orali. In <http://www.sisetonline.com/commento-siset-aifa.pdf>
3. Lip GYH et al. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010; 123: 484-88
4. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-1100
5. AIFA - Concept Paper su Nuovi anticoagulanti orali. In: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/version_2012_09_24_cp_noacs_1.pdf
6. De Caterina R et al. Improving Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation. *JACC* 2012; 59: 1413-25

PROBLEMI RELATIVI ALLA SICUREZZA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

Reazioni avverse, controindicazioni, interazioni, avvertenze e precauzioni.

G Dal Cortivo¹

L Bozzini²

R Facchinetti³

1. Medico di Medicina Generale.

2. Farmacista, Verona

3. Dirigente medico

Laboratorio Analisi

A.O.U.I., Verona.

Referente Centro FCSA

186, Verona.

E' indubbio che, con l'introduzione nella pratica clinica dei NAO, la sorveglianza dei pazienti in terapia con tali farmaci dovrà essere assicurata da un insieme di attività che obbligheranno ad un approccio interdisciplinare ed alla individuazione di vari livelli decisionali. Probabilmente spetterà al medico di medicina generale (MMG) il coordinamento dell'attività complessiva, in quanto la terapia, in modo un po' diverso da quanto avveniva con il trattamento anticoagulante a base di farmaci antivitaminici K, sarà seguita in prevalenza a livello territoriale dal MMG. E' pertanto indispensabile anche una conoscenza profonda ed aggiornata del profilo rischio/beneficio dei NAO da parte di tutti coloro che dovranno interagire con tali farmaci. Questo capitolo si propone di approfondire gli aspetti che riguardano la sicurezza d'impiego dei NAO.

D 1 - Nel caso in cui a un paziente con fibrillazione atriale (FA) non valvolare sia prescritto uno dei NAO, quali sono i principali elementi relativi alla sicurezza del trattamento che si devono conoscere?

R 1 - E', innanzitutto, importante che ogni medico coinvolto nella gestione di questi farmaci conosca le probabilità di rischio embolico ed emorragico del paziente prima di iniziare e nel corso del trattamento. Altrettanto importante è che sia opportunamente documentato su reazioni avverse, controindicazioni relative ed assolute, interazioni, avvertenze e precauzioni che possono presentare gli anticoagulanti in generale, e i singoli NAO in particolare. Per quanto concerne le probabilità di rischio embolico ed emorragico del paziente, vedi *Risposte n. 9 e 10 de "I nuovi anticoagulanti orali nella pratica della medicina generale" in INFOFARMA n 1 2014*¹.

D 2 - Quali sono gli eventi avversi maggiori di apixaban, dabigatran e rivaroxaban?

R 2 - Le complicanze più rilevanti di ogni terapia anticoagulante sono costituite dagli eventi emorragici, e quello intracranico è il più temibile, in quanto si traduce in un aumento di mortalità e di disabilità particolarmente gravi. Secondo i risultati di due revisioni sistematiche degli studi condotti recentemente pubblicate^{2,3},

apixaban, dabigatran e rivaroxaban, impiegati nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA, si associano uniformemente, rispetto ai dicumarolici, ad una riduzione del **rischio relativo** di emorragia intracranica di circa il 50%. Questo dato di riduzione del **rischio relativo** è stato ampiamente enfatizzato nella stampa medica, ma in realtà può essere fuorviante sul piano clinico.

D 3 - Perché considerare la sola riduzione del rischio relativo di emorragie intracraniche può essere fuorviante sul piano clinico?

R 3 - In una delle due metanalisi, pubblicata su *JAMA Neurology*², si è voluto indagare in modo specifico il rischio di emorragia intracranica nei pazienti con FA. Lo studio è stato condotto su un totale di 57.491 soggetti, in cui un NAO, somministrato a 31.830 pazienti, è stato confrontato con warfarin, somministrato a 25.661. Complessivamente, sono state registrate 186 emorragie intracraniche nel gruppo NAO (0,58%) e 317 nel gruppo warfarin (1,24%), con una riduzione statisticamente significativa di circa il 50% del **rischio relativo** a favore dei NAO. Su circa 60.000 pazienti con FA non valvolare, la terapia anticoagulante orale con NAO ha consentito di evitare 131 emorragie intracraniche, con una riduzione del **rischio assoluto** dello 0,66%.

Tabella 1: Rischio di evento emorragico intracranico dei NAO

	Chatterjee S et al ²		Ruff CT et al ³	
	NAO	Warfarin	NAO	Warfarin
N pazienti	31.830	25.661	42.411	29.272
% eventi	0,58	1,24	0,7	1,45
RRR	50%		50%	
RRA	0,66%		0,75%	
Probabilità di non evento emorragico	99,4%	98,8%	99,3%	98,6%

Detto in altri termini, un paziente ha una probabilità del 99,4% che **non** insorga un'emorragia intracranica quando assume un NAO, rispetto ad una probabilità del 98,8% quando è trattato con warfarin⁴.

La seconda metanalisi, apparsa su *Lancet*³, ha valutato l'insorgenza di ictus, emorragia intracranica, mortalità ed altri outcome in complessivi 71.683 pazienti con FA non valvolare, di cui 42.411 trattati con NAO e 29.272 con warfarin. Per quanto concerne gli eventi emorragici intracranici, è stata osservata un'incidenza dello 0,7% nel pool di pazienti trattati con NAO rispetto all'1,45% dei soggetti trattati con warfarin. Anche in questa indagine è dunque dimostrato un dimezzamento del **rischio relativo** di emorragia intracranica a favore dei NAO, mentre la riduzione del **rischio assoluto** è molto piccola (0,75%) e la probabilità che **non** insorga un'emorragia intracranica è del 99,3% in caso di terapia con NAO e del 98,6% con warfarin⁴.

I risultati delle due metanalisi^{2,3} sono sinteticamente riportati in Tabella 1.

D 4 - I NAO, oltre ai sanguinamenti intracranici, possono provocare altri eventi emorragici?

R 4 - Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è dimostrato che gli eventi di sanguinamento, inclusi i maggiori ed anche fatali, non sono limitati al solo uso degli antivitamina K (warfarin, acenocumarolo) o delle eparine, ma sono rischi significativi anche per i NAO⁵. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di dabigatran, rivaroxaban e apixaban⁶⁻⁸ sono riportate come comuni, vale a dire in una percentuale che va da 1 a 10 pazienti su 100 trattati, le emorragie che possono manifestarsi a livello gastrointestinale, oculare, gengivale, nasale, urogenitale, cutaneo e sottocutaneo (ecchimosi, ematomi). Nella metanalisi del *Lancet* in precedenza citata³, il sanguinamento gastrointestinale è risultato complessivamente maggiore di circa il 25% nel gruppo di soggetti trattati con NAO (2,6%) rispetto a quelli trattati con warfarin (2%) (RR 1,25; IC 95%: 1,01-1,55; P = 0,043), con un'incidenza di eventi emorragici simile per i tre anticoagulanti. Anche in questo caso, il maggiore sanguinamento gastrico del 25% con i NAO rispetto a warfarin si riferisce ad un aumento del **rischio relativo**, risultando decisamente molto più basso (0,6%) l'incremento del **rischio assoluto**, con una probabilità che **non** insorga un'emorragia gastrointestinale rispettivamente del 97,4% in caso di terapia con NAO e del 98% con warfarin³.

D 5 - Quali sono le controindicazioni all'impiego dei NAO per evitare il rischio di sanguinamento?

R 5 - Sebbene esistano alcune differenze nelle **controindicazioni** tra apixaban, dabigatran e rivaroxaban, quelle di seguito riportate sono **comuni** ai tre NAO⁵:

- Sanguinamento attivo clinicamente significativo.
- Lesioni o condizioni che comportano un rischio elevato di sanguinamento maggiore:
 - ulcera gastrointestinale in corso o recente;
 - presenza di neoplasia maligna ad alto rischio di sanguinamento;
 - lesione cerebrale o spinale recente;
 - intervento chirurgico cerebrale, spinale o oftalmico recente;
 - recente emorragia intracranica;
 - varici esofagee accertate o sospette;
 - malformazione arterovenosa;
 - aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, acenocumarolo), fatta eccezione per un eventuale cambio di terapia da o verso il farmaco o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso⁵.

D 6 - Esistono altre controindicazioni assolute all'impiego dei NAO?

R 6 - Sono rappresentate da⁶⁻⁸:

- Diatesi emorragica congenita nota.
- Gravidanza.
- Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante.
- Grave compromissione renale (ClCr < 30 ml/min) (solo per dabigatran).
- Protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti della forma farmaceutica.

D 7 - Quali altre condizioni possono aumentare il rischio di eventi emorragici?

R 7 - Si possono citare⁹:

- La demenza o un deterioramento cognitivo marcato associati a una cattiva compliance terapeutica o ad impossibilità di giovare di un caregiver.

- L'abuso cronico di alcol - soprattutto se associato a forti ubriacature.
- Una storia recente di cadute ricorrenti in pazienti ad alto rischio di sanguinamento. *A più alto rischio di sanguinamento è considerato un individuo se presenta tre o più fattori di rischio di seguito riportati:*
 - età > 65 anni;
 - precedente storia di sanguinamento o predisposizione al sanguinamento (ad esempio diverticolite);
 - ipertensione non controllata;
 - insufficienza renale grave (CICr <30 ml/min o soggetto in dialisi);
 - insufficienza epatica acuta (es. bilirubina > 2xULN + test di funzionalità epatica > 3x ULN), malattie croniche del fegato (es. cirrosi);
 - conta piastrinica bassa <80 x 10⁹/l o trombocitopenia o anemia da causa non diagnosticata;
 - trattamento contemporaneo con farmaci associati ad un aumentato rischio di sanguinamento, quali SSRI, steroidi per via orale, FANS, metotressato o altri agenti immuno-soppressori.

D 8 - Quali sono le precauzioni da osservare per ridurre il rischio emorragico in caso di trattamento con i NAO?

R 8 - Per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento è importante⁵:

- prestare attenzione alla posologia raccomandata e alle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego effettuando anche un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in pazienti con lesioni, condizioni, procedure e/o in caso di terapie concomitanti (antiaggreganti, FANS) che

aumentano il rischio di sanguinamento maggiore;

- nel corso del periodo di trattamento, garantire una attenta sorveglianza clinica dei segni e sintomi di sanguinamento, soprattutto in pazienti a più alto rischio emorragico;
- monitorare la funzionalità renale, in quanto una sua compromissione può costituire una controindicazione all'uso o un motivo per non usare questi medicinali o ridurne la dose (per tale problema, occorre fare riferimento alle schede tecniche dei tre NAO in quanto presentano differenti raccomandazioni).

Attualmente non esistono antidoti specifici per i NAO. Le schede tecniche di ciascun prodotto includono indicazioni per la gestione di eventuali complicanze emorragiche o sovradosaggi di tali farmaci⁵.

D 9 - In corso di terapia con NAO possono manifestarsi eventi avversi a livello renale?

R 9 - I NAO non sono nefrotossici, mancano cioè di un'azione lesiva diretta nei confronti del rene. Occorre tuttavia tenere presente che circa l'80% di dabigatran, un terzo di rivaroxaban e il 25% di apixaban sono escreti immutati con le urine, per cui è essenziale valutare la funzionalità renale misurando la clearance della creatinina prima di iniziare il trattamento o la creatinina sierica con la formula di Cockcroft-Gault. La posologia va poi regolata secondo le raccomandazioni riportate nelle schede tecniche dei tre NAO⁶⁻⁸ e riassunte in Tabella 2. La funzione renale va in seguito monitorata periodicamente.

Tabella 2. Posologia dei NAO in caso di insufficienza renale⁶⁻⁸

	Escrezione renale (%)	CICr <15 ml/min	CICr <30 ml/min	CICr 30-49 ml/min	CICr <50-80 ml/min
Apixaban*	25%	controindicato	5 mg/12 ore*	5 mg/12 ore*	5 mg/12 ore
Dabigatran[§]	80%	controindicato	controindicato	150 mg/12 ore [§]	150 mg/12 ore
Rivaroxaban[†]	33%	controindicato	15 mg/die	15 mg/die	20 mg/die

* La dose raccomandata di apixaban è 2,5 mg due volte al giorno in soggetti con FA non valvolare ed almeno due delle seguenti caratteristiche: creatinina sierica ≥1,5 mg/dl, età ≥80 anni, peso corporeo ≤60 kg⁸.

[§]Nei soggetti con problemi renali è richiesta una stretta sorveglianza clinica. La funzionalità renale va valutata prima di iniziare il trattamento e successivamente almeno una volta all'anno, e più di frequente in determinate condizioni in cui la funzione renale può ridursi o deteriorarsi (ad esempio, disidratazione, ipovolemia, co-somministrazione di medicinali che agiscono sul rene, ecc) e nei soggetti al di sopra dei 75 anni. In caso di insorgenza di insufficienza renale acuta il dabigatran deve essere interrotto⁶. Da ricordare anche che, in soggetti ad alto rischio di sanguinamento, va presa in considerazione una riduzione della dose a 220 mg/die⁶.

[†]In presenza di riduzione della funzionalità renale aumenta l'esposizione al farmaco, il che può tradursi in un maggiore rischio di eventi emorragici, e pertanto il farmaco va usato con cautela riducendo la dose⁷.

D 10 - Possono insorgere eventi avversi a livello epatico in corso di terapia con NAO?

R- 10 Ximelagatran, inibitore della trombina e primo NAO disponibile già nel 2005 in una decina di paesi europei (non in Italia), è stato poco tempo dopo la commercializzazione ritirato a motivo della sua elevata tossicità epatica. Tale evento sollevò notevoli preoccupazioni circa la tossicità dei nuovi anticoagulanti a livello epatico, che però non è stata riscontrata con dabigatran, rivaroxaban e apixaban, indicando che l'epatossicità del primo NAO non costituiva un effetto di classe. Una revisione sistematica recente di dati aggregati, derivati da ampi studi clinici, ha evidenziato che i NAO non determinano un aumentato rischio di danno

epatico¹⁰. Va tuttavia ricordato che i NAO sono stati esclusi dagli studi clinici registrativi in caso di condizioni cliniche associate a coagulopatie ed a rischio clinicamente significativo di sanguinamento. Tra esse, le patologie epatiche in fase attiva (epatite, cirrosi) o incremento delle transaminasi di almeno il doppio rispetto ai valori di riferimento. Va infine sottolineato che, mentre dabigatran non è sostanzialmente soggetto a metabolismo epatico, lo sono invece apixaban e rivaroxaban, per cui variano tra i NAO le modifiche posologiche, le controindicazioni e le precauzioni da assumere in caso di modifiche della funzionalità del fegato (Tabella 3)⁶⁻⁸.

Tabella 3. Posologia e modalità di impiego dei NAO in caso di insufficienza epatica

	Child Pugh C	Child Pugh B	Child Pugh A	Note
Apixaban	Controindicato	5 mg/12 ore	5 mg/12 ore	Usare con cautela in caso di enzimi epatici elevati (ALT/AST >2xULN) o bilirubina totale ≥1,5xULN (pazienti esclusi dagli studi clinici). Controindicato in caso di malattia epatica associata a coagulopatia e rischio significativo di sanguinamento ⁸
Dabigatran	Controindicazione specifica non presente in RCP*	---	---	Controindicato in caso di compromissione epatica o di malattia epatica che possano avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza ⁶
Rivaroxaban	Controindicato	Controindicato	20 mg/die	Controindicato in caso di malattia epatica associata a coagulopatia e rischio significativo di sanguinamento, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C ⁷

* Nel RCP di Pradaxa non è presente alcuna raccomandazione all'aggiustamento posologico di dabigatran in pazienti con compromissione epatica. Non si dispone ad oggi di dati clinici relativi all'impiego del farmaco nella epatopatia Child Pugh C e, di conseguenza, la valutazione clinica al momento della scelta terapeutica, nonché l'adeguato follow-up, rappresentano gli unici parametri decisionali in tal senso. L'impiego non è raccomandato in caso di enzimi epatici elevati (ALT/AST >2xULN) (pazienti esclusi dagli studi clinici) (Comunicazioni della Ditta produttrice di Pradaxa®).

D 11 - Quali altri eventi indesiderati, diversi da quelli emorragici, sono stati osservati con i NAO?

R 11 - **Dabigatran**: nausea, dispepsia, diarrea, dolore addominale, anemia; *meno comuni*, disturbi epatobiliari, vomito, disfagia, ulcera gastrointestinale, reflusso gastroesofageo, trombocitopenia¹¹.

Rivaroxaban: nausea; *meno comuni* stipsi, diarrea, dispepsia, secchezza della bocca, vomito, ipotensione, edema periferico, tachicardia, trombocitopenia, sincope, vertigini, cefalea, dolore alle estremità, prurito, eruzione cutanea, ittero¹¹.

Apixaban: nausea, lividi, anemia; *meno comuni* ipotensione, trombocitopenia, rash¹¹.

D 12 - Che fare se in corso di trattamento con dabigatran si manifesta dispepsia?

R 12 - La dispepsia è uno degli eventi avversi più comuni in corso di trattamento con dabigatran, potendo manifestarsi fino nel 10% dei soggetti trattati con tale farmaco e in grado di determinare una precoce interruzione della terapia¹².

Secondo il concept paper AIFA sui nuovi anticoagulanti orali, la condizione "può forse essere migliorata con l'assunzione del farmaco con il cibo o con l'uso di un inibitore della pompa protonica"¹³. Il Comitato Esecutivo della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) si è dimostrata "in disaccordo con tale suggerimento, in quanto il

metodo più sicuro ed efficace di migliorare la dispepsia da dabigatran è cambiare molecola, visto che esistono alternative farmacologiche di efficacia e sicurezza sostanzialmente sovrapponibili, piuttosto che introdurre in terapia un trattamento cronico con IPP¹⁴.

D 13- E' vero che il dabigatran, rispetto a warfarin, può associarsi a un maggior rischio di infarto miocardico (IM)?

R 13 - E' vero, ma l'effetto è di modesta entità. Una metanalisi di studi pubblicata nel 2012 è giunta a concludere che, rispetto a warfarin, dabigatran è associato ad un aumento del **rischio relativo** di IM o di sindrome coronarica acuta del 27-33%, anche se l'aumento del **rischio assoluto** si è dimostrato molto piccolo (0,27%)¹⁵. Con tale indagine è stato sollevato il seguente quesito: l'aumento del rischio di IM è specifico del dabigatran, o un evento avverso condiviso da altri anticoagulanti orali, in particolare dagli inibitori diretti della trombina, o il risultato di un effetto protettivo di warfarin nei confronti dell'infarto?

Di recente, è stata pubblicata una nuova metanalisi di 11 studi clinici (39.357 pazienti), in cui sono stati posti a confronto con warfarin tutti gli anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina (dabigatran, ximelagatran e AZD0837), utilizzati per qualsiasi indicazione, considerando come end point l'IM¹⁶.

Si sono avuti 285 infarti su 23.333 pazienti trattati con inibitori diretti della trombina (1,22%) rispetto a 133 su 16.024 trattati con warfarin (0,83%), il che ha portato gli autori della metanalisi ad affermare che gli inibitori diretti della trombina si associano ad un aumento del rischio di IM, e tale aumento sembra essere un effetto di classe e non un fenomeno specifico unico per dabigatran¹⁶. L'aumento è elevato se si misura il rischio relativo, molto piccolo se si considera il rischio assoluto, dal momento che la probabilità che **non** insorga un infarto del miocardio è del 98,8% in caso di terapia con dabigatran e del 99,2% con warfarin (odds ratio 1,35; IC 95% 1,10-1,66; p=0,005). Un'analisi secondaria di tale ricerca (8 studi, 69.615 pazienti) **non** ha invece evidenziato effetti protettivi del warfarin contro l'infarto rispetto agli inibitori diretti del fattore Xa¹⁶.

D 14 - Che cosa suggeriscono i risultati di queste due metanalisi?

R 14 - Secondo gli autori della metanalisi, i dati raggiunti supportano la necessità di una stretta sorveglianza post-marketing della terapia con

NAO¹⁶, in particolare da parte del MMG a cui compete in buona parte la gestione pratica della stessa e che meglio conosce la storia e le comorbidità del suo paziente. Per chi prescrive i NAO questi dati possono rappresentare un fattore intelligente di scelta dell'anticoagulante, specie nei soggetti a rischio di pregressa coronaropatia¹⁶.

D 15 - I NAO possono interagire con altri farmaci? E quali riflessi clinici possono determinare?

R 15 - E' stato già sottolineato che, quando si intende prescrivere una terapia anticoagulante, le considerazioni più rilevanti riguardano l'età del paziente, la funzione renale (attenzione se compromessa), il peso corporeo (attenzione se basso), la presenza di co-morbidità e la necessità di terapie concomitanti¹. Riguardo a questa ultima eventualità, anche se l'interazione con altri farmaci co-somministrati è, nel complesso, descritta come inferiore a quella dei dicumarolici, anche i NAO tuttavia possono andare incontro a questo effetto e quindi a una variabilità (aumento o diminuzione) dell'effetto anticoagulante. Ne consegue che si rende necessario conoscere le possibili interazioni di questi prodotti con altri farmaci che il paziente fibrillante deve assumere.

D 16 - Con quale meccanismo biochimico i NAO possono interagire con altri farmaci?

R 16 - Nonostante le differenze di metabolismo (tramite citocromo CYP 3A4 per rivaroxaban e apixaban) e di assorbimento/escrizione (soprattutto tramite glicoproteina P [P-gp], dabigatran), le interazioni farmacologiche importanti sono simili per i tre NAO. Per rivaroxaban e apixaban, solo i farmaci che simultaneamente inibiscono sia CYP3A4 che P-gp (forti inibitori quindi di entrambe le vie), danno luogo ad interazioni clinicamente significative, mentre con cautela vanno usati i forti induttori di P-gp. Per dabigatran, invece, sia i forti inibitori che i forti induttori di P-gp danno luogo ad interazioni clinicamente significative. Nella tabella sinottica di seguito riportata sono presenti le associazioni di farmaci con i NAO classificate come associazioni possibili (per interazione farmacologica assente o non rilevante dal punto di vista clinico), possibili ma con cautela, possibili ma con riduzione di dosaggio, non possibili o non note perché non ancora adeguatamente studiate¹⁷.

Interazioni farmacologiche dei NAO¹⁷

Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Atorvastatina	possibile	possibile	non studiata
Digossina	possibile	possibile	possibile
Verapamil	possibile con riduzione di dosaggio a 110 mg e assunzione simultanea	possibile con cautela	non studiata
Diltiazem	possibile	possibile con cautela	possibile con cautela
Chinidina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Amiodarone	possibile con cautela	possibile	non studiata
Dronedarone	no	no	non studiata
Itraconazolo	no	no	no
Fluconazolo	non studiata	possibile con cautela	non studiata
Ciclosporina	no	possibile con cautela	non studiata
Tacrolimus	no	possibile con cautela	non studiata
Claritromicina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Eritromicina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Inibitori proteasi HIV	no	no	no
Rifampicina, erba di san Giovanni, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital	no	possibile con cautela	no
Gastroprotettori (IPP e antiH2)	possibile	possibile	non studiata

LEGENDA

- **Possibile:** associazione possibile per interazione farmacologica assente o non rilevante dal punto di vista clinico.
- **Possibile con cautela:** associazione possibile ma che potrebbe richiedere riduzione della posologia del farmaco anticoagulante (dabigatran da 150 a 110 ogni 12 ore; rivaroxaban da 20 a 15 mg ogni 24; apixaban da 5 mg a 2,5 mg ogni 12 ore) soprattutto in presenza di:
 - età avanzata (≥ 75 anni),
 - peso corporeo ridotto (≤ 60 kg)
 - ridotta funzionalità renale
 - altre situazioni di aumentato rischio emorragico (ad es.: utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici, antinfiammatori non steroidei, terapia steroidea; sanguinamento gastrointestinale; chirurgia recente su organi critici come occhio ed encefalo; trombocitopenia; HAS-BLED ≥ 3).
- **Possibile con riduzione di dosaggio:** associazione possibile con **necessaria** riduzione di dosaggio e modalità di assunzione come indicato.
- **No:** associazione controindicata.
- **Non studiata:** non adeguatamente studiata alla data del 10 ottobre 2013.

Referenze bibliografiche:

1. INFOFARMA n 1. 2014 In <http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>
2. Chatterjee S et al. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: Traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol.* 2013; 70:1486-1490
3. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2013; 383: 955-962
4. Mandrola J. Novel oral anticoagulants vs warfarin: The truth is relative. *Medscape* December 18, 2013. In <http://www.medscape.com/viewarticle/818013>. Accesso Aprile 2014
5. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Importante informativa sui fattori di rischio di sanguinamento dei nuovi anticoagulanti orali. Settembre 2013. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_aifa_implementation_IT.pdf. Accesso Aprile 2014
6. Summary of Product Characteristics. Pradaxa. EMC. Last updated 28/1/2014. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839/SPC/Pradaxa+150+mg+hard+capsules/> Accesso Aprile 2014
7. Summary of Product Characteristics. Xarelto. EMC. Last updated 6.1.2014. In <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25586/SPC/Xarelto+20mg+film-coated+tablets/> Accesso Aprile 2014
8. Summary of Product Characteristics. Eliquis. EMC. Last updated. 01.10.2013. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24988/SPC/Eliquis+2.5+mg+film-coated+tablets/> Accesso Aprile 2014
9. Atrial Fibrillation Association - Contraindications to the initiation of oral anticoagulants & anti-platelet agents in patients with atrial fibrillation in primary care - 2011. In <http://www.atrialfibrillation.org.uk/files/file/Clinicians%20Are%20a%20CIP%20Oral%20Anticoagulant%20%20Antiplatelets%20final%20version.pdf>. Accesso Aprile 2014
10. Caldeira D et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100: 550-6
11. British National Formulary 63 March 2012 pag. 153
12. Weitz JI et al. New oral anticoagulants: which one should my patient use? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:536-40. In asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2012/1/536.full. Accesso Aprile 2014
13. AIFA CONCEPT PAPER. I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. 2012. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/version_2012_09_24_cp_noacs_2.pdf. Accesso Aprile 2014
14. Siset. Il concept paper relativo ai nuovi farmaci anticoagulanti orali. 2012. In www.sisetonline.com/commento-siset-aifa.pdf. Accesso Aprile 2014
15. Uchino K et al. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402
16. Artang R et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol.* 2013;112:1973-9
17. AIAC Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione - Associazioni di farmaci con i nuovi anticoagulanti orali. Febbraio 2014. In <http://aiac.it/associazioni-di-farmaci-con-i-nuovi-anticoagulanti-orali/>

L Bozzini¹; G. Dal Cortivo²
 1. Farmacista,
 Verona
 2. MMG. Verona

VIVERE IN TERAPIA CON UN NUOVO ANTICOAGULANTE ORALE (NAO)

Le principali domande che può porre il paziente a cui è stato prescritto un NAO per la fibrillazione atriale:

Quando e come si deve prendere questo medicinale?

Si deve prendere con regolarità e rigidità, esattamente secondo le istruzioni del medico. Per avere una protezione adeguata contro la formazione di coaguli di sangue, non si deve dimenticare nessuna dose. Se nascono dei dubbi, è opportuno consultare sempre il medico.

Se il medico prescrive:

- **Xarelto[®], una volta al giorno¹:** si deve prendere una compressa di questo medicinale alla stessa ora di ogni giorno, alla mattina **oppure** alla sera, a seconda sia più facile ricordare l'ora.

Se il medico prescrive:

- **Pradaxa[®], due volte al giorno²** si deve prendere una capsula di questo medicinale al mattino e una capsula alla sera, lasciando che tra le due assunzioni trascorra un intervallo di 12 ore (ad esempio, alla 7 del mattino e alle 7 della sera)².

Se il medico prescrive:

- **Eliquis[®], due volte al giorno³:** si deve prendere una compressa di questo medicinale al mattino e una compressa alla sera, lasciando che tra le due assunzioni trascorra un intervallo di 12 ore (ad esempio, alla 7 del mattino e alle 7 della sera).

Note importanti - Per i pazienti con problemi di memoria è bene che un familiare o altra persona capace si prenda la responsabilità di somministrare la terapia. È importante che il tempo di assunzione del medicinale diventi un'abitudine.

Il medicinale va preso a digiuno o con il cibo?

Se il medicinale prescritto è:

- **Xarelto[®], una volta al giorno:** la compressa di questo medicinale deve essere presa **insieme con il cibo¹**.
- **Pradaxa[®], due volte al giorno:** la capsula deve essere inghiottita intera, **con o senza cibo**, con un bicchiere d'acqua, senza rompere, masticare o rimuovere i granuli dalla capsula².
- **Eliquis[®], due volte al giorno:** la compressa può essere assunta **con o senza cibo³**.

Come si deve conservare questo medicinale?

Le capsule di **Pradaxa[®]** devono essere conservate nella confezione originale (blister), per proteggerle dall'umidità. Quando si deve prendere una capsula, va estratta dal blister sollevando il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore, senza spingere la capsula

attraverso il blister. Il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre estrarre una capsula. Non trasferire le capsule in scatolette portamedicinali². **Xarelto[®]** ed **Eliquis[®]** non richiedono alcuna condizione particolare di conservazione^{1,2}.

Perché il paziente in trattamento con NAO deve essere intensamente e ripetutamente istruito sulla necessità di aderire con rigore alla terapia?

Tutti i NAO presentano una emivita relativamente breve e sono pertanto soggetti ad un declino consistente dell'effetto terapeutico (anticoagulante) nell'arco di 12 ore (**Pradaxa[®], Eliquis[®]**) o 24 ore (**Xarelto[®]**). Se da un lato ciò rappresenta un potenziale beneficio in caso di necessità di intervento invasivo o di stato emorragico, dall'altro, in caso di scarsa aderenza/persistenza alla terapia, può aumentare il rischio di ictus o di embolia sistemica. Per tale motivo, il medico è tenuto a spiegare al paziente quali misure adottare per ottenere una sua collaborativa aderenza al trattamento, ricordando che il medicinale funziona solo se viene assunto ogni giorno e nel dosaggio prescritto. L'insistenza su questo aspetto della terapia anticoagulante va esercitata nel corso della prima visita, così come in tutti gli accessi successivi. Anche il farmacista che distribuisce il farmaco può esercitare un ruolo importante su questo aspetto del trattamento con NAO.

Come può il medico verificare l'aderenza alla terapia da parte del paziente?

Chi prescrive regolarmente la ricetta del farmaco è nella posizione migliore per verificare l'aderenza alla terapia. Ad esempio, ad ogni prescrizione può 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 successivo controllo, in cui può 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 paziente⁴.

Il farmacista può avere un suo ruolo per favorire l'aderenza alla terapia anticoagulante?

Il farmacista può monitorare in tempo reale l'impiego della specialità medicinale anticoagulante, verificando se, in base al dosaggio prestabilito, il

numero di dosi distribuite siano bastate a coprire l'arco di tempo previsto, oppure se si verifica il mancato ritiro del farmaco nella data prestabilita, ecc. Oltre a ciò, le farmacie possono essere luogo di counselling attraverso un'assistenza personalizzata fatta di informazioni, avvertimenti, attenzioni, suggerimenti, ecc.

Che cosa fare se ci si dimentica di assumere una dose di questo nuovo anticoagulante?

Riguardo la possibile mancata assunzione di una dose, le indicazioni formulate nel documento "European Heart Rhythm Association. Guida pratica all'impiego dei NAO nei soggetti con FA non valvolare"⁵ sono le seguenti (per Eliquis e Xarelto, le indicazioni sono diverse rispetto ai relativi RCP):

- Se il medicinale prescritto è: **Pradaxa**[®] oppure **Eliquis**[®] una dose ogni 12 ore, si può assumere la dose dimenticata fino a **6 ore prima della dose successiva**; se questo non è più possibile, si deve tralasciare la dose omessa riprendendo quella successiva all'ora prefissata.
- Se il medicinale prescritto è: **Xarelto**[®] una dose al giorno, si può prendere la dose dimenticata fino a **12 ore prima della dose successiva**; se questo non è più possibile, si deve tralasciare la dose omessa e riprendere quella successiva all'ora prefissata.

In ogni caso non si deve mai assumere una dose doppia nello stesso tempo per compensare la dose dimenticata, così come si non deve recuperare il giorno dopo la dose dimenticata il giorno prima.

Che cosa fare se non si è sicuri di aver preso una dose di questo medicinale?

A volte può capitare che il paziente sia incerto sul fatto di aver preso o no una dose del medicinale. Il comportamento da seguire potrebbe essere il seguente:

- Se il medicinale prescritto è: **Pradaxa**[®] oppure **Eliquis**[®], una dose ogni 12 ore, si potrebbe consigliare di non prendere un'altra capsula o compressa, ma solo di continuare con il regime previsto, cioè ripartendo con la dose successiva rispettando l'intervallo di 12 ore.
- Se il medicinale prescritto è: **Xarelto**[®] una dose al giorno, si potrebbe consigliare di prendere un'altra compressa e poi continuare con il dosaggio previsto⁵.

Che cosa fare se si è già in trattamento con determinati medicinali ed è prescritto un NAO?

E' necessario informare il medico che si stanno assumendo altri prodotti: farmaci di prescrizione o di non prescrizione, prodotti a base di erbe, integratori acquistati in farmacia, al supermercato o in negozi di alimenti biologici. Per ridurre al minimo il rischio di interazioni di altri prodotti con l'anticoagulante orale,

bisogna che colui che prescrive la terapia anticoagulante sappia quali sono i farmaci regolarmente assunti prima della prescrizione del NAO. Dopo la prescrizione, prima che il MMG o altri specialisti possano prescrivere nuovi farmaci per altre patologie, bisogna informarli che si è in trattamento anticoagulante orale. Tali precauzioni sono necessarie per evitare possibili interazioni farmaco-farmaco, che potrebbero aumentare o ridurre l'effetto anticoagulante⁶.

Si deve seguire una particolare dieta nel corso del trattamento con NAO?

Non esiste una dieta specifica per i pazienti in terapia con i nuovi anticoagulanti orali. L'ideale è un regime alimentare equilibrato mantenendo costante l'apporto di frutta e vegetali. Fare attenzione in particolare alla giusta idratazione specie negli anziani, nei periodi più caldi, per evitare di affaticare il rene. Inoltre, il rischio di sanguinamento aumenta in caso di disidratazione (che può risultare quale conseguenza di vomito, diarrea, febbre, forte calore, ecc). Pradaxa[®] può causare disturbi dello stomaco: se si dovessero manifestare bruciori o dolori informare subito il MMG. L'alcol può interagire con i NAO ed avere un effetto sul sanguinamento. Evitare bevute abbondanti mentre si è in terapia con gli anticoagulanti. Piccole quantità di alcol (1-2 bicchieri da tavola al giorno) non dovrebbero causare problemi.

Quando si assume un NAO esiste il rischio di eventi emorragici (sanguinamenti)?

Come per tutti gli anticoagulanti, gli eventi emorragici costituiscono il principale effetto indesiderato dei NAO. Tuttavia, se si prende il medicinale secondo le modalità prescritte, cioè rispettando le dosi e i tempi di assunzione, oltre a ridurre il rischio di formazione di coaguli di sangue, si riduce il rischio di sanguinamenti.

Quali sono i segni e i sintomi di eventi emorragici anormali?

Sono rappresentati da:

- sanguinamenti inattesi, anche se poco abbondanti, o perduranti a lungo (sono compresi: sangue dal naso, da gengive, da ferite conseguenti a tagli o graffi, periodi mestruali prolungati o troppo abbondanti, ecc);
- ecchimosi (macchie scure sulla pelle) più o meno gravi o inspiegabili, o lividi che tendono ad allargarsi senza una causa;
- urine rosse o scure;
- feci nere o sangue rosso vivo nelle feci;
- tracce di sangue nel catarro (escreato);
- vomito con sangue;
- forte mal di testa o vertigini;
- dolore inatteso, gonfiore o fastidio.

Come ci si deve comportare se si manifestano segni e sintomi di eventi emorragici anormali?

Il Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna - Azienda Ospedaliera Università di Parma e Azienda USL di Parma - nel gennaio 2014 hanno pubblicato un manuale dal titolo “La terapia con nuovi anticoagulanti orali - Guida pratica per il paziente”⁷.

Un capitolo di questa guida – “Cosa fare in caso di.....” - è dedicato a particolari condizioni cliniche che possono insorgere nel paziente in terapia con NAO. Per l'autorevolezza e l'affidabilità dell'argomento trattato, lo sottoponiamo nella sua completezza all'attenzione dei medici e, tramite essi, anche a quella dei pazienti (Tabella 1).

Tabella 1. Cosa fare in caso di⁷

FERITE: Le piccole ferite superficiali non rappresentano un grave problema, infatti l'emorragia potrà essere arrestata esercitando una pressione sulla ferita per qualche minuto.

SANGUE DALLE GENGIVE: E' un'evenienza abbastanza frequente, ma quasi mai pericolosa. Si verifica abitualmente durante la pulizia dei denti, oppure al risveglio, come una chiazza di sangue sul cuscino, senza cause apparenti. L'emorragia delle gengive è frequentemente dovuta ad una patologia dei denti o infiammazione delle gengive. Qualora le gengivorragie dovessero essere frequenti è indicata una rivalutazione del trattamento.

SANGUE DAL NASO (epistassi): La perdita di sangue dal naso è un'evenienza che può manifestarsi, ma quasi mai è pericolosa. Le cause principali possono essere: a) raffreddore (rinite acuta); b) ipertensione arteriosa.

Se dovesse presentarsi, la prima cosa da fare è di mettersi in posizione seduta con il capo leggermente piegato in avanti e comprimere esternamente la narice del naso in modo continuo per almeno 5 minuti. Se tale manovra non avesse successo, sarà utile ricorrere ad un tamponamento nasale presso strutture di pronto intervento (Pronto Soccorso). Cercare di non ingerire il sangue che eventualmente cola in bocca dal retro del naso (epistassi posteriore). Se le epistassi si ripetono o sono molto abbondanti è utile procedere a una rivalutazione del trattamento.

URINE ROSSE (Ematuria): La presenza di sangue nell'urina può essere determinata da una infezione della vescica (cistite) oppure da altre cause che andranno valutate in accordo con il MMG e lo specialista. Se si verificasse la presenza di sangue nelle urine, quindi, è indispensabile informare tempestivamente il proprio medico per poter individuare rapidamente la causa di tale manifestazione. Se l'ematuria è molto abbondante o recidivante il trattamento anticoagulante andrà rivalutato.

FECI NERE O SANGUE ROSSO VIVO NELLE FECI: Una tale complicanza si può verificare durante il trattamento con anticoagulanti orali e non deve essere assolutamente sottovalutata perché, nella maggioranza dei casi, è determinata dalla presenza di un'alterazione del tratto gastro-enterico (ulcera gastrica, polipo intestinale, emorroidi). A volte il sanguinamento gastrico può anche presentarsi come vomito di color caffè. Se si verificasse una simile evenienza, quindi, è indispensabile informare tempestivamente (subito) il proprio medico per poter individuare rapidamente la causa di tale manifestazione. In caso le feci si presentino liquide e/o la pressione arteriosa sia bassa o vi siano sintomi gravi quali svenimenti o sudorazioni o eccessiva tachicardia, è consigliabile chiamare subito il 118 o accedere subito al PS più vicino.

VOMITO CON SANGUE (ematemesi): Il sangue nel vomito può essere nero o rosso. Se le quantità sono molto scarse può trattarsi di piccole emorragie gastriche o sangue ingerito dal naso. In questi casi sentire subito il medico curante. Se invece la quantità è maggiore o sono presenti segni di allarme (pressione bassa, svenimento, polso accelerato, sudorazioni) è indispensabile chiamare subito il 118 o recarsi al PS.

MACCHIE SCURE SULLA PELLE: Esse compaiono in seguito a traumi, anche lievi, in qualsiasi parte del corpo, ma a volte possono anche manifestarsi spontaneamente, senza alcuna causa apparente, precedute o no da una sensazione di bruciore. In questi casi è necessario contattare il proprio medico per valutare il da farsi.

ARROSSAMENTO DEGLI OCCHI (Emorragie congiuntivali): Compaiono in seguito a infiammazione delle congiuntive, ma a volte possono anche manifestarsi spontaneamente, senza alcuna causa apparente, precedute o no da una sensazione di bruciore. In questi casi è necessario contattare il proprio medico per valutare il da farsi.

TRAUMI: In corso di terapia con anticoagulanti orali i traumi possono causare un aumento della emorragia nella sede traumatizzata. In tale evenienza sarà opportuno, se non esistono ferite sanguinanti, applicare un impacco con ghiaccio e prendere contatto rapidamente con il MMG. Se il trauma occorso ha comportato un danno alla testa o alla colonna vertebrale è indispensabile informare subito il MMG per valutare la necessità di rivolgersi al più vicino punto di Pronto Soccorso per eseguire esami approfonditi.

INIEZIONI INTRAMUSCOLARI: L'iniezione intramuscolare provoca un trauma che, pur di piccole dimensioni, può determinare ematomi nella zona interessata (che a volte si possono complicare in ascessi). La terapia intramuscolare deve essere limitata ai casi strettamente necessari (quando il farmaco può essere somministrato solo con questa modalità) e bisogna avere l'avvertenza di utilizzare un ago piccolo e di applicare dopo l'iniezione una pressione sul punto di iniezione ed impacco con ghiaccio per 5-10 minuti.

VARIAZIONE DELLO STATO DI SALUTE: Qualsiasi inconveniente o variazione dello stato di salute vanno segnalati tempestivamente al MMG o allo specialista che ha prescritto il farmaco. In alcune condizioni morbose si rende necessaria la verifica della funzione renale per evitare accumuli pericolosi del farmaco, specialmente in caso di febbre, diarrea, periodi anche brevi di digiuno per vomito o inappetenza, qualora sia necessario assumere antibiotici o antipiretici. I pazienti più anziani sono i più esposti a tali problematiche e devono stare più attenti a queste situazioni.

Ci si può vaccinare contro l'influenza in caso di trattamento anticoagulante?

I pazienti in trattamento anticoagulante orale possono praticare la vaccinazione antinfluenzale, in quanto

non esistono dimostrazioni che il vaccino interferisca con l'attività degli anticoagulanti. Bisogna, comunque, seguire le stesse precauzioni consigliate per le iniezioni intramuscolari⁷. (vedi Tabella 1).

Se si è in trattamento con un NAO si possono eseguire le normali attività quotidiane?

La risposta è sì, anche se bisogna sempre ricordare che si è a rischio di sanguinamento in caso di trauma (urto o ferita). Per ridurre al minimo il rischio di lesioni che possono provocare sanguinamenti, è pertanto necessario prendere alcune precauzioni, tra cui:

- evitare attività sportive di contatto (calcio, rugby, ecc) che possono causare lesioni;
- fare attenzione a prevenire le cadute, in quanto possono causare lesioni significative;
- indossare guanti quando si fa giardinaggio;
- considerare l'opportunità di utilizzare un rasoio elettrico invece che con lama (a mano libera).

Se si è in trattamento con un NAO si può pianificare una gravidanza?

I NAO sono controindicati in gravidanza e durante l'allattamento¹⁻³. Se si intende pianificare una gravidanza o si pensa di essere gravida, conviene parlarne immediatamente con il proprio medico.

Per quali segni di reazioni avverse conviene consultare rapidamente il medico curante o rivolgersi al pronto Soccorso?

In caso dovessero manifestarsi una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- reazioni allergiche quali eruzione cutanea, prurito, gonfiore in qualsiasi parte del corpo, difficoltà respiratorie;
- segni di disturbi epatici, come ingiallimento della pelle e/o delle sclere degli occhi (ittero);
- segni di eccessivo sanguinamento (vedi Tabella 1).

Per quali altri effetti collaterali conviene informare il medico curante?

In caso dovessero presentarsi:

- indigestione, difficoltà nella deglutizione;

- diarrea, mal di stomaco;
- nausea, vomito;
- febbre o malessere generale.

E' bene che ogni soggetto in trattamento con NAO disponga di un documento identificativo (identity card) che attesti che è in terapia anticoagulante?

Come avviene nel trattamento con i farmaci antivitaminici K (*Coumadin*[®], *Sintrom*[®]), i pazienti sottoposti a NAO (*Xarelto*[®], *Pradaxa*[®], *Eliquis*[®]) sono invitati a fornire con regolarità informazioni dettagliate in merito all'andamento della terapia anticoagulante a quanti sono coinvolti nella gestione (prescrittori, MMG). Va ricordato che l'impiego di tali prodotti, non esistendo più la necessità della valutazione periodica dell'INR, fa mancare un riferimento clinico particolarmente importante. Per tale motivo, al fine di meglio gestire il follow-up dei pazienti che assumono i NAO, viene suggerita l'adozione di una scheda per il paziente che contenga informazioni e raccomandazioni sul farmaco e la programmazione di periodiche visite di controllo. Quella di seguito riportata (Figura 2) è ripresa (con modifiche) da quella elaborata dalla Società Europea di Cardiologia⁵. Oltre a contenere nome e indirizzo del paziente, il NAO prescritto, l'indicazione e le modalità di assunzione, la scheda prevede il monitoraggio raccomandato del paziente nel tempo, gli interventi clinici e laboratoristici del programma di follow-up, importanti istruzioni per il paziente per un corretto impiego del farmaco, informazioni su come comportarsi in caso di ricovero in ospedale o di interventi invasivi, ecc.

Si ritiene che sia un dovere che ogni paziente trattato con *Pradaxa*[®], *Xarelto*[®], *Eliquis*[®] possieda un documento identificativo, che consenta in ogni situazione, ma specialmente in caso di emergenza, di avere un quadro rapido e completo della condizione clinica del paziente.

Figura 2. CARD PER IL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE IN TRATTAMENTO CON UN NUOVO ANTICOAGULANTE ORALE (da ritagliare)

Nome e cognome Data nascita Gruppo sangue	
Indirizzo Telefono	
Medicinale prescritto Dose Tempo assunzione Con o senza cibo	
Data inizio trattamento	
Centro prescrittore Medico prescrittore Nome e telefono	
Medico curante domicilio Nome Telefono	
Importanti istruzioni per il paziente	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prenda il farmaco tutti i giorni esattamente come prescritto. Niente terapia, niente protezione! ➤ Non sospenda mai di prendere il farmaco senza aver prima consultato il suo medico curante. ➤ Non assuma mai un altro farmaco senza prima avere consultato il proprio medico, neppure un antidolorifico acquistabile anche senza prescrizione. ➤ Mostrì questa scheda al dentista, al chirurgo o a qualsiasi altro medico prima di ogni intervento o prescrizione. ➤ Se viene ricoverato in ospedale o al Pronto Soccorso mostrì immediatamente questa scheda. 	
Terapie concomitanti	
Medicinale: _____	dose: _____
Medicinale: _____	dose: _____
Medicinale: _____	dose: _____
FOLLOW-UP RACCOMANDATO	
<p>Visite di controllo programmate _____</p> <p>Ad ogni visita verificare:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aderenza alla terapia (il paziente dovrebbe portare il medicinale rimanente) ➤ Eventi tromboembolici? ➤ Eventi emorragici? ➤ Altri eventi collaterali? <p>Altri eventuali farmaci assunti, compresi prodotti da banco?</p> <p>Analisi del sangue:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Non richiesto monitoraggio livelli di anticoagulazione ○ Annualmente: Hb, funzionalità renale ed epatica ○ Se CICr 30-60 ml/min, età >75 anni, soggetto fragile: funzionalità renale ogni 6 mesi ○ Se CICr 15-30 ml/min: funzionalità renale ogni 3 mesi <p>Se insorge una condizione che può avere un impatto su stato di salute: funzionalità renale e/o epatica</p>	

Raccomandazioni per migliorare la sicurezza del paziente sottoposto a trattamento anticoagulante:

Quelle di seguito riportate sono state predisposte da:
Sociedad Española de Calidad Asistencial – Asociación
Madrilena de Calidad Asistencial – Socieda Valenciana de

Calidad Asistencial – Sociedad Andaluza de Calidad
Asistencial⁸

- **Pianificare e implementare attività educative a favore degli operatori sanitari coinvolti nella gestione dei NAO:**
 - attività di formazione in collaborazione con Società scientifiche e/o Ordini Professionali;
 - creazione ed utilizzo di una banca tecnica e scientifica sulla base della documentazione e dei migliori dati scientifici disponibili.
- **Potenziare la formazione e l'informazione a favore dei pazienti e dei famigliari in tutte le fasi del processo e sempre all'inizio del trattamento:**
 - fornire ai pazienti che iniziano il trattamento con NAO informazioni semplici, chiare e comprensibili, sia orali che scritte;
 - prevedere, se possibile ed opportuna, un'attività educativa e formativa di gruppo, con partecipazione attiva delle Associazioni dei pazienti e di pazienti esperti.
- **Sviluppare, con la partecipazione dei professionisti che si occupano di questo tipo di pazienti, raccomandazioni relative a procedure operative standard (POS) in grado di ridurre la variabilità della pratica clinica:**
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO che dovranno sottoporsi a interventi di chirurgia maggiore;
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO che dovranno sottoporsi a interventi di chirurgia minore (estrazioni dentarie ed altre procedure odontoiatriche);
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO che dovranno sottoporsi a interventi chirurgici d'urgenza;
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO che andranno a sottoporsi a procedure invasive (infiltrazioni, endoscopie, biopsie, arteriografie, ecc);
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO con complicanze di tipo emorragico, compresi i sanguinamenti minori.
- **Rafforzare l'importanza dell'adesione terapeutica (compliance) ai NAO:**
 - stabilire sistemi di alert in caso di mancato ritiro del farmaco dal circuito previsto (farmacia ospedale, farmacia aperta al pubblico per Distribuzione per Conto);
 - intervistare il paziente e contare il numero di unità del farmaco in caso di sospetta non adesione;
 - eseguire un approccio attivo al paziente in caso di mancata presenza ad una visita programmata;
 - effettuare la registrazione iniziale di apertura del contenitore del paziente;
 - includere i promemoria di assunzione del farmaco.
- **Per una gestione sicura dei pazienti in trattamento con NAO, prevedere una check list di indagini cliniche e di laboratorio: all'inizio del trattamento, a 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi.**
- **Migliorare i record della storia sanitaria del paziente in modo da facilitare i possibili cambiamenti clinici e di contesto socio-economici che potrebbero influenzare l'efficacia del trattamento e la sicurezza del paziente.**
- **Utilizzare le potenzialità offerte dai sistemi informativi nella pratica clinica per identificare e monitorare i pazienti trattati con NAO.**
- **Utilizzare il potenziale delle tecnologie dell'informatica per migliorare la comunicazione medico-paziente.**
- **Notificare in modo sistematico le reazioni avverse a questi farmaci.**
- **Stabilire un sistema di monitoraggio basato su indicatori di struttura, processo e risultato, che consenta la valutazione e il miglioramento continuo del processo di cura del paziente con i NAO e di benchmarking tra unità, centri e servizi.**

Riferimenti Bibliografici:

1. Summary of Product Characteristics. Xarelto. EMC. Last updated 06.01.2014. In <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25586/SPC/Xarelto+20mg+film-coated+tablets/> (Accesso Aprile 2014)
2. Summary of Product Characteristics. Pradaxa. EMC. Last updated 28/01/2014. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839/SPC/Pradaxa+150+mg+hard+capsules/> (Accesso Aprile 2014)
3. Summary of Product Characteristics. Eliquis. EMC. Last updated. 01.10.2013. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24988/SPC/Eliquis+2.5+mg+film-coated+tablets/> (Accesso Aprile 2014)
4. Cancian M et al. Nuovi Anticoagulanti orali per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica nella fibrillazione atriale non valvolare. Sintesi di aggiornamento per Medici di Medicina Generale. In http://www.svemg.it/wpcontent/uploads/2013/09/NAO_sintesiIMG.pdf. (Accesso Aprile 2014).
5. Heidbuchel H. et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51. doi: 10.1093/europace/eut083. In <http://europace.oxfordjournals.org/content/15/5/625.long#sec-2>
6. Problemi relativi alla sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) - Reazioni avverse, controindicazioni, interazioni, avvertenze e precauzioni. Infofarma 2014; 2: 1-6. In: http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma_2_2014.pdf
7. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna - Azienda Ospedaliera Università di Parma e Azienda USL di Parma La terapia con i nuovi anticoagulanti orali - Guida pratica per il paziente. Gennaio 2014. In [http://www.fcsa.it/sito2008/bacheca/Ail%205%20Guida%20NAO%20Paziente\(5\).pdf](http://www.fcsa.it/sito2008/bacheca/Ail%205%20Guida%20NAO%20Paziente(5).pdf).
8. <http://www.calidadasistencial.es/images/gestion/biblioteca/414.pdf>