Regione Emilia-Romagna

IL DIRETTORE GENERALE SANITÀ E
POLITICHE SOCIALI
TIZIANO CARRADORI

REGIONE EMILIA-ROMAGNA: GIUNTA
PG.2013. 0193230
del 01/08/2013

CIRCOLARE N. 12

Ai Direttori Generali
Ai Direttori Sanitari
Ai Direttori dei Servizi Farmaceutici ospedalieri e territoriali
Ai Direttori di Dipartimento di cure Primarie
Alle Associazioni di categoria dei Farmacisti convenzionati

Aziende Sanitarie
Istituto Ortopedico Rizzoli
IRST- Meldola
della Regione Emilia-Romagna

L O R O INDIRIZZI E MAIL

OGGETTO: indirizzi clinico-organizzativi per il trattamento della fibrillazione atriale non valvolare con i nuovi farmaci anticoagulanti orali

L'arrivo sul mercato dei nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO) ha reso necessario definire strumenti di governo e di gestione dei percorsi assistenziali per garantire un uso appropriato e sicuro di queste nuove molecole per il trattamento della fibrillazione atriale non valvolare.

A tale fine la Regione si è avvalsa della collaborazione e la disponibilità di numerosi professionisti per la definizione di tutti gli aspetti gestionali, trattati in maniera dettagliata nel documento tecnico allegato alla presente nota: centri e requisiti, organizzazione assistenziale, strumenti tecnico-scientifici, modalità prescrittive, modalità di erogazione dei farmaci.

Si invitano pertanto le SS.LL a darne ampia diffusione a tutti i professionisti interessati.

Distinti saluti.

Tiziano Carradori

Allegati N. 1: Allegato tecnico

Viale Aldo Moro 21
40127 Bologna
tel 051.527.7161/7162
fax 051.527.7056
dgsan@regione.emilia-romagna.it
PEC: dgsan@postacert.regione.emilia-romagna.it

RegioneEmilia-Romagna

Giunta Regionale
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Servizio Politica del farmaco

Dirigente Responsabile Servizio
Luisa Martelli

Servizio Distretti sanitari Servizio assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari

Dirigente Responsabile Servizio
Antonio Brambilla

Servizio Presidi Ospedalieri

Dirigente Responsabile Servizio
Eugenio Di Ruscio

Allegato tecnico

INDIRIZZI CLINICO-ORGANIZZATIVI PER IL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE CON I NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI

La presente Circolare fornisce le indicazioni sui percorsi clinico-organizzativi per il trattamento della fibrillazione atriale non valvolare con i nuovi farmaci anticoagulanti orali.

AZIONI REGIONALI PER LA GESTIONE DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

La Regione Emilia Romagna, in considerazione dell'arrivo sul mercato dei nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO) per la prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare, ha avviato un percorso di valutazione e di riorganizzazione della gestione della terapia anticoagulante orale per ottimizzarne il trattamento nel territorio regionale in base a principi di appropriatezza prescrittiva e di equità di accesso alle cure.

A tal fine, nell'ambito dei lavori della Commissione Regionale del Farmaco, è stato istituito uno specifico gruppo multidisciplinare, per redigere indicazioni finalizzate a:

1. migliorare il trattamento della fibrillazione atriale attraverso un'opera di sensibilizzazione dei medici specialisti e di medicina generale sul rischio tromboembolico di questa patologia e sull'utilizzo di strumenti validati per la sua valutazione;

2. ottimizzare l'uso dei trattamenti anticoagulanti con Anti Vitamina K (AVK) già in atto, attraverso una puntuale ricognizione dei soggetti/Centri che gestiscono tali terapie ed una verifica della qualità media del trattamento. L'obiettivo finale è quello di ridurre la variabilità fra soggetti prescrittori e di raggiungere un valore documentato di Time in Therapeutic Range (TTR) medio per prescrittore almeno del 60%;

3. guidare la scelta dei clinici nella definizione del posto in terapia dei NAO attraverso opportuni strumenti metodologici;

4. identificare percorsi clinici condivisi per la presa in carico e il follow-up dei pazienti in trattamento anticoagulante;

5. Individuare e implementare un sistema Regionale di monitoraggio di tutti i trattamenti anticoagulanti orali, tale da garantire una puntuale e capillare ricognizione della qualità del trattamento sia a livello di centro prescrittore sia di singolo paziente, oltre ad una registrazione degli eventi avversi occorsi durante il trattamento con tali farmaci.

La Documentazione relativa è disponibile nella pagina Web di Saluter dedicata al Prontuario Terapeutico Regionale http://www.saluter.it/documentazione/ptr.

STRUMENTI TECNICO SCIENTIFICI REGIONALI SUI NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI

L'AIFA con determinazione n.496/2013 (GU n.129 del 4-6-2013), ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco *dabigatran* (Pradaxa®110 mg e 150 mg) per la prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare in presenza di specifici fattori di rischio, secondo la seguente classificazione:

- classe A/RRL - PHT,
- prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti (cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi) individuati dalle Regioni e che dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili, il piano terapeutico e la scheda di follow-up secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web.

Con Determinazione reg.le n° 9384 del 30/07/2013 sono stati inclusi nel Prontuario Terapeutico Regionale:

- la nuova indicazione terapeutica del dabigatran;
- il ***"Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei NAO nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare"*** (Doc.PTR n. 182) elaborato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare sui NAO su mandato della Commissione Regionale del Farmaco;
- il Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione del dabigatran nella fibrillazione atriale non valvolare (Doc.PTR n. 183).

MODALITÀ PRESCRITTIVE DEI NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI

Secondo quanto previsto dall'art.2 della Determinazione AIFA n. 496/2013, la prescrizione a carico SSN del dabigatran dovrà essere effettuata da parte di centri specificatamente individuati dalla Regione.

A tale proposito la Regione Emilia Romagna, in collaborazione con il Gruppo di Lavoro sui NAO ha definito **specifici requisiti clinico-organizzativi** che i singoli centri autorizzati alla prescrizione dei NAO dovranno avere:

- disporre di personale medico con dimostrata esperienza nella gestione diretta dei pazienti in trattamento con antitrombotici (AVK);
- garantire una continuità della presenza del personale medico esperto in trattamenti anticoagulanti;
- garantire adeguati percorsi di follow-up periodico per i pazienti;
- garantire la gestione clinica di eventi avversi o diagnostiche invasive, procedure chirurgiche anche in regime di urgenza;
- dimostrare di possedere adeguata qualità clinica nella gestione della terapia con anticoagulanti orali anti-vitamina k (AVK), fornendo un valore di Time in Therapeutic Range del Centro (cTTR) non inferiore al 60%;
- garantire la redazione del piano terapeutico AIFA (informatizzato) ed il piano terapeutico regionale (cartaceo);
- garantire la registrazione degli indicatori di follow-up indicati nel Documento di indirizzo regionale.

L'elenco dei Centri è stato comunicato ad AIFA con nota regionale prot. PG/2013/191963.

Tali Centri sono gli unici abilitati alla prescrizione dei NAO, mentre gli Specialisti cardiologi, internisti, neurologi, geriatri, ematologi che operano al di fuori di tali Centri, qualora ritengano necessaria la terapia con NAO, dovranno avvalersi dei Centri autorizzati.

I Centri autorizzati dalla Regione Emilia-Romagna alla prescrizione dei NAO dovranno attenersi ed operare secondo quanto previsto dal ***"Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei NAO nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare"*** (Doc. PTR n.182 - Allegato 2).

Si precisa inoltre che, ai fini dell'applicazione e del monitoraggio delle raccomandazioni contenute nel Doc. PTR n. 182, la prescrizione dei NAO dovrà avvenire tramite uno specifico Piano Terapeutico Regionale -PT RER- (Doc. PTR n.183 - Allegato 3), che contiene elementi aggiuntivi rispetto a quelli contenuti nel Piano Terapeutico AIFA (informatizzato).

Pertanto in questa fase iniziale sarà necessario compilare sia la modulistica informatizzata prevista dal sistema di monitoraggio AIFA (scheda raccolta dati di arruolamento, Piano Terapeutico AIFA, scheda di follow-up), sia il PT RER cartaceo, in attesa della definizione di una piattaforma regionale che integri i due sistemi.

Il MMG prescriverà il farmaco su ricetta del SSN, sulla base del Piano Terapeutico regionale rilasciato da un centro autorizzato, per il ritiro in distribuzione per conto.

MODALITÀ DI EROGAZIONE DEI NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI

L'AIFA ha inserito il dabigatran nel PHT (Prontuario della distribuzione diretta), pertanto la Regione Emilia Romagna, in data 8 luglio, ha provveduto ad integrare l'accordo con le Associazioni di categoria dei Farmacisti convenzionati sull'attività di distribuzione per conto di cui alla lettera a), art. 8 della Legge 405/2001 prevedendo che le tutte le confezioni di dabigatran concedibili dal SSN siano distribuite da parte delle Farmacie convenzionate secondo le modalità ed entro i limiti stabiliti dal vigente Accordo regionale sulla DPC (Allegato 4). L'accordo è stato trasmesso alle Aziende sanitarie della regione e alle Associazioni di categoria dei farmacisti convenzionati con nota reg.le prot. PG/2013/187421 del 25/7/2013. L'erogazione dei NAO avverrà attraverso la distribuzione per conto presentando alle farmacie al pubblico la ricetta del SSN compilata dal MMG o da uno Specialista SSN autorizzato ed il Piano Terapeutico.

Si precisa che, come previsto dall'Accordo regionale, le Farmacie convenzionate si faranno carico della verifica delle condizioni prescrittive previste dai Documenti PTR n. 182 e 183, della validità e della raccolta del Piano Terapeutico Regionale rilasciato dai centri autorizzati dalla Regione Emilia-Romagna.

I Servizi Farmaceutici aziendali si renderanno disponibili a supportare le Farmacie convenzionate nella verifica delle condizioni di cui al punto precedente e ad erogare il farmaco in fase di dimissione, per garantire la continuità terapeutica.

Luisa Martelli

Antonio Brambilla

Eugenio Di Ruscio

RegioneEmilia-Romagna

Allegato 1

Az. Sanitaria	Centri regionali per la prescrizione dei nuovi farmaci anticoagulanti orali	
Ausl Piacenza	Ospedale di Piacenza	Centro Emostasi e Trombosi Medicina ERI
	Ospedale di Piacenza	U.O. Cardiologia Piacenza (Sedi PC e Fiorenzuola) U.O. Riabilitazione Cardiologica CSG
	Ospedali di Piacenza, Fiorenzuola, Castel San Giovanni, Bobbio	Laboratorio Analisi O. Piacenza Ambulatorio TAO Ospedale di Bobbio
Ausl Parma	Distretto di Fidenza S.Secondo	Centro terapia anticoagulante di Fidenza/Borgotaro
		U.O. di Cardiologia
		U.O. di Medicina
	Ospedale Borgotaro	U.O. di Medicina
	Distretto di Parma	Centro terapia anticoagulante di Colorno
Aosp Parma	Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma	Centro emostasi e trombosi c/o U.O.C. Med Interna ad indirizzo angiologico e coagulativo – Dott. R. Quintavalle
		U.O. Cardiologia – Dott. D. Ardissino
Ausl Reggio Emilia	Castelnovo Monti	Laboratorio di Castelnovo Monti
	Scandiano	Medicina - Unità Internistica Multidisciplinare
	Scandiano Montecchio	Cardiologia - Unità Internistica Multidisciplinare
	Ospedale di Correggio	U.O. Cardiologia Area Nord
	Ospedale di Guastalla	U.O. Cardiologia
Aosp Reggio Emilia	Arcispedale S. Maria Nuova	S.C. Medicina 1
	Arcispedale S. Maria Nuova	S.S.D. Angiologia
	Arcispedale S. Maria Nuova	S.C. Cardiologia
	Arcispedale S. Maria Nuova	S.C. Cardiologia Interventistica
Aosp Modena	Policlinico di Modena	Struttura semplice malattie della coagulazione - Dr. M. Marietta
Ausl Modena	Ospedale di Carpi	Centro terapie anticoagulanti
	Ospedale di Mirandola	Centro terapie anticoagulanti
	Ospedale di Baggiovara	Centro terapie anticoagulanti
	Ospedale di Sassuolo	Centro terapie anticoagulanti
	Ospedale di Vignola	Centro terapie anticoagulanti
	Ospedale di Pavullo	Centro terapie anticoagulanti
	Ospedale di Castelfranco	Centro terapie anticoagulanti
Ausl Bologna	Ospedale Maggiore	U.O. Cardiologia
	Ospedale Bellaria	U.O. Cardiologia
	Ospedale Bentivoglio	U.O. Cardiologia
	Ospedale Loiano	U.O. Medicina Interna
	Ospedale Porretta/Vergato	U.O. Medicina Interna
	Ospedale Bazzano	U.O. Medicina Interna
	Ospedale San Giovanni in Persiceto	U.O. Medicina Interna
	Ospedale Budrio	U.O. Medicina Interna
Asop Bologna	Policlinico Sant'Orsola Malpighi	Angiologia e Malattie della coagulazione - Palareti
		U.O. Cardiologia - Branzi
Ausl Ferrara	Ospedale Cento	U.O. Cardiologia
	Ospedale del Delta	U.O. Cardiologia
	Ospedale Argenta	U.O. Medicina Interna
Aosp Ferrara	Arcispedale S. Anna	Fisiopatologia della coagulazione – U.O. Ematologia
		Dipartimento medico - Dott. M. Gallerani
		Dipartimento di Emergenza – U.O. Cardiologia Dott. G. Guardigli
		Dipartimento di neuroscienze – Dott.ssa M.R. Tola
Ausl Imola	Ospedale Imola	U.O. Cardiologia
		Dipartimento Medico – Ambulatorio Angiologico
Ausl Ravenna	Ospedale Ravenna	U.O. Cardiologia
		U.O. Neurologia
	Ospedale Lugo	U.O. Cardiologia
		U.O. Medicina Interna
	Ospedale Faenza	U.O. Angiologia
		U.O. Cardiologia
Ausl Forlì	Ospedale di Forlì	U.O. Cardiologia – Dott. M. Galvani
Ausl Rimini	Ospedale Rimini	U.O. Cardiologia
		Centro emostasi e trombosi
	Ospedale Riccione	U.O. Cardiologia
		Centro emostasi e trombosi
Ausl Cesena	Cesena – Ospedale Bufalini	U.O. Cardiologia

Allegato 2

Regione Emilia-Romagna

Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare
della Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Regione Emilia-Romagna

Gruppo di lavoro multidisciplinare

S. Bianchi Farmacista AOU Ferrara
G. Centenaro Medico di Medicina Generale AUSL Piacenza
G. Di Pasquale Cardiologo AUSL Bologna
G. Ermini Medico di Medicina Generale AUSL Bologna
D. Imberti Internista AUSL Piacenza
I. Iori Internista AOSP Reggio Emilia
A. Lazzari Medico di Medicina Generale AUSL Rimini
R. Manfredini Internista AOU Ferrara
N. Magrini Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale RER
A. M. Marata Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale RER
M. Marietta Esperto della coagulazione AOU Modena
L. Martelli Servizio politica del farmaco RER
C. Manotti Dirigente medico AOU Parma
P. Manotti Cure primarie AUSL Reggio Emilia
A. Navazio Cardiologo AUSL Reggio Emilia
M. Ongari Cardiologo AUSL Bologna
L. Orselli Cardiologo specialista ambulatoriale USL Bologna
G. Piovaccari Cardiologo AUSL Rimini
G. Re Internista AUSL Ravenna
G. Palareti Esperto della coagulazione AOU Bologna
G. Poletti Laboratorista Area Vasta Romagna
G. Stagni Direttore Sanitario AUSL Forlì
E. Tiraferri Esperto della coagulazione AUSL Rimini
M. Trapanese Servizio politica del farmaco RER
S. Urbinati Cardiologo AUSL Bologna

© Regione Emilia-Romagna 2013
Tutti i diritti riservati.
La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'area Valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale della RER in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare Documento di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare
Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, luglio 2013

Obiettivo del documento

L'Assessorato alla Sanità della Regione Emilia-Romagna, tramite la Commissione Regionale del Farmaco, alla luce dell'immissione sul mercato dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), ha deciso di avviare una valutazione ed una riorganizzazione della gestione della terapia anticoagulante orale in Emilia-Romagna.

L'intento di questa valutazione è quello di ottimizzare il trattamento con farmaci anticoagulanti nel territorio regionale, in base a principi di appropriatezza prescrittiva e di equità di accesso alle cure.

A questo scopo l'Assessorato alla Sanità ha dato mandato ad un gruppo di lavoro multidisciplinare di stendere un documento che possa fornire indicazioni per:

1. migliorare il trattamento della fibrillazione atriale attraverso un'opera di sensibilizzazione dei medici specialisti e di medicina generale sul rischio tromboembolico di questa patologia e sull'utilizzo di strumenti validati per la sua valutazione;
2. ottimizzare l'uso dei trattamenti anticoagulanti con Anti Vitamina K (AVK) già in atto, attraverso una puntuale ricognizione dei soggetti/Centri che gestiscono tali terapie ed una verifica della qualità media del trattamento. L'obiettivo finale è quello di ridurre la variabilità fra soggetti prescrittori e di raggiungere un valore documentato di Time in Therapeutic Range (TTR) medio per prescrittore almeno del 60%;
3. fornire strumenti metodologici utili per guidare la scelta dei clinici nella definizione del posto in terapia dei Nuovi Anticoagulanti Orali;
4. identificare percorsi clinici condivisi per la presa in carico e il follow-up dei pazienti in trattamento anticoagulante;
5. Individuare e implementare un sistema Regionale di monitoraggio di tutti i trattamenti anticoagulanti orali, tale da garantire una puntuale e capillare ricognizione della qualità del trattamento sia a livello di centro prescrittore sia di singolo paziente, oltre ad una registrazione degli eventi avversi occorsi durante il trattamento con tali farmaci.

INTRODUZIONE

La Fibrillazione Atriale (FA) è la forma di aritmia cardiaca più frequente; nell'85-90% dei casi si presenta come Fibrillazione Atriale Non Valvolare, mentre solo in una piccola quota di pazienti la FA è collegata ad una malattia valvolare reumatica (prevalentemente stenosi mitralica). E' da ricordare a questo proposito che tutti gli studi relativi ai Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) hanno preso in considerazione solo soggetti con FA NON valvolare, cioè nei quali un'eventuale valvulopatia non era clinicamente rilevante.

Epidemiologia della FA

Stime recenti sulla popolazione italiana indicano una prevalenza fra l'1% e il 2% di soggetti con FA, ed una incidenza di circa 3 casi per 1000 anni/persona di nuovi casi di FA [*Bollettino Informativo del sistema epidemiologico regionale del Veneto, dicembre 2009*]. Questo significa, riferito alla popolazione residente in Emilia-Romagna nel 2011, una prevalenza di circa 60.000 pazienti con FA non valvolare con un'incidenza di circa 1-3.000 nuovi casi all'anno. Quest'ultimo dato è però notevolmente difforme da quello riscontrato dai flussi informativi della RER, che indica circa 4.500 nuovi casi di FA all'anno.

Va inoltre ricordato che la prevalenza stimata della FA aumenta con l'età, arrivando intorno all'8% nei soggetti con più di 80 anni. L'età media dei pazienti con FA è intorno ai 77 anni [*Di Pasquale G et al. 2012*], e circa il 70% dei pazienti è compreso fra i 65 e gli 85 anni. Questi dati sono di grande importanza pratica, in quanto sottolineano come la FA sia una patologia che interessa prevalentemente la popolazione anziana, che come si sa tende progressivamente ad aumentare, e riveste quindi un rilevante peso un termini di salute pubblica.

La complicanza più temibile della FA è l'ictus ischemico di natura cardioembolica: la FA aumenta il rischio di ictus ischemico di circa 5 volte, e gli ictus nei pazienti con FA sono gravati da una maggiore morbidità e mortalità rispetto alle altre tipologie di ictus.

Per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA vengono utilizzati nella pratica clinica corrente farmaci antiaggreganti o anticoagulanti orali anti-vitamina-k (AVK).

La terapia antiaggregante conferisce una protezione limitata e decisamente inferiore agli AVK: una recente metanalisi ha dimostrato che, paragonati al placebo, gli AVK a dosi aggiustate riducono il rischio di ictus del 64% mentre gli antiaggreganti del 22% [*Hart RG et al. 2007*]. Inoltre in alcuni recenti studi il trattamento con antiaggreganti non si è rivelato efficace nel ridurre il rischio di ictus nemmeno in pazienti a basso rischio embolico [*Gorin L. et al. 2010*]. Non vi è quindi dubbio che al momento lo standard di cura per la prevenzione dell'ictus sia rappresentato dagli AVK.

Quesito 1

Quali fra i pazienti in FA non valvolare richiedono una terapia anticoagulante?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro (GdL) raccomanda che la decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) avvenga solo dopo una accurata valutazione del rischio tromboembolico e del rischio emorragico individuale.

Il GdL ritiene che gli score $CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc possono rappresentare un valido supporto per la definizione del rischio trombo embolico e lo score HAS-BLED per quello emorragico.

Per i pazienti con $CHADS_2 = 0$ e 1 il GdL raccomanda di applicare lo score CHA_2DS_2 VASc per identificare quelli a basso rischio per i quali la terapia anticoagulante può essere evitata.

Il GdL suggerisce di adottare come cut-off per la decisione di iniziare un trattamento anticoagulante un punteggio di $CHADS_2 \geq 1$ o di CHA_2DS_2-VASc ≥ 2.
Per i pazienti con CHA_2DS_2-VASc =1 la decisione di iniziare una eventuale terapia anticoagulante può essere considerata caso per caso.

Il GdL ritiene che lo score HAS-BLED (peraltro pienamente applicabile solo nei pazienti già in trattamento con AVK) possa essere d'aiuto nella valutazione del rischio emorragico.

INDICATORI
Sarà eseguito un semplice monitoraggio descrittivo delle raccomandazioni senza individuare veri e propri indicatori

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La FA è associata a un aumento di rischio di ictus ischemico di circa 5 volte ed è responsabile del 15% circa di tutti gli ictus e del 30-% degli ictus per le persone ultraottantenni. Tale complicanza si verifica in proporzione diverse nei diversi sottogruppi sulla base di una serie di fattori di rischio.

Valutazione del rischio embolico individuale

Tali fattori di rischio sono stati analizzati sistematicamente e utilizzati per formulare lo score $CHADS_2$ allo scopo di aiutare i medici a definire il rischio embolico del singolo paziente.

Successivamente allo score $CHADS_2$ è stato sviluppato e validato un altro score per la stratificazione del rischio tromboembolico dei pazienti in FA, lo score CHA_2DS_2-VASc. Questo score è stato sviluppato con l'obiettivo di definire meglio il rischio embolico in pazienti con punteggi $CHADS_2$ di 0 e 1, che costituiscono circa la metà dei soggetti in FA. Un ampio studio danese di popolazione

$CHADS_2$ punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio	
Pregresso ictus/TIA	2
Ipertensione arteriosa	1
Età ≥75 anni	1
Scompenso cardiaco recente	1
Diabete	1
nessuno dei precedenti	0

Punteggio $CHADS_2$ totale	Rischio di eventi cardioembolici per i diversi punteggi % paz. per anno (IC)
0	1.9 (1.2-3.0)
1	2.8 (2.0-3.8)
2	4.0 (3.1-5.1)
3	5.9 (4.6-7.3)
4	8.5 (6.3-11.1)
5	12.5 (8.2-17.5)
6	18.2 (10.5-27.4)

Tabella 1 Score $CHADS_2$ per la valutazione del rischio trombo embolico individuale e rispettive percentuali di rischio per ogni punteggio espressi come % paz per anno.
(Gage BF et al JAMA. 2001;285:2864-2870)

ha dimostrato che il 39% dei pazienti con $CHADS_2$ score = 0 manteneva uno valore di 0 anche con lo score CHA_2DS_2-VASc, mentre il 39% aveva un CHA_2DS_2-VASc score di 1 e il 22% di 2, che sono indicativi di rischi embolici decisamente più elevati (*Olesen JB et al. 2011*). Questi dati sono stati confermati da un recente lavoro che ha dimostrato l'utilità dello score CHA_2DS_2-VASc per identificare i soggetti a rischio embolico particolarmente basso, e che quindi possono evitare la terapia anticoagulante (*Coppens M et al. 2013*). Riportiamo qui di seguito (Tabelle 1 e 2) entrambi gli score $CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc ed il rischio assoluto di eventi trombo-embolici corrispondenti ai singoli punteggi.

CHA_2DS_2-VASc punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio	
Pregresso ictus/TIA	2
Età ≥75 anni	2
Età 65-74 anni	1
Sesso femminile	1
Scompenso cardiaco recente	1
Ipertensione arteriosa	1
Diabete	1
Vasculopatia	1
Nessuno dei precedenti	0

Punteggio CHA_2DS_2-VASc totale	Rischio di eventi cardioembolici per i diversi punteggi % paz. per anno (IC)
0	0.78 (0.58 - 1.04)
1	2.01 (1.70 - 2.36)
2	3.71 (3.36 - 4.09)
3	5.92 (5.53 - 6.34)
4	9.27 (8.71 - 9.86)
5	15.26 (14.35 - 16.24)
6	19.74 (18.21 - 21.41)
7	21.50 (18.75 - 24.64)
8	22.38 (16.29 - 30.76)
9	23.64 (10.62 - 52.61)

Tabella 2 Score CHA_2DS_2-VASc per la valutazione del rischio trombo embolico individuale e rispettive percentuali di rischio per ogni punteggio espressi come % paz per anno.
(Lip Y et al. Chest 201O; 2010;137;263-272, Olesen JB et al. BMJ 2011;342:d124)

Valutazione del rischio emorragico individuale.

Tutte le terapie anticoagulanti, benché efficaci nel ridurre il rischio embolico, sono gravate da un rischio non trascurabile di emorragie maggiori e di emorragie intracraniche che a seconda degli studi e dei farmaci analizzati, vanno rispettivamente dall'1.3% al 3.6% per anno e dallo 0.2% allo 0.5% per anno. Analogamente a quanto è stato fatto sul versante trombo embolico, sono stati sviluppati score per la stratificazione del rischio emorragico dei pazienti in terapia con AVK. Uno di questi score (HAS-BLED) è riportato nella Tabella 3 con il rischio di emorragie maggiori corrispondenti ai singoli punteggi.

Bilancio fra rischio tromboembolico e rischio emorragico.

Le LG dell' American College of Chest Physicians (*You JJ et al. 2012*) utilizzano lo score $CHADS_2$ per la stratificazione del rischio trombembolico, ed indicano come cut-off per il trattamento anticoagulante un punteggio di $CHADS_2 \geq 1$. Le LG dell'European Society of Cardiology (*Camm AJ et al. 2012)* usano lo score CHA_2DS_2-VASc per individuare i pazienti da trattare con farmaci anticoagulanti, e in particolare indicano come cut-off per il trattamento un punteggio di CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 .

Infine, le LG della Canadian Cardiovascular Society (*Skanes AC et al. 2012)* comandano la terapia anticoagulante orale per tutti i pazienti con $CHADS_2 \geq 2$ e per la

HAS-BLED punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio	
Pregresso ictus/TIA	1
Età ≥ 65 anni	1
Storia di emorragia o tendenza emorragica	1
Ipertensione arteriosa	1
Farmaci interferenti con emostasi	1
Alcool	1
INR instabile	1
Ridotta funzionalità epatica o renale (1 punto ciascuna)	1
Nessuno dei precedenti	0

Punteggio HAS-BLED totale	Rischio di emorragie maggiori per i diversi punteggi % paz./anno
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.50
6	…
7	…
8	…
9	…

Tabella 3 Score HAS-BLED per la valutazione del rischio emorragico individuale e rispettive percentuali di rischio di emorragie maggiori per ogni punteggio espressi come % di paz. per anno. *(Pisters R et al.2010)*

maggior parte di quelli con $CHADS_2$ =1, e suggeriscono di ridefinire il rischio embolico dei pazienti con $CHADS_2$ =0 utilizzando i criteri dello score CHA_2DS_2-VASc. La valutazione del rischio tromboembolico dei pazienti inclusi nei trial dei NAO è stata fatta utilizzando lo score $CHADS_2$, al quale occorre quindi fare riferimento per la trasferibilità dei risultati.

La decisione di scoagulare o meno un paziente (e con quale farmaco), risulta da un bilancio fra rischio tromboembolico e rischio emorragico

Il clinico deve però essere consapevole che l'utilizzo di questi score è solo parzialmente di aiuto nel processo decisionale in quanto:

- i fattori di rischio embolico sono in buona parte sovrapponibili a quelli di rischio emorragico, e quindi al crescere degli score del rischio embolico corrisponde nella maggior parte dei casi un aumento anche di quello del rischio emorragico.
- le Linee Guida indicano con sufficiente chiarezza quali livelli di rischio embolico siano così elevati da meritare una terapia anticoagulante, e per contro quali siano così bassi da non richiederla; non vi è invece nessuna indicazione sui valori di rischio emorragico da ritenersi così elevato da controindicarla in modo assoluto.
- lo score HAS-BLED ha il limite di non differenziare i precedenti eventi emorragici né per sede né per gravità né per eventuale presenza di fattori favorenti. E' infatti evidente che il peso clinico di una pregressa emorragia endocranica senza cause evidenti è ben diverso da quello di una emorragia gastrica legata all'uso di FANS. Inoltre va sottolineato che il periodo di osservazione (un anno) è limitato, così come il numero di eventi emorragici registrati (53 casi\evento). Infatti il livello rischio per HAS-BLED $\geq$ 6 non è definito per la mancanza di eventi (vedi Tabella 3).
- tutti gli score proposti non considerano altre variabili, meno codificate, ma non per questo trascurabili, come la possibilità del paziente e dei suoi caregivers di aderire ad una qualunque terapia anticoagulante, il rischio di traumatismi (anche se apparentemente ridimensionato da alcuni recenti lavori), il contesto socio-sanitario in cui il paziente si viene a trovare.

Nella pratica clinica quotidiana, quindi, gli score di rischio embolico [$CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc] e quello di rischio emorragico [HAS-BLED] hanno inevitabilmente un diverso peso. Il PT AIFA in realtà concede ai NAO a carico del SSN solo in presenza di uno score HAS-bled >3 affermando che in tale caso la terapia con NAO è più appropriata e con il miglior rapporto costo/beneficio.

Indicatori di monitoraggio

Il gruppo di lavoro, ha ritenuto di non individuare uno specifico indicatore per monitorare questa raccomandazione, ma di limitarsi ad semplice monitoraggio descrittivo della raccomandazione stessa.

Un primo esempio di scenario clinico

Uomo di 76 anni con FA ed ipertensione arteriosa come unico fattore di rischio; il suo rischio embolico annuo è stimabile di poco < 6% [CHA_2DS_2-VASc score=3] e quindi secondo le Linee Guida è meritevole di terapia anticoagulante. Il suo rischio emorragico è stimabile di poco < 2% [HAS-BLED score=2], e quindi il bilancio appare favorevole alla terapia anticoagulante.

Se questo paziente avesse una storia di ulcera gastrica il suo rischio emorragico salirebbe quasi al 4%, ed il beneficio di una terapia anticoagulante diventerebbe meno chiaro, fino a scomparire. Se si aggiungesse un altro fattore di rischio emorragico che porterebbe il suo rischio di emorragia maggiore a più dell'8% annuo il bilancio diventerebbe assolutamente sfavorevole.

Un secondo esempio di scenario clinico

Donna di 76 anni con FA, ipertesa e con un pregresso ictus. Il suo rischio embolico è elevato [15% annuo, CHA_2DS_2-VASc score=5], ed ancora più alto se si considera che, a parità di punteggio, il rischio embolico dei soggetti con un pregresso evento ischemico cerebrale è decisamente più alto di quelli che non l'hanno avuto [*Olesen JB et al. BMJ 2011;342:d124].* In questa paziente il rischio emorragico è decisamente inferiore a quello embolico e cioè quasi 4%, [HAS-BLED score=3] ed anche in presenza di un ulteriore fattore di rischio emorragico il bilancio complessivo sarebbe favorevole all'uso degli anticoagulanti.

In sintesi,

il GdL intende sottolineare che:

- ogni terapia anticoagulante, sia con i NAO sia con gli AVK, non è scevra da rischi; va quindi intrapresa dopo una valutazione attenta ed individualizzata del rapporto rischio/beneficio in quanto una quota di pazienti a basso rischio potrebbe avere benefici minimi o dubbi.
- lo score HAS-BLED può essere di aiuto nel processo decisionale in merito alla terapia anticoagulante, ma il ruolo clinico maggiore è svolto dagli score di rischio embolico.
- nei casi in cui il rapporto rischio-beneficio non è evidente, il clinico deve anche considerare il diverso peso da attribuire alle une e alle altre complicanze più probabili nel singolo caso clinico. Ad es., un ictus emorragico ha di norma conseguenze cliniche più gravi di uno ischemico, contrario avviene per un'emorragia maggiore gastrointestinale.

I farmaci anti-vitamina K (AVK)

Gli AVK, in uso da oltre 50 anni, sono probabilmente tra i farmaci più studiati in uso nella pratica clinica e rappresentano come detto lo standard di cura nella FA cronica per la loro elevata efficacia nel ridurre il rischio di ictus embolico.

Nello stesso tempo l'uso di questi farmaci presenta diversi problemi gestionali, il che probabilmente ha contribuito ad una loro diffusione sub-ottimale: recenti dati epidemiologici Italiani, in linea con quelli della letteratura internazionale, evidenziano come solo un terzo circa dei pazienti con FA che in base alle Linee Guida correnti richiederebbero trattamento con AVK, ricevono effettivamente questa terapia (*Mazzaglia G et al. 2010)*. Una prima problematica degli AVK è lo stretto indice terapeutico, per cui questi farmaci richiedono un regolare monitoraggio della coagulazione ed una attenta gestione dei dosaggi e delle interazioni (farmaci e abitudini alimentari), il che può comportare disagi ed oggettive difficoltà di accesso a tale terapia per alcune categorie di pazienti.

Condizione indispensabile per ottenere i migliori risultati dalla terapia anticoagulante con AVK è una buona gestione della stessa; più elevata è la percentuale del tempo in cui il paziente è in range terapeutico (INR tra 2 e 3), maggiori saranno le probabilità di successo del trattamento.

Si considera che il miglior indice della qualità del trattamento anticoagulante sia il **T**ime in **T**herapeutic **R**ange (TTR), calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura (*Rosendaal FR et al.1993)*. Recenti studi hanno dimostrato che l'efficacia clinica degli AVK per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA è ottimale per valori di TTR >70% e accettabile per valori di TTR fra 61 e 70% (*Gallagher AM et al. 2011*). Inoltre i pazienti con TTR <60% hanno una maggiore mortalità annuale (4.2% versus 1.7%), più emorragie maggiori (3.9% versus 1.6%) e più ictus ed embolie periferiche (2.1% versus 1.1%) rispetto a quelli TTR >70% (*White HD et al. 2007)*. Infine, studi retrospettivi hanno dimostrato che un miglioramento del 7% del TTR riduce in modo significativo le emorragie maggiori e tale riduzione è quantizzabile in un evento in meno ogni 100 anni-paziente (*Wan Y et al. 2008)*.

Per facilitare il confronto di questi dati con la nostra realtà regionale segnaliamo che un rilevamento effettuato nella Regione Emilia-Romagna su 13 Centri aderenti alla Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) ha mostrato un TTR medio del 69%.

Il monitoraggio della terapia può però offrire anche alcuni vantaggi in termini di personalizzazione della terapia. Infatti, pur nella necessità di garantire il mantenimento del range terapeutico ottimale indicato dalla letteratura (INR fra 2 e 3 per i pazienti con FA), è pratica clinica comune cercare di mantenersi più vicini al limite superiore per quei pazienti che si giudicano a rischio embolico più elevato e a basso rischio emorragico, e a quello inferiore per i pazienti fragili e con un rischio emorragico alto. A conferma della ragionevolezza di questo comportamento, pur in assenza di evidenze conclusive di letteratura, un recente studio di Pengo ha confrontato in un piccolo campione di pazienti >75 anni con FA un trattamento con AVK a intensità standard (INR target 2.5, range 2-3) con uno a intensità ridotta (INR target 1.8, range 1.5-2.0), dimostrando uguale sicurezza ed efficacia dei due trattamenti, ma con trend verso meno emorragie e con una riduzione significativa nella frequenza dei controlli INR a favore del gruppo a bassa intensità [*Pengo V et al. 2010)* Un secondo problema della terapia con AVK è il rischio emorragico, specie di emorragie intracraniche (EIC). Studi datati, ma riferiti alla popolazione italiana in terapia con AVK seguita da Centri specializzati, riportano un' incidenza di emorragie maggiori dell'-1.1 per 100 anni-paziente, di emorragie fatali dello 0.25 per 100 anni-paziente e di EIC dello 0.44 per 100 anni-paziente [*Palareti G et al. 1996)*. Va segnalato che in questo studio la qualità del controllo della terapia anticoagulante era eccellente (TTR medio=68%), che i pazienti con FA costituivano meno del 20% della popolazione studiata, e che l'età media dei pazienti era di 64 anni per gli uomini e 61 per le donne, inferiore quindi a quella dei pazienti attualmente in terapia con AVK per FA.

Le complicanze emorragiche sono particolarmente temute nei soggetti anziani. Dati recentemente pubblicati dalla FCSA sulla qualità terapeutica della TAO nei pazienti ultraottantenni seguiti da Centri specialistici hanno mostrato una elevata efficacia e sicurezza del trattamento con warfarin. In particolare i 4.093 pazienti studiati avevano una età media 84 anni (range 80-102), nel 73% dei casi erano in terapia con AVK per FA ed il loro TTR medio era 62%; nel periodo valutato corrispondente a 9.603 pazienti/anno l'incidenza di emorragie maggiori è stata dell'1.87 per 100 anni-paziente, e quella di emorragie intracraniche dello 0.55 per 100 anni-paziente (*Poli D et al. 2011).*

Quando si considerano le complicanze emorragiche della terapia con AVK va però ricordato che esiste la possibilità di antagonizzare l'effetto anticoagulante dei farmaci in modo rapido e sicuro, ben codificato da diverse Linee Guida internazionali.

In sintesi,

I **farmaci anti-vitamina K** (AVK) hanno dimostrato una elevata efficacia in numerosi studi clinici; il loro uso che dura ormai da mezzo secolo ha consentito di acquisire una buona esperienza per quanto riguarda sia la tollerabilità sia le criticità del loro uso nella pratica clinica.

Le principali criticità che li caratterizzano sono:

- La variabilità individuale nella risposta per effetto della variabilità dei livelli plasmatici di vitamina K, delle di interazioni farmacologiche, delle patologie concomitanti e della compliance del paziente;
- La necessità di continui aggiustamenti posologici da parte di personale competente e di un monitoraggio dei valori di INR
- Il rischio emorragico non trascurabile, specie di emorragia intracranica

I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

La ricerca farmacologica si è proposta di ovviare agli inconvenienti degli AVK cercando di sviluppare farmaci orali con caratteristiche di sicurezza almeno sovrapponibili e con un meccanismo d'azione che ne renda più semplice la gestione del dosaggio e ne riduca le interazioni farmacologiche

Al momento attuale sono registrati o in via di registrazione alcuni nuovi anticoagulanti orali (NAO) utilizzabili per la prevenzione dell'ictus ischemico in corso di FA che agiscono come inibitori diretti del fattore II (Dabigatran) o del fattore X (Rivaroxaban e Apixaban). Per una analisi più dettagliata delle loro caratteristiche farmacologiche rimandiamo al Pacchetto Informativo sui farmaci n. ; in generale si può affermare che tutti i NAO hanno in comune la caratteristica di essere inibitori diretti di fattori coinvolti nella via comune della coagulazione, di avere una emivita relativamente breve (fra 8 e 15 ore) ed un rapido assorbimento (C_{max} 2-4 ore).

Trials clinici randomizzati di ampie dimensioni e di buona qualità metodologica (come validità interna), oltre a varie metanalisi [*Adam SS et al. Ann Intern Med 2012* ; *Dentali F et al. Accessed on line at: www.Circulation on 2012 November 7)* ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza in studi della durata media di 2 anni, dei rispetto al warfarin, candidandoli a diventare un trattamento vantaggioso per una quota di pazienti con FA non valvolare.

Le caratteristiche e i risultati degli studi dei 3 farmaci che per primi giungeranno sul mercato nei prossimi mesi saranno illustrati di seguito in dettaglio.

DABIGATRAN

Il Dabigatran è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus ischemici nei pazienti con FA nello studio RE-LY (*Connolly SJ et al. 2009)*.

Studio RE-LY: materiali e metodi

Lo studio, in aperto (18.113 pz.), ha confrontato due dosaggi di dabigatran, 110 mg x 2 (6.015 pz) e 150 mg x 2 (6.076 pz.) con warfarin alla dose necessaria per mantenere INR fra 2 e 3 (6.022 pz.). I criteri di reclutamento prevedevano che alla FA non valvolare fosse associato almeno 1 dei seguenti fattore di rischio: anamnesi di stroke o di TIA; FE < 40% o segni clinici di scompenso cardiaco in classe NYHA II, III o IV documentati entro i 6 mesi precedenti

l'arruolamento, età > 75 anni o fra 65 e 75 anni associata a diabete, ipertensione arteriosa o coronaropatia; tali caratteristiche

corrispondono sostanzialmente ad un punteggio dello score $CHADS_2$ di almeno 1. In particolare, il punteggio $CHADS_2$ per i due dosaggi di dabigatran e per il gruppo che assumeva warfarin era di 0-1 nel 31-32%, 2 nel 35-37%, $\geq$3 nel 32-33% dei casi.

L'età media era di 71 anni, ed il 50% dei pazienti aveva in precedenza già assunto Warfarin.

L'outcome primario di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke (ischemico o emorragico) + embolie sistemiche. L'outcome primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori. Gli esiti erano valutati dopo 2 anni di follow up.

Studio RE-LY: Risultati

Il dabigatran al dosaggio di 110 mg x 2 si è dimostrato non inferiore al Warfarin (in range di INR nel 64% del tempo) sull'esito primario (stroke + embolie sistemiche), non ha invece mostrato vantaggi rispetto al warfarin rispetto ai casi di stroke, alla mortalità CV a alla mortalità totale. Per quanto riguarda gli eventi avversi sono risultate statisticamente minori le emorragie totali, quelle maggiori, quelle minori e le emorragie intracraniche.

Il dabigatran al dosaggio di 150 mg x 2 si è dimostrato superiore al Warfarin (in range di INR nel 64% del tempo) sull'esito primario, sui casi di stroke e sulla mortalità CV. Per quanto riguarda gli eventi avversi sono risultate statisticamente meno frequenti le emorragie intracraniche, il totale delle emorragie e quelle minori; non si è osservata alcuna differenza per quanto riguarda le emorragie maggiori. Le emorragie gastrointestinali sono invece risultate più frequenti rispetto al warfarin.

RIVAROXABAN

Il Rivaroxaban è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus ischemici nei pazienti con FA nello studio ROCKET (*Patel MR et al. 2011).*

Studio ROCKET: materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in cieco con doppia finzione (double-dummy) su 14.264 pazienti ed ha confrontato rivaroxaban alla dose di 20 mg/die (15 mg nei pz. con clearance creatinina 30-49 ml/min) (7131 pz.), con warfarin alla dose necessaria per mantenere INR fra 2 e 3 (7133 pz.). I criteri di reclutamento prevedevano che i pazienti presentassero una FA non valvolare a rischio medio alto di ictus, val a dire con pregresso ictus o TIA o embolia sistemica oppure 2 dei seguenti fattori di rischio: scompenso cardiaco o FE <30%, ipertensione arteriosa, età >75 aa, diabete mellito. Tali criteri corrispondono sostanzialmente ad un punteggio dello score $CHADS_2$ >2. In partico-

lare, nessun paziente aveva un punteggio $CHADS_2$ di 0-1, il 13% un $CHADS_2$=2, il 43% un $CHADS_2$= 3, e il 28% un $CHADS_2$ di 4 o più. L'età mediana dei pazienti era di 73 anni; il 62% dei pz. aveva in precedenza assunto warfarin.

L' outcome primario di efficacia era costituito dalla frequenza di ictus (ischemico o emorragico) + embolismo sistemico; l'outcome primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di sanguinamenti maggiori e non maggiori, ma clinicamente rilevanti. Gli ictus emorragici erano inclusi sia nell'endpoint principale sia tra gli eventi avversi di sicurezza. Gli esiti erano valutati dopo un tempo mediano di circa 2 anni di follow up.

Studio ROCKET: risultati

Rivaroxaban 20 mg si è dimostrato di analoga efficacia rispetto al warfarin (ovvero non inferiore) nella prevenzione dell'ictus. Nessuna differenza fra i due gruppi sulla mortalità totale. Non ci sono state differenze tra i due farmaci per quanto riguarda emorragie maggiori e emorragie clinicamente rilevanti; si è avuta una minore frequenza con rivaroxaban di emorragie intracraniche e di emorragie fatali.

Lo studio ha dimostrato una analoga efficacia (la non inferiorità) del rivaroxaban rispetto al warfarin anche nel sottogruppo di pazienti a rischio medio-grave di ictus ($CHADS_2$ score 2 o più).

APIXABAN

Apixaban è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus ischemici nei pazienti con FA nello studio ARISTOTLE [*Granger CB et al. 2011)*.

Studio ARISTOTLE: materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in cieco con doppia finzione (double-dummy) dei trattamenti ed su 18.201 pz. ed ha confrontato Lo studio ha confrontato Apixaban 5 mg x 2 (2,5 mg x2 nei pz. > 80 aa, peso < 60 kg o creatinina >1,5 mg/dL) (9.120 pz.) con warfarin alla dose necessaria per mantenere l'INR fra 2 e 3 (9.081 pz.). I criteri di reclutamento prevedevano che i pazienti presentassero una FA/flutter non valvolare associataa ad almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: età > 75 anni, pregresso stroke o TIA, embolia sistemica, scompenso cardiaco sintomatico negli ultimi 3 mesi o FE < 40%. Tali criteri corrispondono sostanzialmente ad un punteggio dello score $CHADS_2$ di almeno 1. In particolare, il 34% dei pazienti aveva un punteggio $CHADS_2$ di 1, il 36% un $CHADS_2$=2, il 30% un $CHADS_2 \geq 3$. L'età mediana era di 70 anni. Aveva in precedenza assunto warfarin il 57% dei pz.

L'outcome principale di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke + embolie sistemiche; l'outcome principale di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori (secondo i criteri dell'International Society of Thrombosis and Hemostasis).

Gli esiti erano valutati dopo un tempo mediano di 1,8 anni di follow up.

Studio ARISTOTLE: risultati

Apixaban si è dimostrato superiore al warfarin sull'esito primario (stroke + embolie sistemiche), nella prevenzione dell'ictus e sulla riduzione della mortalità totale.

Per quanto riguarda le emorragie maggiori, le maggiori + le minori clinicamente rilevanti e le emorragie intracraniche si è avuta una minore incidenza con apixaban.

Un'analisi per sottogruppi ha mostrato rispetto all'esito primario di efficacia una maggiore efficacia di apixaban solo nei pazienti con più di 65 aa e nei paz con CHA_2DS_2 >3. Per quanto riguarda gli eventi emorragici non si è evidenziata alcuna differenza nei pazienti con meno di 65 aa e nei diabetici.

NAO: qualità complessiva delle evidenze e loro trasferibilità nella realtà della Regione Emilia Romagna

La qualità complessiva delle evidenze, vale a dire quanto possiamo essere sicuri delle stime sui benefici e rischi dei vari farmaci, rappresenta un parametro molto importante nella definizione di raccomandazioni sia per quanto riguarda la direzione (negativa o positiva) sia per quanto riguarda la forza della raccomandazione, ovvero quanto siamo sicuri di produrre più benefici che rischi/danni ai pazienti e a quale quota di pazienti eleggibili al trattamento si possa raccomandare o meno di utilizzare uno specifico farmaco.

Di seguito si sintetizzano i dati per quanto riguarda la qualità metodologica dei singoli studi registrativi dei NAO (risk of bias), ed anche per quanto riguarda due altre importanti dimensioni, che sono la coerenza tra gli studi e se vi siano problemi di trasferibilità o applicabilità dei risultati.

Validità interna (risk of bias)

Tutti gli studi si sono posti come primo obiettivo la non-inferiorità rispetto al warfarin con un margine molto cauto (si accettava un intervallo di confidenza fino a 1,46):questa analisi più conservativa ha mostrato che i NAO valutati sono non inferiori al warfarin.

Raggiunta la non inferiorità sono state fatte anche analisi di superiorità per verificare se vi era una maggiore efficacia del NAO rispetto al Warfarin. Rispetto all'esito primario composito di stroke + embolie siste-

miche solo dabigatran 150 mg bis in die ed apixaban 5 mg bis in die si sono dimostrati superiori al warfarin, con una riduzione assoluta rispettivamente dello 0.58% per anno e dello 0.33% per anno.

Trasferibilità (validità esterna)

Gli studi sono stati effettuati su popolazioni molto selezionate e potenzialmente molto eterogenee fra loro in quanto provenienti da moltissimi centri (oltre mille per ogni studio) appartenenti a molti Paesi (40 -50) anche molto differenti fra loro per quanto riguarda i contesti socio-assistenziali. Tale selezione rende la popolazione studiata poco rappresentativa della popolazione dei pazienti italiani affetti da FA, in particolare per quanto riguarda i pazienti di età avanzata; l'età media dei pazienti nei tre studi registrativi va infatti dai 70 ai 73 anni.

Pur dato atto che si tratta di studi clinici di ampie dimensioni che rappresentano un grande investimento in termini di informazioni disponibili va sottolineato che il confronto tra i NAO e il warfarin dipende anche dalla qualità media del controllo ottenuto con warfarin che negli studi è oscilla fra il un TTR di 55% e di 64%. L'efficacia e la sicurezza ottenuta dagli studi nel confronto col warfarin sono scarsamente trasferibili in presenza di TTR inferiori o superiori.

A proposito di questo importante aspetto va ricordato il dato citato nella introduzione sulla qualità del trattamento con AVK nella Regione Emilia-Romagna, che secondo i dati rilevati da FCSA su 13 centri risulta essere elevata, con un TTR medio del 69%. Poiché negli studi registrativi dei NAO il TTR medio è stato del 55% per Rivaroxaban, del 62% per Apixaban e del 64% per Dabigatran, il dato relativo a questi 13 Centri dell'Emilia Romagna li pone a un livello analogo o migliore rispetto a quello degli studi sopra citati.

Questo dato merita alcuni ulteriori commenti. Da un lato é un elemento molto positivo in quanto è in controtendenza rispetto al rapporto usuale fra studi e pratica clinica, in cui gli studi solitamente ottengono migliori capacità di controllo e performance. Questo eccellente TTR suggerisce però cautela (a favore del warfarin) nel trasferimento dei dati degli studi clinici sui NAO in quanto la sovrapponibile efficacia e sicurezza è stata dimostrata rispetto a TTR sostanzialmente inferiori; il rapporto beneficio/rischio tra NAO e warfarin (da pratica clinica quotidiana) può essere quindi meno favorevole ai NAO in presenza di un buon controllo della TAO (con TTR medio >60%). Poiché però

tale dato è limitato a circa un terzo della popolazione dell'Emilia Romagna in trattamento con AVK la sua trasferibilità a tutta la popolazione trattata in Emilia Romagna non può essere automatica.

Un ulteriore elemento di cui tener conto è la notevole differenza fra la popolazione arruolata negli studi RE-LY ed ARISTOTLE rispetto allo studio ROCKET.

Infatti, la quota di pazienti a più elevato rischio embolico, corrispondenti ad un punteggio $CHADS_2$ >3, era intorno al 30% nei primi due studi, mentre nel ROCKET era del 71%. Inoltre lo studio ROCKET non aveva arruolato pazienti a rischio embolico basso, corrispondenti ad un punteggio $CHADS_2$ = 1, che invece costituivano il 30% circa della popolazione degli altri due studi e aveva arruolato una percentuale doppia di pazienti scompensati.

Coerenza tra gli studi clinici (*consistency*)

I NAO presentano alcune differenze in termini di meccanismo di azione, via di eliminazione, emivita, ed interazioni farmacologiche.

Tuttavia, come sottolineato in una recente metanalisi (*Dentali F et al. 2012)*, agiscono tutti sulla via comune della coagulazione, quindi sull'obiettivo finale, vale a dire la prevenzione della formazione del trombo, per cui dal punto di vista clinico hanno effetti simili.

Una prima metanalisi (*Adam SS et al. 2012)* ha esaminato i dati relativi all'uso di dabigatran, rivaroxaban e apixaban sia nella FA sia nel trattamento del tromboembolismo venoso. Limitando l'osservazione al solo ambito della FA non valvolare, gli Autori concludevano che l'uso dei NAO determinava una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (RR, 0.88, 95% CI, 0.82 - 0.96; evidenza forte; buona coerenza) e degli ictus emorragici (RR, 0.48, 95% CI, 0.36 -0.62; evidenza moderata; qualche incoerenza), ma non del rischio di ictus ischemico (RR, 0.89, 95% CI, 0.78 -1.02; evidenza moderata; qualche incoerenza). In altri termini, l'utilizzo dei NAO consente secondo questa metanalisi di evitare 4 morti e 8 ictus emorragici ogni 1000 pazienti con FA trattati per circa 2 anni con NAO rispetto a AVK.

Una successiva revisione sistematica della letteratura di Dentali (*Dentali F et al. 2012)*, che comprendeva anche l'edoxaban, mostrava che l'uso dei NAO è associato ad una riduzione significativa del rischio relativo di mortalità totale (0.89, 95% CI, 0.83-0.96; ARR 0.41%), di mortalità cardiovascolare (RR 0.89, 95% CI, 0.82-0.98; ARR 0.20%) e dell'end-point composito di ictus ischemico

o embolismo sistemico (RR 0.77, 95% CI, 0.70-0.86;ARR 0.73%), oltre che ad una riduzione significativa del rischio di emorragia intracranica (RR 0.46, 95% CI, 0.39-0.56; ARR 0.71%) e di emorragia maggiore (RR 0.86, 95% CI, 0.80-0.93; ARR 0.64%).

In altri termini, l'utilizzo dei NAO consente secondo la metanalisi di Dentali di evitare 4 morti, di cui 2 per cause vascolari, 7 eventi ischemici (ictus ed embolie arteriose periferiche), 7 emorragie intracraniche e 6 emorragie maggiori ogni 1000 pazienti trattati con NAO rispetto a AVK .

Entrambe le metanalisi dei 3 studi di fase 3 indicano quindi che i vantaggi dei NAO rispetto al warfarin in termini di efficacia e sicurezza appaiono consistenti per tutti i NAO.

In sintesi,

- nonostante l'elevato numero di pazienti studiati negli RCT che hanno confrontato NAO e AVK per la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti con FA non valvolare, si può affermare che la qualità complessiva delle evidenze è moderata in quanto:
  - questi RCT hanno studiato popolazioni molto eterogenee e in contesti socio-assistenziali molto diversi e quindi poco rappresentative della popolazione italiana in generale e della Regione Emilia Romagna in particolare.
  - nello stesso tempo in questi RCT alcune categorie di soggetti ampiamente presenti nella pratica clinica quotidiana, come ad esempio i pazienti con più di 80 anni o quelli con ridotta funzionalità renale, erano scarsamente rappresentate, quindi per queste categorie di pazienti si ritiene che la qualità delle evidenze sia bassa.
- nelle popolazione studiate i NAO hanno mostrato alcuni benefici/minori rischi anche quando la qualità del trattamento con AVK non era ottimale, pertanto i benefici evidenziati dagli studi potrebbero essere dovuti alla performance non ottimale ottenuta con gli AVK.

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili ed in continua evoluzione, ritiene che **il trattamento con NAO è preferibile**:

1 **Nei pazienti già in trattamento con AVK** se negli ultimi 6 mesi il TTR è < 60% , o in alternativa, la percentuale dei controlli in range è < 50%.

Il GdL, ritiene che nei pazienti con TTR >60% **il NAO è da preferire in caso di:**

- difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR o condizioni cliniche particolari che rendono gravosa la terapia con AVK . Tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie;
- difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK in particolare quando sono molto basse (< 8,25 mg/sett warfarin; < 6 mg/sett acenocumarolo);
- comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra terapeutico.

2 **Nei pazienti di nuova diagnosi nei seguenti casi**:

- pazienti in FA trattati con ASA come alternativa (impropria) alla terapia anticoagulante orale;
- difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR (tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie);
- condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile da parte del paziente la terapia con AVK;
- pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK;
- pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico (es presenza di micro sanguinamenti alla RMN) quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato;
- FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica programmata.

* TTR = Time in **T**herapeutic **R**ange (%)

INDICATORI
(ipotizzando la disponibiità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA)

Pazienti già in trattamento con AVK per FANV

Numeratore: pazienti con FANV che passano da AVK a NAO;
Denominatore: pazienti con FANV in trattamento con AVK (calcolati come i 2/3 del totale dei pazienti trattati con AVK);
Risultato atteso per il secondo semestre 2013: il passaggio a NAO dovrebbe riguardare una quota di pazienti compresa fra il 5% e il 15% dei soggetti in trattamento con AVK per FANV
Risultato atteso per il 2014 e il 2015: il passaggio a NAO dovrebbe riguardare il 5% all'anno dei soggetti in trattamento con AVK per FANV.

Nuovi pazienti in FA non valvolare (FANV)

Numeratore: nuovi pazienti (*naive*) con FANV trattati con NAO;
Denominatore: nuovi pazienti trattati con anticoagulante orale per FANV (calcolati come i 2/3 del totale dei nuovi pazienti trattati con anticoagulanti orali);
Risultato atteso per il secondo semestre 2013: i NAO potranno rappresentare il 15% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.
Risultato atteso per il 2014:e il 2015: i NAO potranno rappresentare il 30% delle nuove prescrizioni di anticoagulanti orali.

I dati utilizzati saranno quelli della banca dati dei flussi amministrativi regionali (AFT+FED).

Commenti alle singole raccomandazioni.

pazienti già in trattamento con AVK se negli ultimi 6 mesi il TTR è < 60% , o in alternativa, la percentuale dei controlli in range è < 50%.

La qualità del controllo della terapia con AVK, intesa come Time in Therapeutic Range (TTR), è un elemento che condiziona in modo determinante l'efficacia e la sicurezza di tale trattamento. Nella Regione Emilia-Romagna (RER) il dato sulla qualità della terapia con AVK è disponibile solo per una quota relativamente piccola dei pazienti. Infatti, dai dati di consumo dei farmaci nella RER la prevalenza dei pazienti in terapia con AVK per qualunque indicazione è pari all' 1.9% della popolazione generale (nel 2008 erano in trattamento con AVK circa 84.000 paz.). Questo dato è in linea con la prevalenza riscontrata nella provincia di Parma, nella quale esiste un unico data base provinciale dei pazienti in terapia con AVK, nel quale per una popolazione provinciale di 445.283 individui risultano 9.194 soggetti in terapia anticoagulante orale (TAO) (per tutte le diverse indicazioni), pari ad una prevalenza di utilizzo del 2.1%.

Nonostante questa ampia diffusione della TAO, sono disponibili dati affidabili sulla qualità del trattamento solo per meno della metà dei pazienti che assumono AVK nella RER: come detto, la rilevazione su 13 centri che aderiscono al controllo di qualità della FCSA, pari a 31.577 pazienti, mostra per i pazienti in TAO per FA dopo il 3° mese dall'inizio del trattamento, un valore di Time in Therapeutic Range (TTR) pari al 69%.

Alla luce di queste considerazioni il GdLsottolinea l'esigenza che chiunque gestisca pazienti in TAO debba poter documentare la qualità del trattamento, intesa come Time in Therapeutic Range (TTR) calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura (*Rosendaal FR et al. 1993)* e incidenza di compli canze emorragiche e trombotiche.

La possibilità di disporre di una adeguata documentazione del TTR del paziente è an che un requisito indispensabile per potere decidere se preferire o meno i NAO rispetto agli AVK, in quanto i dati di letteratura indicano che i vantaggi dei NAO risentono della qualità della terapia con warfarin.

Un'analisi di sottogruppi dello studio RE-LY ha infatti analizzato l'efficacia e la sicurezza di dabigatran in relazione al TTR medio per Centro di riferimento (cTTR) distinguendoli in: < 57%, fra 57% e 65%, fra 65% e 72% e > 72%. All'analisi multivariata, il cTTR era la caratteristica più importante associata alla variabilità individuale del TTR (iTTR), e l'iTTR era fortemente associato ad efficacia e sicurezza del tratta-

mento con AVK. Infatti, nella coorte di pazienti dello studio RE-LY trattata con warfarin, si notava una associazione fra quartili di iTTR e gli end point di ictus + embolismo sistemico, emorragia maggiore, mortalità totale e l'end point composito di ictus + embolia sistemica + embolia polmonare, + morte + emorragia maggiore (*Wallentin L et al. 2010).*

L'analisi di Wallentin non dimostrava una significativa interazione fra il TTR per Centro e l'efficacia di dabigatran in termini di prevenzione di ictus e di embolie periferiche, né per la sua sicurezza rispetto alle emorragie intracraniche. Invece, questo lavoro dimostrava che vi era una significativa

interazione fra TTR per Centro e le emorragie maggiori (relativamente a Dabigatran 150 mg x 2) e il 'beneficio clinico netto' (outcome composito non pesato della riduzione di ictus, embolie periferiche, embolie polmonari, infarto del miocardio, morte ed emorragie maggiori) (Wallentin et al. 2010).

In altre parole, l'analisi di Wallentin indica che i vantaggi di Dabigatran rispetto a warfarin per alcuni esiti sono maggiori nei Centri con un cattivo controllo dell'INR rispetto a quelli con un buon controllo della TAO. Questo significa che gli standard locali di trattamento possono influenzare il rapporto rischio/benefici di dabigatran bei confronti di warfarin. Infatti, i dati dello studio RE-LY mostrano che Dabigatran 150 mg x 2 è associato ad una maggiore efficacia rispetto al warfarin per quanto riguarda la riduzione di ictus ed embolie periferiche nei soggetti con TTR <65%, ma non in quelli con un miglior controllo della terapia anticoagulante. Lo stesso dosaggio di Dabigatran era associato a meno emorragie maggiori rispetto al warfarin nei pazienti con TTR <57%, ed uguale in quelli con valori di TTR superiori.

Per quanto riguarda Rivaroxaban, i dati dello studio ROCKET mostrano che il farmaco ha dimostrato uguale efficacia rispetto al warfarin per tutti i quartili di TTR per Centro sperimentatore, ma più emorragie in presenza di un eccellente controllo della terapia con warfarin [con TTR fra 6-5.7% e 100%, HR per l'end-point composito di emorragia maggiore e non maggiore, clinicamente rilevante 1.23 (95%CI 1.08, 1.4)].

Infine, per quanto riguarda Apixaban, i dati dello studio ARISTOTLE mostrano che il farmaco era associato ad una maggiore efficacia rispetto al warfarin nei soggetti con TTR <58%, ma non in quelli con un miglior controllo della terapia anticoagulante. Inoltre Apixaban era associato a meno emorragie maggiori e meno ictus emorragici rispetto al warfarin nei pazienti con TTR <65%, ma uguale in quelli con va-

lori di TTR superiori. (*Australian Governm ent Department of Health and Ageing 2012).* Sulla base delle evidenze sovra esposte il GdL ritiene prioritario ottimizzare l'uso dei trattamenti anticoagulanti già in atto con AVK, attraverso una puntuale ricognizione dei soggetti/ Centri che gestiscono tali terapie ed una verifica della qualità media del trattamento, offrendo nel contempo strumenti utili per migliorare i programmi di gestione della terapia anticoagulante con questi farmaci.

L'istituzione di programmi strutturati di controllo della terapia anticoagulante indicano che è possibile ottenere TTR più elevati, e quindi maggiore efficacia e scurezza degli AVK, (Wan et al 2008). E' quindi possibile ottenere un miglior controllo della terapia con AVK attraverso l'adozione di appropriati strumenti di supporto [*Australian Governement. Dept. of Health and Ageing . Updated*: *18 december 2012. Available on line at the site: http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/shared/anticoagulation-review]*. Il GdL auspica quindi l'istituzione di un sistema di monitoraggio regionale dei trattamenti antitrombotici, aperto a tutti i soggetti che prescrivono tali terapie, con l'obiettivo finale di ridurre la variabilità fra soggetti prescrittori e di raggiungere un valore documentato di Time in Therapeutic Range (TTR) medio per prescrittore almeno del 60%. Il GdL, alla luce di quanto espresso sopra, suggerisce quindi il passaggio ai NAO per i pazienti già in

trattamento con AVK e con un valore di TTR <60%.

Tale scelta deriva dall'intento di utilizzare un unico parametro che possa prendere in considerazione gli aspetti di efficacia e sicurezza dei NAO e appare maggiormente in linea con i dati di letteratura rispetto a quello indicato dai AIFA nel PT (i

In sintesi, l'analisi dei dati dei trial registrativi mostra che c'è una tendenza complessiva a un minor vantaggio dei NAO rispetto al warfarin in termini di efficacia in presenza di valori elevati di cTTR. Nello stesso tempo in presenza di valori elevati di cTTR il beneficio offerto dai NAO in termini di riduzione delle emorragie maggiori scompare.

I NAO sono per contro associati a minor incidenza di emorragie intracraniche rispetto al warfarin anche in presenza di valori elevati di cTTR.

NAO non vengono concessi a carico del SSN per TTR >70%).

Difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR (tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie)

Il GdL concorda che i NAO possono costituire una opportunità per un efficace trattamento anticoagulante anche per i pazienti finora esclusi dal trattamento con AVK per problematiche organizzative, ma che ciò non deve modificare la attuale pratica clinica che mantiene negli AVK il trattamento di riferimento sia nei pazienti naive sia in quelli in trattamento.
Il GdL suggerisce quindi cautela ed attenta valutazione di ogni singolo caso prima di proporre il passaggio ai NAO di pazienti in terapia con AVK seguiti con monitoraggio domiciliare, verificando preliminarmente che essi possano avere una adeguata e continuativa assistenza sia dal punto di vista medico che da quello familiare.

L'identificazione puntuale di questi pazienti deve avvenire da parte di ogni Azienda Sanitaria mediante criteri espliciti e che tengano conto, oltre che della situazione organizzativa locale, di criteri di sicurezza dei pazienti, di accessibilità delle cure e di equità nei trattamenti.

Sarà compito delle singole Aziende Sanitarie identificare il percorso di presa in carico dei pazienti in trattamento anticoagulante e l'articolazione territoriale della rete per la gestione di tali terapie, che dovrà essere modellata a livello locale su scala geografica con estensione rapportata alle esigenze specifiche.

Per ogni punto della rete devono essere definiti i setting assistenziali, i responsabili coinvolti e le modalità di interazione fra gli operatori interessati. La realizzazione della rete locale e le sue caratteristiche dovranno essere esplicitate in un documento applicativo locale prodotto da ogni Azienda Sanitaria.

Per quanto riguarda i pazienti costretti ad un monitoraggio domiciliare della TAO, il GdL, pur consapevole dei rilevanti problemi logistico-organizzativi che tali pazienti pongono alle strutture sanitarie, ritiene doveroso ricordare che si tratta per lo più di pazienti anziani, con numerose comorbidità e complessivamente fragili, vale a dire una popolazione poco o nulla rappresentata negli studi registrativi, e per la quale rischi e benefici dei NAO rispetto agli AVK rimangono ancora da dimostrare con sicurezza. Inoltre il monitoraggio periodico dell'INR può costituire in questi pazienti una utile opportunità di verifica dello stato generale di salute.

Comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra terapeutico

Il rischio di emorragia maggiore aumenta come noto in modo quasi esponenziale con l'aumentare del valore di INR (Keeling D et al. 2011; Ageno W et al. 2012), ed è possi-

bile che alcune delle condizioni cliniche che più frequentemente si associano a sovradosaggio degli AVK (es. scompenso cardiaco) possano ripresentarsi più volte in alcuni pazienti. In questi soggetti, qualora i valori sovraterapeutici di INR siano associati ad emorragie maggiori, i NAO possono costituire una ragionevole alternativa terapeutica agli AVK.

Pazienti in FA trattati con ASA come alternativa (impropria) alla terapia anticoagulante orale

E' ampiamente dimostrato che la terapia antiaggregante conferisce una protezione limitata e decisamente inferiore agli AVK rispetto al rischio di cardioembolismo nei pazienti con FA, e pertanto questa non è da considerare un trattamento indicato per questo scopo. Le più recenti LG dell'European Society of Cardiology raccomandano con bassa forza (IIa) l'antiaggregazione singola o duplice (ASA + clopidogrel) solo per quei pazienti che rifiutano qualunque trattamento anticoagulante (Camm AJ, et al. 2012). Nello stesso tempo è noto che una quota rilevante (secondo alcune casistiche dal 30% al 50%) di pazienti che presentano una indicazione ad una terapia anticoagulante in base alla classe di rischio tromboembolico di fatto viene posta in terapia antiaggregante [Mazzaglia G et al. 2010); spesso tale scelta è dovuta a problematiche logistiche legate al monitoraggio della terapia con AVK..

Il GdL ritiene che, per i pazienti con Fibrillazione Atriale non valvolare con rischio embolico elevato [corrispondente a un punteggio di CHADS2 $\geq$1 o di CHA2DS2-VASc $\geq$2] e che sono inappropriatamente in trattamento con antiaggreganti per la prevenzione del cardioembolismo deve essere valutata la scelta di un farmaco anticoagulante (AVK o NAO).

Nello stesso tempo va ricordato che nei pazienti in trattamento con ASA per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica e che sviluppano FA la sola terapia con AVK si è dimostrata parimenti efficace di quella antiaggregante [WARIS] . Non vi sono dati che consentano di sospendere l'ASA e continuare con il solo NAO in questi pazienti.

La decisione di scegliere l'uno o l'altro schema terapeutico dovrà considerare il bilancio rischio/beneficio delle due scelte (solo AVK vs. NAO+ASA).

Pregressa emorragia intracranica quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato

Il GdL suggerisce grande cautela prima di iniziare o riprendere qualunque terapia anticoagulante nei pazienti con pregressa emorragia intracranica (EIC), specie se spontanea.

In generale tali terapie sono sconsigliabili in questi pazienti, per l'elevato rischio di recidiva emorragica e per le gravi conseguenze in termini di mortalità e disabilità degli ictus emorragici.

Nel caso in cui si decida che il rischio embolico sia così elevato da giustificare una terapia anticoagulante, il GdL raccomanda l'uso di un NAO, in quanto tali farmaci hanno dimostrato in tutti i trial una consistente riduzione nell'incidenza di EIC.

Tutte le LG raccomandano di considerare con grande cautela qualunque terapia anticoagulante nei pazienti con storia di EIC. Infatti, pur non essendovi stime precise del rischio di recidiva di EIC, dati sufficientemente affidabili lo stimano intorno al 2% anno (*Zia E et al. 2009)* con un Rischio Relativo di circa 5 volte nei pazienti che riprendono la terapia anticoagulante (*Majeed A et al. 2010)*. Pertanto si ribadisce la necessità di bilanciare accuratamente rischi e benefici nei pazienti con storia di EIC da sottoporre a terapia anticoagulante, riservandola ai soli casi nei quali il rischio trombo embolico sia elevatissimo. A questo proposito può essere utile ricordare che lo score CHADS2 assegna un punteggio di 2 ad un pregresso ictus, sottolineandone l'estrema importanza come fattore di rischio embolico. Tutti e 3 gli studi con i NAO prevedevano come criterio di esclusione una storia di pregressa emorragia intracranica. Tuttavia, il vantaggio in termini di minor incidenza di EIC rispetto al warfarin appare consistente per tutti e 3 i farmaci anche in analisi di diversi sottogruppi di pazienti, e di entità tale da farli preferire al trattamento con dicumarolici qualora si decida di intraprendere una terapia anticoagulante in un paziente con pregressa EIC.

in caso di FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica programmata

Il GdL giudica ragionevole l'utilizzo dei NAO al posto degli AVK nei pazienti con FA da sottoporre a cardioversione elettrica programmata, in quanto ritiene che questo possa comportare benefici per i pazienti in termini di organizzazione dei percorsi e di riduzione del tempo trascorso in aritmia.

La cardioversione, elettrica o farmacologica, a ritmo sinusale nei pazienti con fi-

bril-

lazione atriale può essere complicata da eventi tromboembolici, e pertanto la TAO precardioversione è necessaria per tutti i pazienti con FA persistente.

Le raccomandazioni attuali prevedono che il tentativo di cardioversione di FA insorta da più di 48 ore sia preceduto, indipendentemente dal rischio embolico del paziente, da almeno 3 settimane di anticoagulazione "a regime" (di solito 3 controlli settimanali consecutivi del TP con INR compreso tra 2 e 3). Nella pratica clinica la preparazione di un paziente alla cardioversione elettrica con gli AVK necessita quindi di almeno 5-6 settimane. Il tempo che intercorre tra l'indicazione alla cardioversione e l'esecuzione della stessa è molto importante in quanto abbreviare la durata dell'aritmia può portare ad un beneficio in termini efficacia della CVE e del mantenimento del RS. Nello studio RE-LY la Cardioversione Elettrica è stata eseguita in 1983 pazienti: 647, 672 e 664 con Dabigatran 110 mg ogni 12 ore, Dabigatran 150 ogni 12 ore e Warfarin, rispettivamente.L'incidenza di stroke ed embolie sistemiche a 30 giorni dalla Cardioversione è risultata 0,8%, 0,3% e 0,6% rispettivamente nel gruppo Dabigatran 110 mg, Dabigatran 150 mg e Warfarin. I sanguinamenti maggiori si sono registrati nello 1,7 %, 0,6 % e 0,6 % (Dabigatran 110 versus Warfarin, P=0,06; *123: 131-136].* Dabigatran 150 versus Warfarin, P=0,99) *(Nagarakanti R et al. 2011);*

> Condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile da parte del paziente la terapia con AVK.

In una quota minoritaria di pazienti è possibile che la concomitanza di situazioni cliniche particolari renda particolarmente gravosa la terapia con AVK: a titolo di esempi, si possono citare i pazienti in nutrizione parenterale obbligata per sindrome da intestino corto. In questi casi, qualora le terapia anticoagulante sia ritenuta indicata in base al rapporto rischio/beneficio, i NAO possono costituire una valida alternativa agli AVK. Analoghe considerazioni possono valere per quei pazienti che assumono dosi estremamente basse di AVK (orientativamente, < 8,25 mg/sett warfarin; <6 mg/sett Acenocumarolo) e nei quali è prevedibile che si possano incontrare particolari difficoltà nell'aggiustamento delle dosi e quindi nel garantire buoni valori di TTR.

> Pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK.

Esiste un lungo elenco di farmaci per i quali sono state segnalate interazioni, più o meno clinicamente rilevanti, con gli AVK, sia nel senso di potenziamento sia di inibizione

dell'effetto [Holbrook AM et al. 2005). Il GdL ritiene che, per i pazienti con Fibrillazione Atriale non valvolare che necessitano di terapia anticoagulante e che devono effettuare trattamenti farmacologici fortemente interferenti con gli AVK, i NAO possono costituire una valida opzione terapeutica.

Nello stesso tempo il GdL ricorda che anche per i NAO sono state segnalate interazioni farmacologiche potenzialmente pericolose, e che la letteratura sull'argomento è ancora in divenire, ed è quindi possibile che con la maggiore diffusione di questi farmaci vengano individuate altre interazioni clinicamente rilevanti. Va inoltre ricordato che, a differenza degli AVK, non è disponibile un monitoraggio affidabile dell'attività anticoagulante dei NAO.

Quesito 3 In quali pazienti gli AVK sono preferibili?

RACCOMANDAZIONE

il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base dei limiti delle evidenze attualmente disponibili per i NAO ritiene che **il trattamento con AVK è raccomandato per**:

- pazienti >80 anni già in TAO con buon controllo terapeutico
- pazienti in doppia antiaggregazione
- pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale (vedi testo)

INDICATORI
(ipotizzando la disponibiità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA)

Numeratore: pazienti >80 aa con FANV trattati con NAO
Denominatore: pazienti trattati con anticoagulante orale per FANV (calcolati come i 2/3 del totale dei nuovi pazienti trattati con anticoagulanti orali);
Risultato atteso per il secondo semestre 2013: la prescrizione di NAO nei pazienti >80aa potrà rappresentare meno del 5% delle prescrizioni di anticoagulanti orali.
Risultato atteso per il 2014:e il 2015: la prescrizione di NAO nei pazienti >80aa potrà rappresentare il 5% delle prescrizioni di anticoagulanti orali.

Pazienti >80 anni già in TAO con buon controllo terapeutico

Il GdL, nei pazienti > 80 anni, raccomanda di preferire il trattamento con AVK rispetto ai NAO; auspica inoltre che il trattamento sia eseguito in modo adeguato e cioè con buona qualità terapeutica (TTR ≥65%).
La ragioni di tale scelta sono da ricercare nella maggiore esperienza clinica con gli AVK in tale gruppo di pazienti, nella possibilità di monitorarne l'effetto e di antagonizzarne l'attività in caso di emorragia maggiore.
Sono inoltre da considerare la mancanza di variazioni nel loro metabolismo in rapporto a variazioni della funzione renale, spesso presenti nei soggetti anziani. Il GdL auspica l'esecuzione di studi, possibilmente randomizzati, in questa popolazione molto rappresentata nella pratica clinica (in Italia circa la metà dei pazienti con FA trattati con AVK hanno infatti più di 80 anni).

L'età media dei pazienti inclusi negli studi registrativi era di 73 anni per il Rivaroxaban (range interquartile 65-78), di 71.4 anni ± 8.6 per il Dabigatran, mentre per l'Apixaban la mediana era 70 anni (range 63-76). Nei primi due studi la percentuale di pazienti di età >75 era intorno al 40%, mentre era del 31% nello studio ARISTOTLE con l'Apixaban.

Questi valori sono diversi da quelli riscontrati nella realtà clinica italiana, che vede un'età media dei pazienti con FA di 77 anni [Di Pasquale G et al. 2012]. Un'analisi dei sottogruppi dello studio RE-LY ha dimostrato una significativa interazione fra età (intesa come < 75 anni o ≥ 75 anni) e

Il rischio di emorragia maggiore per entrambe le dosi di Dabigatran, anche se non si riscontravano differenze in termini di EIC (*Eikelboom JW et a. 2011)* (Tabella 4).

Gli Autori concludevano che c'è un interazione altamente significativa fra il trattamento e l'età del paziente per quanto riguarda le emorragie maggiori: infatti entrambe le dosi di dabigatran erano associate ad un minor rischio emorragico rispetto al warfarin nei pazienti di età inferiore a 75 anni, ma ad un rischio emorragico analogo o superiore in quelli di età ≥ 75 anni. Va però rilevato che la spiccata interazione fra trattamento ed età era evidente per il sanguinamento extracranico, mentre per quello intracranico entrambe le dosi di dabigatran risultavano più sicure del warfarin.

Per quanto riguarda lo studio ROCKET, l'incidenza di emorragie maggiori e di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti nei soggetti >75 anni è stata del 23,3% nel gruppo warfarin e del 25,8 nel gruppo Rivaroxaban, con un HR di 1.12 (95%CI 1.99-1.25).

Per lo studio ARISTOTLE, infine, l'incidenza di emorragie maggiori nei soggetti >75 anni è stata del 5.2% nel gruppo warfarin e del 3.3 nel gruppo Apixaban, con una differenza statisticamente significativa.

Per contro, i dati che provengono da alcune nazioni nelle quali il dabigatran è già in uso, come la Nuova Zelanda, mostrano che nel periodo Luglio-Dicembre 2011 il 31% dei pazienti in terapia con Dabigatran aveva più di 80 anni ed il 51% più di 75, in contrasto con il 17% di soggetti di oltre 80 e il 40% di oltre 75 anni inclusi nello studio RE-LY (*Metcalfe S et Al. 2012)*. Per contro I dati recentemente pubblicati dalla FCSA sulla qualità terapeutica della TAO nei pazienti ultraottantenni seguiti da Centri specialistici, già citati nell'introduzione, hanno mostrato una elevata efficacia e sicurezza del trattamento con warfarin *(Poli D et al. 2011).*

Alcuni ulteriori elementi di cautela devono però essere presi in considerazione:

- il fatto che nessuno studio con i NAO di

Tipo di emorragia	Warfarin	Dabigatran 110 mg/die	Dabigatran 150 mg/die	RR (95% CI) 110 mg vs warf 150 mg vs warf
Maggiore (% paz/anno)	4.37	4.43	5.10	1.01 (0.83.1.23) 1.18 (0.98–1.42)
Intracranica (% paz/anno)	1.00	0.37	0.41	0.37 (0.21–0.64) 0.42 (0.25–0.70
Gastrointestinale (% paz/anno)	1.59	2.19	2.80	1.39 (1.03–1.98) 1.79 (1.35–2.37)

Tabella 4 Rischio di emorragia maggiore riportata nello studio RE-LY nei soggetti >75 anni

stingua fra i pazienti di età compresa fra 75 e 80 anni e quelli ultraottantenni

- i valori assoluti di emorragie maggiori riscontrati nei trial registrativi dei NAO sono decisamente più frequenti rispetto a quelli osservati in studi osservazionali prospettici (nei soggetti >75 e nel braccio in trattamento con warfarin le emorragie maggiori sono state nello studio Rely 4.43% paz/anno, nello studio Aristotle 5.2% paz/anno mentre nel già citato studio di Poli in soggetti < 80 anni sono state 1.87% paz/anno).
- le segnalazioni di eventi avversi anche fatali in pazienti di età >80 anni (*Legrand M et al. 2011)* e più in generale di un possibile maggior rischio emorragico con i NAO nei pazienti di età >75 anni (*Adam SS et al. 2012)*.
- la già citata metanalisi di Adam sottolinea che il rischio emorragico dei NAO può essere aumentato nei soggetti >75 anni e che hanno un buon controllo della terapia con AVK.

In sintesi

I pazienti di oltre 80 anni costituiscano una popolazione di particolare complessità e fragilità, nonché di grande difficoltà gestionale per il contemporaneo aumento del rischio emorragico e trombotico. Nello stesso tempo questa popolazione non è sufficientemente rappresentata negli studi registrativi dei NAO e pertanto esistono dubbi sulla trasferibilità anche a questa fascia di età dei dati ottenuti in tali studi. I dubbi sono confermati anche dai dati delle metanalisi che segnalano un non trascurabile aumento del rischio emorragico con i NAO nei pochi pazienti ultraottantenni studiati.

Pazienti in doppia antiaggregazione

Nei pazienti in doppia antiaggregazione il GdL raccomanda, di preferire gli AVK rispetto ai NAO, almeno finché non saranno disponibili maggiori dati sulla sicurezza di questi ultimi in associazione a doppia antiaggregazione.

L'evenienza di una doppia terapia antiaggregante in aggiunta alla terapia dicumarolica per periodi più o meno brevi è ormai di riscontro frequente (nei pazienti portatori di stent coronarici) ed è notoriamente associata ad un rischio emorragico più eleva

to rispetto alle singole terapie, nell'ordine del 2% di emorragie maggiori nel primo mese e del 12% nel primo anno (*Paikin JS et al. 2010).*

Per quanto riguarda lo studio Rely con Dabigatran, la doppia antiaggregazione non viene esplicitamente menzionata fra i criteri di esclusione e non sono pubblicati dati relativi a eventuali pazienti inclusi.

Negli studi Rocket con Rivaroxaban e Aristotle con apixaban l'uso di aspirina in associazione a tienopiridine era stato considerato come un criterio di esclusione.

Attualmente quindi mancano dati sulla sicurezza d'uso della doppia terapia antiaggregante con i NAO, soprattutto relativamente al rischio emorragico

pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale

Il GdL raccomanda una particolare cautela prima di iniziare una terapia anticoagulante nei pazienti con pregressa emorragia gastrointestinale maggiore.
Nel caso in cui tale terapia venga iniziata, si suggerisce di preferire il trattamento con AVK rispetto ai NAO, purché possa essere condotto in modo adeguato e con buona qualità terapeutica (TTR ≥ 65%). La ragione di tale scelta è da ricercarsi nei dati di letteratura che indicano una maggiore frequenza di emorragie gastrointestinali maggiori con Dabigatran 150 mg x 2 e Apixaban 5 mg x 2 rispetto al warfarin, oltre alla possibilità di monitorare l'effetto del farmaco anticoagulante e di antagonizzarne l'attività anticoagulante nel caso in cui l'emorragia maggiore si verifichi.

La pregressa emorragia gastro intestinale sia negli studi sia nella pratica clinica è fra le condizioni che impongono di considerare con cautela qualunque terapia anticoagulante. Tali condizioni infatti hanno rappresentato un criterio di esclusione in tutti gli studi registrativi dei nuovi anticoagulanti orali. Gli studi clinici disponibili hanno altresì evidenziato differenze per quanto riguarda l'incidenza complessiva di emorragie gastro intestinali e una maggiore o uguale incidenza rispetto al warfarin (vedi Tabella 5).

Tabella 5 Incidenza di emorragia gastrointestinale maggiore riportata negli studi registrativi dei NAO. **P<0.001 vs warfarin*

	Warfarin vs Dabigatran 110 mg/die	Warfarin vs Dabigatran 150 mg/die	Warfarin vs Rivaroxaban	Warfarin vs Apixaban
Emorragie gastrointestinali maggiori (% paz./anno)	1.02 vs 1.12	1.02 vs 1.51*	1.34 vs 2.04*	0.86 vs 0.76

Quesito 4 In quali pazienti i NAO non devono essere utilizzati?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze disponibili e delle controindicazioni e precauzioni d'uso presenti in scheda tecnica, **raccomanda di NON utilizzare i NAO** :

- **Nei pazienti con ridotta funzionalità renale**: VFG indicativamente <30 ml/min
- **Nei pazienti con FA nell'ambito di una valvuopatia clinicamente rilevante o in presenza di protesi valvolare meccanica**
- **Nei pazienti in trattamento concomitante con farmaci che hanno dimostrato interferenze clinicamente rilevanti in associazione ai NAO**

INDICATORI
Sarà eseguito un semplice monitoraggio descrittivo delle raccomandazioni senza individuare veri e propri indicatori

Funzionalità renale

Il monitoraggio della funzione renale nell'anziano è di fondamentale importanza, ed in caso di sua significativa riduzione è necessaria la riduzione del dosaggio dei NAO come indicato in scheda tecnica.
Il GdL raccomanda di tenere conto di questo fattore nella scelta fra NAO e AVK, e suggerisce di preferire farmaci monitorabili in quei soggetti nei quali è ragionevole attendersi, per terapie o comorbidità concomitanti, frequenti e repentine variazioni della funzionalità renale.

La ridotta funzionalità renale è stata un criterio di esclusione dagli studi registrativi per i NAO (VFG <30 mL/min per Dabigatran e Rivaroxaban < 25 mL/min per Apixaban), e le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia non raccomandano l'uso dei NAO nei soggetti con VFG<30 mL/min (CAmm AJ et al. . 2012).

E' importante ricordare che la funzionalità renale nell'anziano può essere compromessa anche con valori di creatinina sierica ancora nei limiti della norma, e nei soggetti anziani ed in politerapia sono di frequente riscontro variazioni nella funzionalità renale anche di notevole entità sia per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, ecc) sia per gli effetti dei trattamenti concomitanti (sartani, diuretici, ecc) (*Capelli O et al. 2010*).

Quesito 5

Quale è il trattamento anticoagulante di riferimento nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, delle considerazioni cliniche espresse sui singoli quesiti e delle raccomandazioni formulate, ritiene che gli AVK siano il trattamento di riferimento per la maggior parte dei pazienti con FA non valvolare.

INDICATORI

(ipotizzando la disponibiità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA)

La percentuale di pazienti (naive o già in trattamento con AVK) in NAO nei due anni successivi alla loro immissione in commercio potrà rappresentare il 20% dei pazienti scoagulati.

L'indicatore sarà così calcolato:

Numeratore: pazienti con FANV trattati con NAO;

Denominatore: pazienti con FANV trattati con anticoagulanti orali (calcolati come i 2/3 del totale dei pazienti trattati con anticoagulanti orali);

Risultato atteso per il secondo semestre 2013: i NAO potranno rappresentare il 10% della prescrizione di anticoagulanti orali.

Risultato atteso per il 2014: i NAO potranno rappresentare il 20% della prescrizione di anticoagulanti orali.

I dati utilizzati saranno quelli della banca dati dei flussi amministrativi regionali (AFT+FED).

Considerazioni generali

Il GdL, sulla base delle considerazioni espresse a commento dei quesiti precedenti ritiene che gli AVK rappresentino il trattamento di riferimento per i pazienti con FA, sia naive sia già in trattamento con tali farmaci, e che i NAO possano costituire una opportunità per un efficace trattamento anticoagulante per alcune categorie di pazienti. Nel formulare questa raccomandazione il GdL ha considerato in particolare alcune specifiche criticità dei NAO quali:

- la mancanza di un metodo di dimostrata efficacia per antagonizzarne l'attività anticoagulante in caso di urgenza.
- la mancanza, al momento attuale, di test di laboratorio routinari per monitorarne l'effetto, specie in caso di complicanze emorragiche o trombotiche
- il follow-up limitato a pochi anni, il ristretto indice terapeutico e la conseguente necessità di garantire un follow-up clinico periodico. I
- In linea con l'esperienza riportata dagli USA e da altri paesi europei si può ipotizzare che per i primi 2 anni tali pazienti possano rappresentare il 20% dei pazienti scoagulati. Questo dovrebbe consentire, oltre ad un'introduzione graduale e controllata dei NAO nella realtà clinica della Regione Emilia-Romagna, di raccogliere in due anni dati di tollerabilità su circa 5.000 pazienti per ogni principio attivo della classe NAO, (indicativamente corrispondente alla numerosità dei bracci di confronto degli studi registrativi).

Considerazioni ulteriori su specifici problemi

Mancanza, al momento attuale, di test di laboratorio routinari per monitorarne l'effetto.

Il monitoraggio dei NAO rimane un problema aperto. Infatti, benché sia indubbio il vantaggio insito nella possibilità di somministrare tali farmaci a dosi fisse, senza necessità di aggiustamenti posologici in base ai risultati dei test di laboratorio come nel caso degli AVK, nello stesso tempo la mancanza di test di laboratorio affidabili per valutare l'effetto dei NAO in casi particolari, come ad esempio complicanze emorragiche o trombotiche o procedure invasive programmate o d'urgenza, rimane un elemento di cui tenere conto nella pratica clinica. Inoltre, analogamente a quanto accade con le eparine a basso peso molecolare, la cui attività è opportuno monitorare in alcune situazioni, come ad esempio la gravidanza, è auspicabile potere disporre di test di laboratorio affidabili, semplici ed eseguibili anche in urgenza per potere verificare il livello di attività anticoagulante dei NAO in particolari contesti clinici. Vi sono dati che indicano che in caso di emergenza sia il tempo di protrombina sia l'aPTT (o il tempo di trombina) possono orientare in modo qualitativo sull'esistenza di un effetto anticoagulante, ma non dare una indicazione certa sulla sua entità. Ciò è vero per l'aPTT nei confronti del Dabigatran (Douxfils J et al. 2012), mentre gli effetti del Rivaroxaban sul PT, test in genere più sensibile a questo farmaco, sono meno prevedibili in quanto risentono maggiormente del tipo di reagente utilizzato (*Hillarp A et al. 2011*). In ogni caso va sottolineato che per i NAO a tutt'oggi non è ancora stato sviluppato un test di laboratorio di semplice esecuzione ed ampiamente disponibile per il quale sia stata dimostrata la correlazione fra risultati ed attività clinica del farmaco, né quindi vi sono range di risultati di test di laboratorio da ritenersi terapeutici o, al contrario, pericolosi per il rischio emorragico o trombotico.

Mancanza di un metodo di dimostrata efficacia per antagonizzarne l'attività anticoagulante

E' questo un tema di particolare rilevanza clinica, e del quale è necessario informare adeguatamente il paziente al momento dell'inizio della terapia anticoagulante e della scelta del farmaco con cui effettuarla.

L'emivita dei NAO è relativamente breve, è quindi ragionevole attendersi che una quota di complicanze legate a questi far-

maci, come emorragie maggiori non a rischio di vita, possa essere adeguatamente gestita con la sola sospensione del farmaco.

D'altro canto vi possono essere condizioni cliniche, come emorragie gravi a rischio di vita, o la necessità di procedere ad interventi chirurgici in emergenza o urgenza, nella quali è necessario neutralizzare l'attività anticoagulante in tempi più rapidi rispetto alle ore necessarie perché si esaurisca l'attività dei NAO. In questi casi di reale, grave urgenza clinica è possibile antagonizzare immediatamente l'effetto degli AVK, ma non dei NAO: non vi è infatti alcuna indicazione proveniente da studi clinici sul comportamento da tenere in tali circostanze, né evidenze di efficacia di qualunque trattamento, benché siano in fase di sviluppo diversi farmaci per la neutralizzazione dell'effetto anticoagulante dei NAO.

Alcune segnalazioni dalla letteratura internazionale hanno evidenziato come la difficoltà di antagonizzare l'effetto anticoagulante dei NAO possa aver avuto un ruolo significativo nell'evoluzione sfavorevole di eventi emorragici maggiori in corso di trattamento con questi farmaci (*Harper P et al. 2012)*

La Problematica dei pesi estremi

Al momento attuale non vi sono dati sulla farmacocinetica dei NAO nei soggetti con pesi estremi (<50, >100 kg): il peso medio dei soggetti inclusi era riportato nello studio RE-LY (82.9±19.9 kg per il gruppo dabigatran 110 mg, ed analoghi per il gruppo 150mg e warfarin) e per lo studio ARISTOTLE (82 kg con range interquartile 70–96 kg), mentre lo studio ROCKET riportava l'Indice di Massa Corporea (BMI, 28.3 valore mediano, range interquartile 25.2–32.1). In considerazione del fatto che i NAO vanno somministrati in dose fissa e che non vi è la possibilità di valutarne routinariamente l'effettivo livello plasmatico, né di correlare tale livello con la loro attività clinica, nei soggetti con pesi <50 kg e 100 kg si raccomanda, ove possibile un adeguato monitoraggio della terapia, l'utilizzo preferenziale degli AVK rispetto ai NAO.

Controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante

Come è stato ampiamente documentato, le terapie anticoagulanti sia con AVK sia con NAO costituiscono trattamenti di elevata efficacia, ma non privi di rischi di complicanze gravi e potenzialmente fatali, prime fra tutte le emorragie.

Pertanto è necessario tenere in debito conto le controindicazioni a tali trattamenti, distinguendo fra le poche controindicazioni assolute e le numerose condizioni cliniche ad aumentato rischio di sanguinamento che possono costituire controindicazioni relative.

Controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante (AVK e NAO), da scheda tecnica

- Gravidanza
- Ipersensibilità al farmaco
- Emorragia maggiore in atto
- Diatesi emorragica congenita nota
- Piastrinopenia grave (<30.000/mmc)

Controindicazioni relative o cautele alla terapia anticoagulante con NAO

Queste controindicazioni derivano dai **criteri di esclusione** applicati negli studi registrativi dei NAO e rappresentano quindi in massima parte condizioni ad aumentato rischio emorragico, nelle quali ogni trattamento anticoagulante va considerato con cautela. In queste condizioni, tuttavia, vi è una buona esperienza clinica sull'uso degli AVK; al contrario, tale esperienza non è disponibile per i NAO perché i pazienti che presentavano tali caratteristiche sono stati esclusi dai trial registrativi.

Il GdL Regionale raccomanda, nei pazienti che presentano le condizioni cliniche che sono state considerate come criterio di esclusione negli studi sui NAO, e nei quali si decida di effettuare una terapia anticoagulante, di *preferire* un AVK, sia per la possibilità di monitorarne gli effetti sia per la maggior esperienza clinica nel loro uso anche in queste particolari condizioni oltre che per la possibilità di antagonizzare l'effetto degli AVK.

Criteri di esclusione al trattamento utilizzati negli studi clinici sui NAO

- Insufficienza renale (DABIGATRAN: CrCl <30 mL/min; RIVAROXABAN: CrCl < 30 mL/min; APIXABAN: CrCl < 25 mL/min)
- Emorragia gastrointestinale nell'anno precedente (DABIGATRAN)
- Ipertensione arteriosa non controllata (PA sistolica > 180 mm Hg e/o PA diastolica > 100 mm Hg)
- Patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo
- Piastrinopenia (valori piastrinici > 100.000/mmc > 30.000/mmc)
- Trattamento concomitante con Aspirina >100 mg/die (RIVAROXABAN) o >165 mg/die (APIXABAN)
- Trattamento concomitante con aspirina + tienopiridine nei 5 gg precedenti (RIVAROXABAN; consentita la terapia con sole tienopiridine
- Trattamento concomitante con clopidogrel (APIXABAN)
- Antiaggreganti per via endovenosa nei 5 gg precedenti o fibrinolitici nei 10 gg precedenti (RIVAROXABAN)
- Trattamento concomitante con ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e tacrolimus (DABIGATRAN).

Controindicazioni relative o cautele alla terapia anticoagulante con AVK

- Intervento chirurgico recente o previsto al sistema nervoso centrale, occhio, chirurgia traumatica associata a grandi ferite esposte.
- Tendenze emorragiche associate ad ulcerazioni attive o sanguinamento in atto da tratto gastrointestinale, genito-urinario e respiratorio; emorragia cerebrovascolare; aneurisma cerebrale, aneurisma dissecante dell'aorta; pericardite, effusione pericardica; endocarditi batteriche.
- Anamnesi positiva per emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale

Si tratta di condizioni cliniche ad aumentato rischio di sanguinamento, nelle quali la terapia anticoagulante con AVK è da considerare con cautela, e va riservata a singoli casi con rischio tromboembolico particolarmente elevato.

CONSIDERAZIONI DI CARATTERE ORGANIZZATIVO

Le regole per la prescrizione dei NAO: Piano Terapeutico AIFA e Piano Terapeutico Regionale.

In base alle regole previste da AIFA, i NAO sono soggetti "a prescrizione medica limitativa e vendibili al pubblico su prescrizione da parte di Centri Ospedalieri o di specialisti - (cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologo che lavora nei centri di trombosi ed emostasi)".

La prescrizione a carico del SSN richiede la compilazione di un **Piano Terapeutico AIFA (PT AIFA)** informatizzato .

Sulla base delle raccomandazioni contenute nel presente documento è stato definito un **Piano Terapeutico Regionale (PT Regionale)** che consentirà :

- l'approvvigionamento del farmaco
- il monitoraggio del grado di adesione alle Raccomandazioni.

In una prima fase sarà necessaria la compilazione on-line del PT AIFA e la compilazione manuale del PT Regionale. In tempi brevi sarà resa possibile in ogni Centro abilitato la prescrizione mediante gli applicatici aziendali.

Identificazione dei Centri abilitati alla prescrizione

Come stabilito dalla determinazione AIFA N. 496/2013, la prescrizione dei NAO a carico del SSN dovrà essere effettuata da parte di Centri Ospedalieri individuati dalle Regioni.

La Regione Emilia Romagna, consultato anche il Gruppo di Lavoro sui NAO della Commissione Terapeutica Regionale, ha stabilito che ogni Ospedale dovrà avere un Centro autorizzato alla prescrizione dei NAO e ha definito specifici requisiti clinico-organizzativi che i Centri autorizzati devono avere:

- dimostrare di possedere adeguata qualità clinica nella gestione della terapia con anticoagulanti orali anti-vitamina K (AVK), fornendo un valore di Time in Therapeutic Range del Centro (cTTR) non inferiore al 60%;
- disporre di personale medico con dimostrata esperienza nella gestione diretta dei pazienti in trattamento con antitrombotici (AVK);
- garantire una continuità della presenza del personale medico esperto in trattamenti anticoagulanti;
- garantire adeguati percorsi di follow-up periodico per i pazienti;
- garantire la gestione clinica della terapia anticoagulante in corso di eventi avversi, di procedure diagnostiche invasive o procedure chirurgiche anche in urgenza;
- garantire la redazione del piano terapeutico AIFA (informatizzato) ed il piano terapeutico regionale (cartaceo);
- garantire la registrazione degli indicatori di follow-up indicati nel Documento di indirizzo regionale.

La Regione Emilia-Romagna, sulla base di tali criteri, ha chiesto alle singole Aziende Sanitarie della Regione di identificare nel loro territorio i Centri abilitati alla prescrizione dei Piani Terapeutici.

Tali Centri saranno gli unici abilitati a produrre i Piani Terapeutici, mentre gli Specialisti (cardiologi, internisti, neurologi, geriatri, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi) che operano al di fuori dei Centri autorizzati dovranno proporre il trattamento con NAO ai Centri autorizzati.

Erogazione dei NAO

L'erogazione dei NAO avverrà prevalentemente attraverso la distribuzione per conto presentando alle Farmacie al pubblico:

- una ricetta del SSN (compilata dal MMG o da uno Specialista SSN)

- Il PT Regionale

In fase di dimissione ospedaliera i NAO potranno essere distribuiti anche attraverso il canale della distribuzione diretta presentando alle Farmacie Ospedaliere il PT Regionale.

Percorsi assistenziali dei pazienti

Le singole Aziende Sanitarie dovranno inserire nell'ambito dei propri percorsi diagnostico-terapeutici i pazienti in trattamento anticoagulante al fine di garantire:

- una rapida presa in carico da parte dei Centri Autorizzati dei candidati alla terapia anticoagulante;
- Il monitoraggio dell'adesione alle raccomandazioni regionali;
- Il follow-up clinico dei pazienti in trattamento anticoagulante

secondo le regole comuni stabilite e concordate a livello regionale.

Inoltre i dati di prescrizione e monitoraggio dei NAO di ogni Centro saranno utilizzati per ottenere informazioni sulla sicurezza ed efficacia comparativa della terapia con i NAO nella pratica clinica corrente (confrontandola con gli AVK).

I risultati del monitoraggio saranno utili per eventuali aggiustamenti delle Raccomandazioni prodotte.

Bibliografia

- Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. Ann Intern Med 2012;157:796-807.
- Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 ;141(2 Suppl):e44S-88S.
- Australian Governement. Dept. of Health and Ageing . Review of Review of Anticoagulation Therapies in Atrial Fibrillation. Updated: 18 december 2012. Available on line at the site: http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/shared/anticoagulation-review
- Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto - n.4, dicembre 2009 pp.3-6.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH 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.
- Capelli O et al. Stima della funzione renale. Metodi a confronto. Pacchetti informativi sui farmaci 2010;3:1-8.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al on the behalf of the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
- Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GY, Dorian P, Shestakovska O, Connolly SJ. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. Eur Heart J. 2013;34:170-6.
- Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. Circulation 2012;126:2381-91.
- Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP,, Fabbri G, Lucci D, Vescovo G et al. on behalf of ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: The ATA AF study. Int J Cardiol 2012 Aug 9 [Epub ahead of print]
- Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. Thromb Haemost 2012;107:985-97.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation.2011;123:2363-72.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864-70.
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2011;106:968-77.
- Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P, Babuty D,

Charbonnier B. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score=1. Thromb Haemost 2010; 103: 833–840.

- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. on the behalf of ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.
- Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. N Engl J Med 2012;366:864-6.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. Annals of Internal Medicine 2007;146:857-67.
- Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. J Thromb Haemost 2011;9:133-9.
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med 2005;165:1095-106.
- Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. Br J Haematol 2011;154:311-24.
- Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT et al. The use of dabigatran in elderly patients. Arch Intern Med 2011;171:1285-6.
- 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.
- Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. Stroke 2010;41:2860-6.
- Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, Cowell W, Shakespeare A, Mantovani LG et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. Thromb Haemost 2010;103:968-75.
- Metcalfe S, Moodie P. National prescribing data for dabigatran. N Z Med J 2012;125:97-105.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011;123:131-6.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.
- Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. Circulation 2010;121:2067-70.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet 1996;348:423-8.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al on the behalf of the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
- Pengo V, Cucchini U, Denas G, Davidson BL, Marzot F, Jose SP, Iliceto S. Lower versus standard intensity oral anticoagu-

lant therapy (OAT) in elderly warfarin-experienced patients with non-valvular atrial fibrillation. Thromb Haemost 2010;103:442-9.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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;138:1093-100.
- Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. Circulation 2011;124:824-9.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1993;69:236-9.
- Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. Can J Cardiol 2012;28:125-36.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010;376:975-83.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008;1:84-91.
- White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. Arch Intern Med 2007;167:239-45.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC et al. 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-75S.
- Zia E, Engström G, Svensson PJ, Norrving B, Pessah-Rasmussen H. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. Stroke 2009;40:3567-73.

Allegato 3

RegioneEmilia-Romagna

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Documento PTR n. 183 relativo a:

PIANO TERAPEUTICO REGIONALE DABIGATRAN NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE

Luglio 2013

RegioneEmilia-Romagna

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Piano Terapeutico Regionale

per la prescrizione di Dabigatran nella Fibrillazione Atriale non valvolare

Centro prescrittore:_____

Medico prescrittore (nome e cognome) :_____

Tel. _____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____

Data di nascita _____ sesso M ☐ F ☐ peso Kg _____ Codice Fiscale_____

Residente a _____ Prov. _____ in Via _____ n. ____

Tel. _____ AUSL di residenza _____ Regione _____

Medico di Medicina generale e codice regionale _____

Il Dabigatran è a carico del SSR se il Piano Terapeutico Regionale è stato rilasciato dalle U.O. autorizzate dalla Regione Emilia-Romagna e se la prescrizione risponde ai criteri stabiliti nel documento di indirizzo regionale sulla terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale non valvolare

☐ **paziente già in trattamento con AVK** * ☐ Time in Therapeutic Range* (TTR): .....% o ☐ controlli in range**….%
- ☐ difficoltà logistico organizzative
- ☐ necessità di dosi di AVK < 8,25 mg/sett per warfarin e di 6 mg/sett per acenocumarolo
- ☐ pregressa emorragia maggiore in corso di INR sovraterapeutico
- ☐ pregressa emorragia intracranica

☐ **nuovo trattamento con anticoagulanti orali**
- ☐ paz. in FA trattati solo con ASA
- ☐ difficoltà logistico organizzative
- ☐ condizioni cliniche che rendono gravosa o non accettabile la terapia con AVK
- ☐ paz. ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK
- ☐ pregressa emorragia intracranica
- ☐ FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica

Trattamenti associati: ☐ ASA ☐ (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)
☐ pregressa emorragia maggiore gastrointestinale
☐ VFG < 30 ml/min ☐ VFG fra 30-50 ml/min

* per paziente già in trattamento con AVK si intende sia quello già in terapia da tempo, sia il nuovo che ha iniziato negli ultimi mesi una terapia con AVK,

** quando non è possibile rilevare il TTR si potrà utilizzare la percentuale dei controlli di INR in range. Sia per calcolare il TTR sia per la percentuale dei controlli in range la rilevazione dovrà essere fatta negli ultimi 6 mesi di trattamento con AVK

Dabigatran non deve essere utilizzato in caso di: emorragia grave in atto o recente (meno di un mese); ridotta funzionalità renale (CrCl< 30 ml/min) ; valori piastrinici < 100.000/mmc; pregressa emorragia gastrica; doppia terapia antiaggregante; uso concomitante di eparine o altri anticoagulanti; uso concomitante di farmaci interferenti (ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e tacrolimus); potenti inibitori della P-gp, ad es. amiodarone, chinidina o verapamil; antidepressivi i (SSRI) o antidepressivi (SNRI); rifampicina, Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoina)

Farmaco, dose e durata del trattamento prescritto:

_____	_____	_____	_____	☐ Prima Prescrizione
medicinale	dosaggio della cp	Dose/die	Validità Piano Terapeutico	☐ Prosecuzione Cura

Il piano terapeutico ha la durata massima di 6 mesi.

Data _____ timbro e firma del Medico proscrittore

Da compilare da parte della Farmacia Ospedaliera in caso di distribuzione diretta

DATA	QUANTITA' CONSEGNATA (unità posologiche)	QUANTITA' RESIDUA (unità posologiche)	TIMBRO E FIRMA DEL FARMACISTA

Allegato 4

INTEGRAZIONE ALL'ACCORDO FRA LA REGIONE EMILIA-ROMAGNAE LE ASSOCIAZIONI DI CATEGORIA DEI FARMACISTI CONVENZIONATI SULL'ATTIVITA' DI "DISTRIBUZIONE PER CONTO" DI CUI ALLA LETTERA A), ART. 8 DELLA LEGGE 405/2001

L'Assessore alle Politiche per la salute Carlo Lusenti e le rappresentanze sindacali di categoria delle farmacie pubbliche e private convenzionate aperte sul territorio presiedute, per parte Federfarma, dal Presidente Domenico Dal Re, e per parte Assofarm, dal Coordinatore regionale Ernesto Toschi:

premesso

- Che in data 1/02/2007 è stato sottoscritto l'Accordo fra la Regione Emilia Romagna e le Associazioni di categoria dei farmacisti convenzionati sulla attività di "Distribuzione per conto" di cui alla lettera a), articolo 8, della legge n. 405/2001;
- Che in data 14/07/2011 l'Accordo prima richiamato è stato prorogato con integrazioni, fino al 31 dicembre 2012
- Che in data 4/3/2013 l'Accordo è stato ulteriormente prorogato sino al 31/12/2013
- Che l'AIFA ha provveduto all'inserimento del farmaco Dabigatran (Pradaxa) in G.U. 1.6.2013, per l'indicazione Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare e ha posto il farmaco in categoria A PHT con indicazione alla distribuzione diretta
- Che è prevista la nuova indicazione terapeutica per altri due farmaci Rivaroxaban (Xarelto) e Apixaban (Eliquis) per i quali è prevedibile che AIFA applicherà le medesime condizioni di inserimento nel PHT

Tutto ciò premesso e considerato, convengono

Anche al fine di evitare possibili difficoltà o disagi per gli utenti, nella gestione delle modalità di applicazione delle disposizioni richiamate nei punti che precedono e valutando in termini sostanzialmente positivi l'esperienza maturata nella conduzione dell'accordo regionale sulla DPC, di concordare quanto di seguito specificato:

1. in attesa di procedere ad una più ampia riformulazione dell'Accordo regionale in atto sulla DPC alla luce dell'esperienza compiuta e delle valutazioni del quadro normativo di riferimento, le specialità corrispondenti ai principi attivi sopra indicati, in tutte le confezioni concedibili dal SSN, a far data dal 1 luglio 2013, e comunque ad acquisita disponibilità dei medicinali da parte delle Aziende sanitarie, saranno distribuite esclusivamente da parte delle farmacie convenzionate secondo le modalità ed entro i limiti stabiliti dal vigente Accordo regionale sulla DPC, con una remunerazione pari a 4,74 euro (IVA inclusa) per singolo pezzo.
2. le farmacie convenzionate si faranno carico altresì della verifica dell'esistenza, della validità e della raccolta del Piano Terapeutico degli specialisti indicati dalla Regione Emilia-Romagna, secondo quanto previsto *dal Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare* e dalle direttive impartite alle Aziende. A tale scopo vengono forniti alle farmacie convenzionate quali strumenti conoscitivi i documenti citati.

L'Assessore alle Politiche per la Salute
Carlo Lusenti

Il Presidente di Federfarma Emilia Romagna
Domenico Dal Re

Il Coordinatore delle farmacie aderenti a Assofarm
Emilia Romagna Ernesto Toschi

IL PRESIDENTE DELLE FARMACIE ADERENTI
A ASSOMFARMA REGIONALE
Dr. ARGENTIERI GIUSEPPE

Bologna 8 luglio 2013