

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

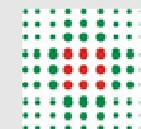
indicazioni, durata, stratificazione del rischio trombotico

Piera Maria Ferrini

Medicina Interna ad indirizzo Angiologico e Coagulativo

Centro Emostasi

Parma 18/3/2014



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria

AGENDA

indicazione alla terapia con anticoagulanti orali

stratificazione del rischio trombotico in previsione di procedure di endoscopia digestiva e toracica

OBIETTIVO DELLA TAO

inibizione controllata e reversibile della coagulazione



massima protezione dalle tromboembolie



minimo rischio emorragico

range terapeutico o target terapeutico

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI (ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K)

**Inibizione dei fattori della coagulazione vitamina-K
dipendenti (II, VII, IX, X)**

**tramite l'inibizione competitiva a livello epatico di
specifiche reduttasi della vit. K.**

**il difetto di tali fattori indotto dalla TAO induce un
allungamento del tempo di protrombina**

espresso come

INR

GRADO DI ANTICOAGULAZIONE VARIA A SECONDA DELLE CONDIZIONI PATOLOGICHE CHE NECESSITANO DI TAO

**Range
terapeutico**

**intervallo di valori
che definisce il
livello di anticoagulazione**

target

**valore ottimale
del test di laboratorio**

AVK

PRINCIPALI FARMACI ANTICOAGULANTI IN USO DERIVATI DICUMAROLOCI

• Warfarin → emivita 32-46 ore
Coumadin 5 mg

• Acenocumarolo → emivita 12 ore
Sintrom 1 mg e 4 mg



NAO

**prevenzione del tromboembolismo nei pazienti con FANV
trattamento della trombosi venosa profonda e prevenzione
delle recidive di TVP ed EP**

- **inibizione diretta e selettiva sui fattori della coagulazione consente una rapida induzione dell'effetto anticoagulante**
- **rapida scomparsa nell'arco delle 24 ore dell'effetto anticoagulante per la breve emivita**
- **gestione dei pazienti più semplice in quanto la dose è fissa non personalizzata**
- **non è necessario il controllo routinario di parametri emocoagulativi (INR)**
- **minori interferenze farmacologiche**

INDICAZIONI ALLA TAO

✓ **Fibrillazione atriale**

✓ **Protesi valvolari cardiache**

✓ **Tromboembolismo venoso**

✓ **Trombosi cardiaca endocavitaria**

✓ **Ictus cerebrale a genesi tromboembolica**

✓ **Arteriopatia periferica in pz selezionati con bypass venosi infrainguinali ad alto rischio trombotico (graft lunghi, sottili, con basso flusso)**

FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE

stratificare il rischio cardioembolico per valutare
l'indicazione alla TAO

utilizzando

score validati da linee guida americane e europee come
CHADS2 score o CHA2DS2-VASC



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

Gregory Y. H. Lip, MD; Robby Nieuwlaet, PhD; Ron Pisters, MD; Deirdre A. Lane, PhD; and Harry J. G. M. Crijns, MD

Background: Contemporary clinical risk stratification schemata for thromboembolism (TE) in patients with atrial fibrillation (AF) are largely

CHA ₂ DS ₂ VASc (2)	
Punteggi attribuiti ai fattori di rischio	
Progresso ictus/TIA	2
Età ≥75 anni	2
Età 65-74 anni	1
Storia di diabete	1
Insufficienza cardiaca recente	1
Ipertensione arteriosa	1
Diabete	1
Insufficienza renale	1
Assenza di precedenti	0

Score (3) CHA ₂ DS ₂ VASc	Eventi cardioembolici in 100 Paz./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)



A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation

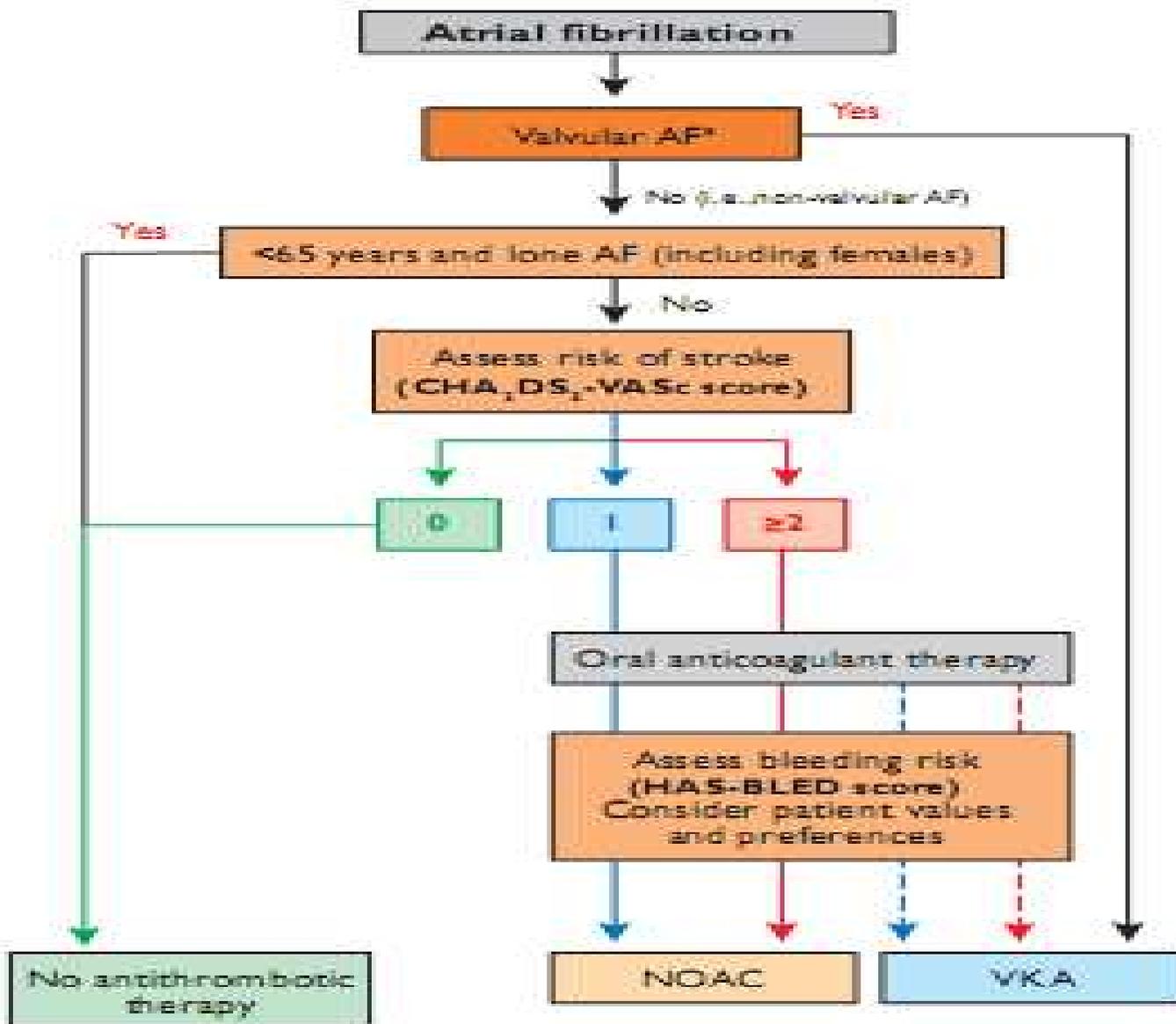
The Euro Heart Survey

Ron Pisters, MD; Deirdre A. Lane, PhD; Robby Nieuwlaet, PhD; Cees B. de Vos, MD; Harry J. G. M. Crijns, MD; and Gregory Y. H. Lip, MD

HAS-BLED (1)	
Punteggi attribuiti ai fattori di rischio	1
regresso ictus/TIA	1
età ≥65 anni	1
storia di emorragia	1
tendenza emorragica	1
ipertensione arteriosa	1
farmaci interferenti con emostasi	1
alcol o droghe (1 punto ciascuna)	1
NR instabile	1
insufficienza epatica o renale (1 punto ciascuna)	1
nessuno dei precedenti	0

Score HAS-BLED	Emorragie maggiori in 100 Paz./anno (IC)
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.50
6—9	non valutabili per mancato rilievo eventi per questi punteggi

INDICAZIONE AI AVK/NAO



PROTESI VALVOLARI CARDIACHE MECCANICHE

19%

TAO A LUNGO TERMINE

riduce in maniera significativa rischio di embolie

PROTESI VALVOLARI MECCANICHE

**si raccomanda TAO a
lungo termine con
range terapeutico**

2.5 – 3.5

con INR

target 3

VARIAZIONE RANGE TERAPEUTICO

TAO a lungo termine
range terapeutico 2-3

TAO a lungo termine
range terapeutico 3-4

**PROTESI VALVOLARI
MECCANICHE AORTICHE A
DOPPIO EMIDISCO**
(St Jude, Medtronic Hall o
Carbomedics)
in pazienti con basso rischio
embolico
↓
in pazienti con ritmo sinusale, non precedenti di
tromboembolismo,
l'ecocardiogramma normale
(funzione di eiezione e atrio sx di
dimensioni normali)

**PROTESI VALVOLARI
MECCANICHE
vecchia generazione
a palla o a disco**

PROTESI BIOLOGICHE

3 mesi di TAO

range terapeutico 2- 3

INR target 2.5

**rischio tromboembolico rilevante
soprattutto nei primi 3 mesi dopo
l'intervento e soprattutto se la
protesi è posizionata in sede
mitralica**

FA

TAO a lungo termine

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA TAO A LUNGO TERMINE INR TARGET 2,5

pazienti ad elevato rischio emboligeno:

- fibrillazione atriale**
- pregressi episodi embolici**
- dimostrazione ecografica di trombosi endocavitaria**

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

19%

obiettivo TAO

prevenire l'estensione del trombo



prevenire recidive precoci e tardive

PATOGENESI TEV MULTIFATTORIALE

fattori di rischio transitori:

- interventi chirurgici
- traumi
- immobilizzazione
- farmaci di vario tipo
- gravidanza e puerperio

PATOGENESI TEV MULTIFATTORIALE

condizioni acquisite

neoplasie

presenza di anticorpi antifosfolipidi

condizioni geneticamente determinate

stati trombofilici congeniti

RACCOMANDAZIONI

FCSA 2013 ACCP 2012

raccomandazione generale

**proseguire la terapia anticoagulante orale per un
minimo di tre mesi dall'episodio di TEV
mantenendo un INR target di 2.5**

range terapeutico 2.0-3.0

**dopo tre mesi valutazione del beneficio/rischio della
prosecuzione di terapia**

TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

VALUTAZIONE RISCHIO EMORRAGICO

rischio annuale di emorragia maggiore legato al trattamento anticoagulante varia dall'1% al 3% e questo rischio aumenta con :

- eta'
- aver già sanguinato aumenta di 2 volte il rischio di sanguinare nuovamente
- IRC
- uso concomitante di FANS
- etilismo
- ictus cerebrale

TEV IDIOPATICO

prima della sospensione valutare la presenza di condizioni trombofiliche “forti” e la ricanalizzazione della trombosi.

TAO

lungo termine

trombosi idiopatiche con fattori di rischio permanenti

□ sindrome da anticorpi antifosfolipidi

□ presenze di fattori trombofilici forti:

➤ deficit di antitrombina, proteina S, proteina C, presenza di doppia eterozigosi o omozigosi per fatt.II e V

➤ malattie mielolinfoproliferative

TEV SECONDARIO
fattore transitorio e rimovibile
3 mesi di TAO

interventi chirurgici, traumi

gravidanza e/o puerperio

allattamento prolungato per cause mediche

RECIDIVA DI TEV

trattamento a lungo termine

rivalutazione annuale → rischio trombotico/emorragico

IPERTENSIONE POLMONARE
POST TROMBOEMBOLICA

trattamento a lungo termine con TAO range terapeutico 2-3

STRATIFICAZIONE RISCHIO TROMBOTICO

il rischio trombotico è associato alla condizione clinica che ha determinato l'indicazione alla terapia anticoagulante orale

si riferisce pertanto alla probabilità che si verifichi un evento tromboembolico maggiore durante la sospensione della medesima.

STRATIFICAZIONE RISCHIO TROMBOTICO

Table 2—Suggested Patient Risk Stratification for Perioperative Arterial or Venous Thromboembolism

Stratum	Indication for VKA Therapy		
	Mechanical Heart Valve	Atrial Fibrillation	VTE
	<ul style="list-style-type: none"> Any mitral valve prosthesis Older (caged-ball or tilting disc) aortic valve prosthesis Recent (within 6 mo) stroke or transient ischemic attack 	<ul style="list-style-type: none"> CHA₂DS₂ score of 5 or 6 Recent (within 3 mo) stroke or transient ischemic attack, Rheumatic valvular heart disease 	<ul style="list-style-type: none"> Recent (within 3 mo) VTE Severe thrombophilia (eg, deficiency of protein C, protein S or antithrombin, antiphospholipid antibodies, or multiple abnormalities)
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Bileaflet aortic valve prosthesis and one of the following: atrial fibrillation, prior stroke or transient ischemic attack, hypertension, diabetes, congestive heart failure, age > 75 yr 	<ul style="list-style-type: none"> CHA₂DS₂ score of 3 or 4 	<ul style="list-style-type: none"> VTE within the past 3 to 12 mo Nonsevere thrombophilic condition (eg, heterozygous factor V Leiden mutation, heterozygous factor XI mutation) Recurrent VTE Active cancer (treated within 6 mo or palliative)
	<ul style="list-style-type: none"> Bileaflet aortic valve prosthesis without atrial fibrillation and no other risk factors for stroke 	<ul style="list-style-type: none"> CHA₂DS₂ score of 0 to 2 (and no prior stroke or transient ischemic attack) 	<ul style="list-style-type: none"> Single VTE occurred > 12 mo ago and no other risk factors

CHA₂DS₂ = Congestive heart failure-Hypertension-Age-Diabetes-Stroke.

PAZIENTI A RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO ELEVATO

- Protesi meccanica mitralica
- Protesi meccanica aortica non recente o associata a FA
- Protesi valvolare con pregresso TE
- FA + pregresso TE arterioso o valvulopatia mitralica
- Precedente TE cardiogeno o non spiegato
- Tromboembolismo venoso recente (< 3 mesi)
- TEV con severa trombofilia

PAZIENTI A RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO BASSO-MODERATO

tutti gli altri pazienti in trattamento AVK

STRATIFICAZIONE RISCHIO TROMBOTICO E BRIDGING

. In patients with a mechanical heart valve, atrial fibrillation, or VTE at high risk for thromboembolism, we suggest bridging anticoagulation *instead of* no bridging during interruption of VKA therapy (Grade 2C).

In patients with a mechanical heart valve, atrial fibrillation, or VTE at low risk for thromboembolism, we suggest no bridging *instead of* bridging anticoagulation during interruption of VKA therapy (Grade 2C).

In patients with a mechanical heart valve, atrial fibrillation, or VTE at moderate risk for thromboembolism, the bridging or no-bridging approach chosen is, as in the higher- and lower-risk patients, based on an assessment of individual patient- and surgery-related factors.

In Chest 2012 approccio meno aggressivo.

Alto rischio: bridging

Basso rischio: no bridging

Moderato rischio: più spazio alla decisione individuale.

Ancora meno indicazioni sul dosaggio di eparina.



BRIDGING NEI PAZIENTI A BASSO-MODERATO RISCHIO TROMBOTICO NELLA PROCEDURA

giorno -5: sospensione della tao (giorno -4 se acenocumarolo)

giorno -3: inizio EBPM a dosaggio profilattico ogni 24 ore

ultima somministrazione di eparina almeno 12 ore prima della procedura

controllo INR prima della procedura

autorizzazione alla procedura con $INR < 1.5$

ripresa dal giorno successivo di EBPM e TAO, quest'ultima ad una dose del 50% superiore a quella abituale per i primi 2 giorni seguita nei giorni successivi dalla dose abituale. controllo INR dopo 3-7 giorni.

sospensione della terapia eparinica quando si prevede che l'INR sia in range terapeutico

BRIDGING NEI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO TROMBOTICO NELLA PROCEDURA

giorno -5: sospensione della TAO (giorno -4 se acenocumarolo)
giorno -3: inizio EBPM ogni 12 ore al 70% del dosaggio terapeutico
ultima somministrazione di eparina almeno 12 ore prima della procedura
controllo INR prima della procedura
autorizzazione alla procedura con INR < 1.5

ripresa dal giorno successivo di EBPM e TAO, quest'ultima ad una dose del 50% superiore a quella abituale per i primi 2 giorni seguita nei giorni successivi dalla dose abituale. Controllo INR dopo 2-3 giorni.
Sospensione della terapia eparinica quando l'INR ha raggiunto il range terapeutico

GESTIONE DELLA TERAPIA CON I NAO IN PREVISIONE DI MANOVRE INVASIVE/INTERVENTI CHIRURGICI

Le indicazioni di seguito riportate derivano dalle indicazioni contenute

programma formativo sui nuovi anticoagulanti orali

documento regionale



raccomandazioni di società scientifiche:

- European Heart Rhythm Association EHRA
- European Society of Cardiology ESC
- Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie antitrombotiche (FCSA)

CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO INTERVENTI CHIRURGICI/MANOVRE INVASIVE

Rischio basso

Estrazione dentaria (fino a 3 denti)*
Chirurgia parodontale*
Impianti odontoiatrici*
Interventi per cataratta o glaucoma*
Chirurgia cutanea minore*
Endoscopie senza biopsia
Endoscopie con biopsia
Biopsie prostatiche o vescicali
Studi elettrofisiologici, ablazione con radiofrequenze, angiografie
Impianto di pacemaker

In questi casi il rischio è considerato molto basso, se possibile una buona emostasi locale

Rischio elevato

- Anestesia lombare, epidurale
- Puntura lombare, neurochirurgia
- Legatura varici esofagee
- Polipectomia endoscopica
- Sfinterotomia e dilatazione stenosi
- Chirurgia toracica, addominale
- Chirurgia ortopedica maggiore
- Biopsie epatiche, renali
- Resezione prostatica trans-uretrale

RISCHIO EMORRAGICO BASSO

TEMPI DI SOSPENSIONE

Normale funzione renale :

PROGRAMMARE PROCEDURE A 24 H DALL'ULTIMA DOSE DI NAO

Funzione renale ridotta:

Pazienti in cura con dabigatran:

- se VFG <80 ml/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose,

- se VFG <50 ml/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose,

Pazienti in cura con apixaban e rivaroxaban:

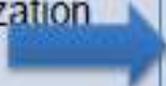
- se VFG tra 15 e 30 ml/min: almeno 36 h dopo ultima dose.

TEMPISTICA DI INTERRUZIONE DELLA TERAPIA NELLE PROCEDURE AD ALTO RISCHIO EMORRAGICO

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban *		Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 h or 24h after last intake)							
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	no data yet	no data yet	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	no data yet	no data yet	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	no data yet	no data yet	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min	not indicated	not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	no data yet	no data yet	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	no official indication for use							

EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Hein Heidbuchel et al. Europace (2013)15, 625-651.

QUANDO RIPRENDERE I NAO?

Procedures with immediate and complete haemostasis; atraumatic spinal/epidural anesthesia or clean lumbar puncture. 	Resume 6–8 h after surgery
Procedures associated with immobilization 	Initiate reduced or intermediate dose of LMWH 6–8 h after surgery if haemostasis achieved.
Procedures with post-operative risk of bleeding 	Restart NOACs 48–72h after surgery upon complete haemostasis Thromboprophylaxis (e.g. with LMWH) can be initiated 6-8 h after surgery

EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel et al. Europace (2013)15, 625-651.

QUANDO RIPRENDERE TERAPIA NAO **DOPO PROCEDURE AD ALTO RISCHIO** **EMORRAGICO?**

- Per molti interventi riprendere la terapia anticoagulante nelle prime 48-72 ore può determinare un rischio di sanguinamento maggiore del rischio cardioembolico

differire la ripresa della terapia anticoagulante di almeno
48-72 ore.

RISCHIO EMORRAGICO ELEVATO

**In ogni realtà locale è di fondamentale importanza
la collaborazione tra professionisti coinvolti
per condividere percorsi comuni**

**e
per consentire che si attuino le procedure ottimali
di sospensione e ripresa dei NAO**