

**ANTONIO PIO D'INGIANNNA**

**LA TERAPIA  
ANTICOAGULANTE  
ORALE**

**ISTRUZIONI PER L'USO**

Chi per professione e missione ha scelto di fare il medico di famiglia, della persona, olistico, sa bene quanto tempo occorra per l'aggiornamento, che deve essere continuo, visto il progredire della medicina. Per questo organizziamo il nostro lavoro di formatori, in equipe, chiedendo a tanti bravi volontari, cultori delle varie materie o, addirittura, specialisti, di sviluppare il lavoro di ricerca bibliografica e di studi per i vari argomenti, per prepararci un "prodotto" finito, completo, che ci presenti lo stato dell'arte, facilmente consultabile e che sia "pratico", cioè permetta non solo di sapere di più, ma anche di saper fare di più.

Sul trattamento anticoagulante orale mi sono prestato a fare "il cireneo", concludendo questo lavoro, dopo averlo sottoposto al vaglio di numerosi corsi di formazione e confronti con altri colleghi, che mi hanno testimoniato la sua utilità nella pratica quotidiana.

Il numero di pazienti in TAO sta aumentando negli ultimi anni ed il trattamento nella sola fibrillazione atriale potrebbe diventare, molto presto, una vera emergenza. I medici di famiglia, insieme ai colleghi dei centri di sorveglianza, ciascuno con le proprie competenze, dovranno fronteggiare queste evenienze.

Spero che il manuale incontri benevolenza in quanti vorranno onorarmi della propria attenzione. Da parte mia ringrazio tutti i ricercatori del mondo che hanno permesso la migliore gestione possibile, attualmente, della TAO, per i nostri pazienti.

Un ringraziamento particolare va ai colleghi Claudio Cimminiello, direttore della U.O. di Medicina Interna di Vinmercate (MI); a Ferdinando Laghi, direttore della U.O. di Medicina Interna di Castrovillari (CS), e all'editore, dott. Luigi Troccoli, che con i loro consigli mi hanno sostenuto in questa iniziativa.

Antonio Pio D'Ingianna\*

\* Medico di Famiglia, Altomonte (CS)

## PREFAZIONE

Scrivere una prefazione per una monografia sulla terapia anticoagulante orale e sul warfarin in particolare è sempre stimolante e diversamente non potrebbe essere quando si pensi che questo farmaco, introdotto nell'uso come veleno per topi oltre 50 anni fa, non smette di suscitare l'interesse dei clinici e dei ricercatori. La più prestigiosa rivista di Medicina Clinica, il New England Journal of Medicine, ha già dedicato nei primi 5 mesi del 2005, due articoli originali di ricerca a questo "vecchio" principio, uno sul trattamento delle stenosi arteriose intracraniche e l'altro sui meccanismi geneticamente determinati di resistenza al warfarin. Si tratta, insomma, di un farmaco sempre al centro del dibattito, tra chi vorrebbe ridimensionarne l'impiego per i molti problemi che ne condizionano l'uso (obbligatorietà del monitoraggio di laboratorio, rischio emorragico) e di chi ne magnifica l'efficacia ed il basso costo. E mentre vanno deluse, per il momento, le aspettative di chi attendeva i nuovi anticoagulanti che soppiantassero il warfarin, non si può non ricordare come anche per questo settore della terapia ci si trovi davanti ad un inestricabile groviglio di interessi e di pulsioni che hanno talora poco a che fare con la salute dei pazienti e che comprendono la problematica sicurezza dei nuovi anticoagulanti candidati a sostituire il vecchio warfarin ma anche il timore per il loro annunciato elevato costo e l'incerto destino dei tanti centri per la terapia anticoagulante che rischierebbero di finire in soffitta insieme con il warfarin se questo vi fosse relegato. Un panorama molto difficile e complicato! Molto meno difficile indicare nell'autore di quest'opera, il dr Antonio Pio D'Ingianna, fino all'altro ieri un allievo ma che rapidamente ha raggiunto oggi l'eccellenza. La sua passione lo ha portato a studiare non solo gli aspetti teorici classici della dottrina della terapia anticoagulante ma anche quelli pratici applicativi, di "dettaglio" che troppe volte sfuggono a trattazioni come questa. La tenacia, la passione, la caparbia e la preparazione di Antonio D'Ingianna sono giustamente ricompensate dalla pubblicazione di quest'opera cui mi onoro di aver dato un piccolo contributo.

Claudio Cimminiello\*

\* Direttore della U.O. di Medicina Interna di Vinmercate (MI)

## Presentazione

Sono lieto e onorato di poter commentare la monografia del collega Antonio Pio D'Ingianna su "La Terapia Anticoagulante Orale", sia per la mia estrazione di ematologo-coagulazionista, ma soprattutto per l'amicizia e la stima professionale che mi legano all'Autore. Sentimenti che però non condizionano la valutazione e le considerazioni su un lavoro che appare scientificamente assai valido e prezioso dal punto di vista pratico.

Il trattamento con anticoagulanti orali, che pure interessa un elevatissimo numero di pazienti e che trova indicazioni sempre più ampie di patologia e di fasce di età, è da sempre ammantato di cautele o addirittura timori, anche da parte della classe medica. Ciò a motivo principalmente dei potenziali rischi emorragici, che rappresentano tuttavia una eventualità piuttosto remota in un trattamento ben condotto. E proprio la puntuale definizione e le minuziose specificazioni date dall'Autore, praticamente in ogni possibile condizione clinica, renderanno, a mio avviso, questo lavoro prezioso per i Medici di Famiglia e di utilissimo riferimento anche per i Colleghi ospedalieri. Le situazioni cliniche, ma anche le interferenze e le influenze alimentari, sono poi corredate da una serie ampia e completa di aggiornati riferimenti bibliografici che innervano, irrobustendola, la monografia e rappresentano inoltre utilissimi spunti per approfondire singoli aspetti che dovessero interessare il Lettore.

La disamina delle possibili, future prospettive della terapia anticoagulante, tra speranze e incertezze, contribuisce ulteriormente a rendere completa ed esauriente la trattazione.

D'altronde l'estrazione del dott. D'Ingianna, egli stesso Medico di Famiglia, con decisa propensione alla ricerca e all'approfondimento scientifico, ampiamente rende ragione di questa felice sintesi.

E' pertanto facile prevedere a questo scritto una fortuna ed una diffusione certamente del tutto meritate.

Ferdinando Laghi\*

\* Direttore della U.O. di Medicina Interna di Castrovillari (CS)

## INDICE

### **1. La terapia anticoagulante orale (TAO)**

---

- 1.1 Introduzione
- 1.2 I farmaci anticoagulanti orali. Meccanismo d'azione
- 1.3 Indicazioni generali alla TAO
- 1.4 Controindicazioni alla TAO
- 1.5 Effetti indesiderati della TAO
- 1.6 Come si controlla la TAO ?

### **2. Linee-guida per la TAO**

---

- 2.1 L.G. per iniziare la terapia con Warfarin
- 2.2 Calcolo della dose di mantenimento di Warfarin nella terapia cronica
- 2.3 Algoritmo-follow-up dell'INR

### **3. Sovradosaggio di Warfarin**

---

- 3.1 Raccomandazioni in caso di sovradosaggio

### **4. Quali le raccomandazioni, in caso di intervento chirurgico o procedure invasive, per un paziente in TAO?**

---

- 4.1 Protocollo : bilanciamento tra entità del rischio trombotico in caso di sospensione della TAO/ entità di rischio emorragico delle procedure
- 4.2 La terapia ponte

### **5. Indicazioni cliniche alla TAO**

---

- 5.1 Considerazioni generali
- 5.2 Fibrillazione atriale non valvolare (FANV)
- 5.3 Valvulopatie
- 5.4 Ictus ischemico da stenosi e/o dissecazione carotidea o artt. vertebro-basilari
- 5.5 Ictus da patologia aterosclerotica dei tronchi arteriosi extracranici (prevenzione secondaria)
- 5.6 Arteriopatie periferiche
- 5.7 Cardiopatia ischemica (prevenzione secondaria)
- 5.8 Protesi valvolari cardiache meccaniche e/o biologiche
- 5.9 Trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare
- 5.10 Quando si può curare a domicilio?

- 5.11 La trombocitopenia immune da eparina
- 5.12 Trombosi dei seni venosi cerebrali
- 5.13 TAO e stato trombofilico
- 5.14 Tabella riassuntiva sulle indicazioni alla TAO

## **6. TAO ed interazione con altri farmaci**

---

- 6.1 Considerazioni generali
- 6.2 Interazioni con altri farmaci: significatività 1; interazione a severità grave ed adeguatamente documentata
- 6.3 Interazione con altri farmaci: significatività 2; interazione a severità moderata e a documentazione probabile-sospetta
- 6.4 Farmaci che hanno una minore interferenza con la TAO: considerazioni riassuntive
- 6.5 TAO e contraccezione orale

## **7. TAO ed altre interazioni**

---

- 7.1 Fattori endogeni
- 7.2 Interazioni alimentari
- 7.3 Interazioni con prodotti a base di erbe

## **8. Quali prospettive nella TAO ?**

---

## **9. Bibliografia**

---

## 1. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

---

### 1.1 Introduzione

Dal 1988 al 1991 i pazienti in TAO, in Italia, sono passati da 164.250 a 206.104, con un incremento di circa il 24%, mentre per l'anno 2001, si prevedeva, con stima conservativa, che sarebbero stati ben 400.000 i pazienti in TAO, con un incremento notevole ( 90-95%) in questi ultimi 10 anni considerati (fonte FCSA anno 2003).In effetti, ad oggi, sembra che i pazienti in TAO siano circa l'1% della popolazione generale (400-500.000)

Quali i motivi?

Certamente un aumento delle indicazioni per i trattamenti con TAO a lungo termine ( o per tutta la vita), ma anche una maggiore applicazione-dedizione da parte degli operatori sanitari, specie nel controllo e sorveglianza della terapia, ed uno sviluppo dei sistemi informatici e tecnologici di ausilio per un ottimale controllo ed una standardizzazione efficace (vedi i sistemi informatici dedicati e i coagulometri, sempre più affidabili).

La formazione dei centri di sorveglianza ha dato, certamente, un impulso notevole all'uso della TAO, ma questo sistema, lodevole per impegno e professionalità, non sembra, già da ora, sufficiente a garantire un buon controllo di tutto il sistema.

Da taluni autori, addirittura, si afferma che " il controllo della TAO nella sola F.A., diventerà presto un vero e proprio problema di sanità pubblica".

Si pone la necessità, quindi, che nel livello di controllo, supervisione e consulenza della TAO, si inserisca il MMG, lasciando i Centri specializzati come consulenti di secondo livello, liberandoli dal controllo della gran parte dei pazienti in TAO, per intervenire soprattutto " nei casi più problematici, di consulenza, o nel caso di complicanze o di altre evenienze particolari (interventi chirurgici particolari; gravidanze non programmate,etc.)" (prof. Anton Giulio Dettori, XI convegno FCSA, Abano Terme, Aprile 2001).

L'obiettivo futuro sarà quello di avere sempre più pazienti informati e formati nella gestione della propria terapia, sul modello tedesco, per esempio, che utilizzano i coagulometri a casa e, alcuni, sono anche capaci di modificare il dosaggio dell'anticoagulante in relazione al dato ottenuto (self-management).

Le cose che si conoscono, sono sempre le più facili e semplici: lo stesso discorso vale per la TAO (che resta, comunque, delicata).

Occorre, quindi, conoscere bene i farmaci che andremo ad utilizzare, le loro indicazioni, posologie e monitoraggio, controindicazioni, effetti collaterali ed interazioni, antidoti.

## 1.2 I farmaci anticoagulanti orali . Meccanismo d'azione.

**Warfarina (Coumadin) cp. 5 mg. (in USA in vendita anche cp. da 2 mg: presto anche in Italia? Sollecitata tale possibilità, alla Bristol-Meyers).** Ha una emivita che oscilla tra 25 e 60 ore, con una media di circa 40 ore; la durata di azione è di circa 2-5 giorni. Si lega quasi completamente (99%) alle proteine plasmatiche; mentre passa attraverso la placenta (ecco il motivo della controindicazione in gravidanza, specie nei primi 3 mesi e negli ultimi), ma non nel latte materno (l'allattamento, infatti, non è una controindicazione). Viene trasformata dal fegato e reni in metaboliti inattivi, escreti nelle urine e nelle feci.

**Acenocumarolo (Sintrom) cp. 1 mg., 4 mg.** Ha un'emivita più breve (10-24 ore), un effetto sul PT più rapido e una durata d'azione più breve (2 giorni). Anch'esso legato per il 99% alle proteine plasmatiche, per cui la dose farmacologicamente attiva è una minima parte. Questo spiega uno dei motivi per cui molti farmaci, spiazzando gli anticoagulanti dal loro legame proteico, ne provocano un aumento dell'attività, con gravi rischi di emorragie e complicanze per il paziente.

Il Warfarin è il farmaco di scelta e quello maggiormente utilizzato (Guida all'uso dei farmaci, vol. 1, anno 2002, pag. 71).

Gli anticoagulanti orali sono antagonisti della vitamina K, e agiscono a livello epatico, inibendo la sintesi dei fattori II, VII, IX, X della coagulazione e le proteine anticoagulanti C e S, mediante l'inibizione competitiva dell'enzima epossidoreduttasi (Goodman & Gilman: "Le basi farmacologiche della terapia. McGraw-Hill 1 ediz. Italiana, 1997).

Non agiscono sulle molecole completamente carbossilate, già in circolo: quindi, per avere l'effetto anticoagulante, occorre aspettare qualche giorno di terapia, considerando l'emivita lunga di alcuni di questi fattori (es. fattore II, emivita di 50 ore), anche se il tempo di protrombina può risultare allungato poco dopo la somministrazione ( per l'emivita più breve di alcuni fattori, tipo il VII: emivita di 6 ore).

Ricordo che qualsiasi antagonista della vitamina K produce uno **stato transitorio di ipercoagulabilità** prima di determinare gli effetti anticoagulanti; infatti l'emivita delle proteine C ed S (proteine anticoagulanti) è inferiore a quella dei fattori della coagulazione, e sono le prime ad essere inibite dal warfarin: **per questo motivo è indicata l'embricazione della TAO con la terapia eparinica di solito per 4-5 giorni, prima di continuare solo con la TAO, quando l'INR arriva a 2.**

**1.3 Le indicazioni** della TAO sono essenzialmente la profilassi e/o il trattamento delle trombosi venose e della loro estensione, del tromboembolismo polmonare, delle tromboembolie arteriose associate a F.A. o a sostituzione valvolare; prevenzione e trattamento degli ictus cardioembolici (in particolari casi di IMA; trombosi intracavitarie; dissezioni vascolari carotidiche e/o vertebrali); profilassi del reinfarto.



## 1.4 Controindicazioni alla TAO

Sulle controindicazioni alla TAO esistono molte discussioni, tanto che la suddivisione in controindicazioni assolute e relative non è agevole. Per esempio le linee guida SPREED 2003 indicano tra le controindicazioni assolute solo la gravidanza (per alcuni periodi) e l'emorragie maggiori (specie entro 1 mese dall'insorgenza dell'evento e se a rischio vitale), mentre considerano tutte le altre controindicazioni come condizioni a rischio di complicanze. Altri AA. considerano tra le controindicazioni assolute anche la scarsa compliance del paziente e dei suoi familiari, o l'ipertensione arteriosa grave non controllata (con valori di sistolica >180 mmHg e >100 mmHG per la diastolica); altri inseriscono anche l'ulcera peptica attiva, per esempio. Forse, a parer mio, è preferibile mantenere la suddivisione prevista dalle linee guida SPREED, valutando ogni volta, in base al rapporto rischio/beneficio, l'eventualità di iniziare una TAO in pazienti che presentino una condizione clinica a rischio di complicanze. Pertanto avremo come **controindicazioni assolute**:

- **gravidanza** . Come già affermato, gli anticoagulanti orali attraversano la barriera placentare e passano nel sangue fetale. Gli effetti maggiori si hanno nel 1° trimestre (azione teratogena: condrodysplasia puntata, caratterizzata da ipoplasia nasale e malformazioni ossee; anche malformazioni a carico del SNC) e nelle ultime 4-6 settimane (pericolo di emorragie placentari e/o fetali), che restano i periodi della gravidanza a controindicazione assoluta. In pratica, però, si preferisce sostituire la TAO con la terapia eparinica, per tutto il periodo della gravidanza: questo trattamento non è pericoloso e va protratto fino al parto. La donna in TAO che si accorge di essere in gravidanza, deve interrompere la terapia prima della sesta settimana di gestazione, per vedere ridotto notevolmente il rischio di anomalie fetali (Guida all'uso dei farmaci, vol.1, anno 2002). Caso particolare la donna in gravidanza e portatrice di protesi valvolare meccanica: l'eparina non è in grado di evitare cardioembolismi. Una opzione potrebbe essere quella di somministrare l'eparina a dosi generose nel 1° trimestre, sostituendola con il warfarin nel secondo trimestre, fino alla 38° settimana, quando verrebbe nuovamente sostituito con l'eparina fino a 12 ore prima dell'induzione del parto, che verrebbe continuata nel post-partum e dopo 4-5 giorni embriicata con il warfarin. Nessun problema invece per l'allattamento in TAO: l'anticoagulante non si ritrova nel latte materno.

- **emorragie maggiori**, specie se a rischio vitale: si consiglia di non iniziare la TAO se non dopo 1 mese, se le condizioni generali del paziente lo consentano.

Si calcola che ci sia il 3-7% di casi all'anno di emorragie, dovuti al trattamento con warfarin.

### Le seguenti condizioni le considereremo a rischio di complicanze:

- ipertensione arteriosa severa e non controllata
- grave insufficienza epatica
- coagulopatie
- grave patologia neoplastica
- recenti interventi chirurgici
- malformazioni vascolari
- paziente con psicosi e/o non collaborante
- alcoolismo cronico con epatopatia (l'assunzione "normale" di alcool non interferisce con la TAO)
- insufficienza renale
- recente ictus cerebrale, aneurismi cerebrali
- pericardite, endocardite
- varici esofagee, ernia iatale, diverticolosi del colon
- malattie biliari
- piastrinopenia, disturbi dell'emostasi

- età avanzata >80 anni (gli anziani sono maggiormente a rischio di emorragie, probabilmente perché la clearance del warfarin declina con l'età e, allo stesso tempo, presentano un aumentato rischio tromboembolico, specie per la fibrillazione atriale. Allora, se proprio dobbiamo fare una TAO, in questi pazienti, bisogna cominciare con basse dosi)
- tireotossicosi
- meno-metrorragie
- emorroidi severe
- malattie infiammatorie intestinali

### 1.5 Effetti indesiderati

I principali sono di tipo emorragico, che possono verificarsi a danno di qualsiasi organo, anche con conseguenze fatali. Tale rischio è influenzato dall'intensità della TAO, dall'affezione di base del paziente, dall'uso concomitante di altri farmaci e, quindi, dalle loro interazioni (come vedremo in seguito).

Altri effetti indesiderati, rari: reazioni allergiche, embolizzazioni colesteriniche (di solito microembolizzazioni, in vari distretti, più frequentemente a livello dei reni, pancreas, fegato, milza, cute); epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici, edema, febbre, vasculite, rash cutanei, dermatite (incluse forme bollose), orticaria, crampi, flatulenza e dolori addominali, malessere, astenia, priapismo, letargia, cefalea, capogiro, alterazioni del gusto, prurito, alopecia, intolleranza al freddo, parestesia. Riferite eccezionalmente calcificazioni tracheo bronchiali, di significato clinico non noto, a seguito di trattamenti prolungati con warfarin.

A livello dell'apparato digerente, segnalati comparsa di nausea, vomito, diarrea e crampi addominali, e sporadici casi di colestasi intraepatica, reversibile dopo sospensione del trattamento. A livello della cute si evidenzia l'effetto collaterale non emorragico più importante, in corso di TAO: la necrosi cutanea. Questa rara complicanza di solito si manifesta tra il terzo e l'ottavo giorno di terapia, ed è causata da una trombosi estesa delle vene e dei capillari del tessuto adiposo sottocutaneo. Si manifesta, soprattutto, a carico di aree con abbondante pannicolo adiposo, quali mammelle, natiche, cosce, addome. Inizialmente si ha la comparsa di una lesione cutanea dolorosa, di aspetto eritematoso o emorragico, successivamente bolloso, che può culminare in necrosi gangrenosa. I pazienti che hanno deficit genetici di proteina C e S, sembrano i più a rischio. La somministrazione di vitamina K ed eparina può prevenire la progressione a necrosi franca, altrimenti è necessario il trattamento chirurgico. (da P. Benigno-B. Tartaglino- E. Aluffi: "Effetti indesiderati da farmaci".

Ediz. Medico Scientifiche S.r.l. 1998).

### 1.6 Come si controlla la terapia anticoagulante ?

$$\text{INR} = \frac{\text{PT paziente in sec.}}{\text{PT controllo in sec.}} \text{ ISI}$$

INR= International Normalized Ratio

ISI = International Sensitivity Index (indice internazionale di sensitività)

E' un indice standardizzato, valido per tutti i laboratori.

Come vedremo in seguito, il range dell'INR entro cui la terapia anticoagulante orale deve mantenersi, nelle varie patologie, è per la maggior parte tra 2,0-3,0 (con target sui 2,5), e, solo in alcuni casi (es. per alcune protesi valvolari meccaniche) si attesta su valori tra 2,5-3,5 (con target 3,0). Tale range dovrebbe essere mantenuto per il maggior tempo possibile della durata totale della terapia (almeno il 70%)

## 2. LINEE -GUIDA PER LA TAO

### 2.1 L.G. per iniziare la terapia con Warfarin (Coumadin)

La prima prescrizione di terapia anticoagulante orale, viene, di solito, effettuata dal medico specialista, anche se, con il successo e la sicurezza della terapia con eparina a basso peso molecolare, sempre più spesso è prevedibile che si tenda a curare alcune malattie, come la trombosi venosa profonda, per esempio, anche a domicilio, per cui anche il MMG potrebbe essere chiamato, in prima istanza, a prescrivere una terapia anticoagulante orale fin dall'inizio.

Esistono numerose linee-guida, a tal proposito, e ne proporrò una delle tante che preferisce far iniziare la terapia con una dose di 5 mg. di warfarin (Coumadin), considerando non più raccomandata la dose-carico di 10 mg, per il maggiore rischio di sovradosaggio. Tale algoritmo viene suggerito, soprattutto, per pazienti ospedalizzati, con possibilità di controllo dell'INR anche quotidiano, se necessario. E' evidente che praticarlo a domicilio presuppone la possibilità, da parte del medico, di poter accedere con facilità ad un laboratorio attrezzato, espletando tutte le raccomandazioni necessarie per il prelievo ottimale del sangue, e/o di avere a disposizione un coagulometro di ultima generazione. Questo algoritmo non può essere usato nei pazienti che fanno uso di amiodarone, per l'interferenza tra i farmaci (si richiedono, infatti, dosi dell'anticoagulante ridotte del 30-50% rispetto al normale). Al contrario, è compatibile con il contemporaneo uso di eparina, sia non frazionata che a basso peso molecolare. (algoritmo di Crowler et al, Arch Intern Med 1999; 159:46-48; Ann Intern Med 1997; 127:332-333). "Nel trattamento iniziale con warfarin non ci sono differenze significative tra ricorso a sistemi esperti (informatici) e gestione clinica standard, rispetto al tempo necessario per raggiungere livelli terapeutici di anticoagulazione " (Clinical evidence vol. 2 anno 2003, pag. 50)

	INR	Dosage in mg.
DAY 1	A baseline INR should be obtained prior to starting warfarin	5.0 mg
DAY 2	<1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 2.5 > 2.5	5.0 mg 2.5 mg 1.0 - 2.5 mg 0.0 mg
DAY 3	<1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	5.0 -10.0mg 2.5 - 5.0 mg 0.0 - 2.5 mg 0.0
DAY 4	< 1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	10.0 mg 5.0 -7.5 mg 0.0 - 5.0 mg 0.0
DAY 5	< 1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	10.0 mg 7.5 -10.0mg 0.0 - 5.0 mg 0.0
DAY 6	< 1.5 1.5 - 1.9 2.0 - 3.0 > 3.0	7.5 12.5mg 5.0 10.0mg 0.0 - 7.5 mg 0.0

Target INR 2,5 (range 2,0-3,0) valore di INR:	Target INR 3,0 (range 2,5-3,5) valore di INR:	Adeguamento della dose di Warfarin	Controllo dell'INR
< 1,5	<1,5	Incrementare la dose totale settimanale del 10-20% (considerare la possibilità di una extra-dose, da aggiungere alla dose del 1° giorno, corrispondente al 5-10% della dose totale settimanale).	4-8 giorni
		Come sopra	4-8 giorni
1,5-1,9	1,5-2,4	Incrementare la dose settimanale del 5-10% (considerare la possibilità di una extra-dose, da aggiungere alla dose del 1° giorno, corrispondente al 5-10% della dose totale settimanale)	7-14 giorni
		Come sopra	7-14 giorni
2,0-3,0	2,5-3,5	Mantenere le dosi settimanali raggiunte	Vedi algoritmo-follow-up
		Come sopra	Come sopra
3,1-3,9	3,6-4,5	Ridurre del 5-10% la dose totale settimanale (eventualmente ridurre del 5-10% della dose totale settimanale la dose del 1° giorno)	7-14 giorni
		Ridurre del 5-10% la dose totale settimanale. Considerare l'opportunità di sospendere la terapia per 1 giorno	7-14 giorni
4,0-4,9	4,5-5,0	Sospendere per 1 giorno la terapia. Ridurre del 10-20% la dose totale settimanale.	4-8 giorni
		Sospendere la terapia per 1-2 giorni. Riprendere con la riduzione del 10-15% della precedente dose totale settimanale	2-8 giorni
>5,0	>5	Stop al Coumadin fino a quando l'INR = 3,0. Riprendere il Warfarin con dosi ridotte del 20-50% rispetto alla dose settimanale totale assunta precedentemente	quotidiano
		Come sopra	Come sopra

## 2.2 Calcolo della dose di mantenimento di Warfarin in pazienti in terapia cronica

Non ci sono prove chiare che per mantenere livelli terapeutici dell'anticoagulante, per tempi più lunghi, un sistema esperto (informatizzato) sia migliore della gestione clinica standard (Clinical Evidence ed. Ital. Vol 2 anno 2003 pag.50)

### 2.3 Algoritmo-follow-up dell'INR

<b>ALGORITMO-FOLLOW-UP N° DI VOLTE CONSECUTIVE IN CUI SI TROVA L'INR NEL RANGE STABILITO</b>	<b>TEMPO PER RIPETERE IL DOSAGGIO DELL'INR</b>
<b>1</b>	<b>5-10 GIORNI</b>
<b>2</b>	<b>2 SETTIMANE</b>
<b>3</b>	<b>3 SETTIMANE</b>
<b>4</b>	<b>4 SETTIMANE</b>

**Naturalmente se il paziente modifica le proprie abitudini alimentari e/o assume farmaci, per il rischio di interazioni, l'INR andrà valutato più spesso.**

Il controllo della TAO, nel paziente in trattamento cronico, può essere pane quotidiano per il MMG. Per questo avere a portata di mano uno schema per il calcolo ed il controllo della dose, può essere molto utile, a meno che il medico non sia dotato di un programma informatico dedicato, come quelli in uso, per esempio, nei centri di sorveglianza. (Tratto, integrato e modificato dalle linee guida dell'Università del Michigan; del Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston; dal protocollo del Wishard Memorial Hospital - Ansell JE, et al. Arch Intern Med 1995; 155:2185-9 )

### 3. SOVRADOSAGGIO DI WARFARIN

---

#### 3.1 Quali le raccomandazioni in caso di sovradosaggio di Warfarin?

**Se INR >5 ma <9 , senza sanguinamento in atto:**

in assenza di fattori di rischio aggiuntivi di emorragia:

- sospendere il warfarin per 1 o più somministrazioni, monitorare l'INR frequentemente e riprendere a dosaggio minore quando l'INR è in range terapeutico;

in presenza di fattori di rischio aggiuntivi per emorragia:

- sospendere 1 dose di warfarin e somministrare per os 1-2,5 mg di vitamina K
- in caso di intervento chirurgico d'urgenza o estrazione dentaria: sospendere warfarin e somministrare per os 2-4 mg di vitamina K (è attesa la riduzione dell'INR dopo 24 ore, in caso contrario somministrare una seconda dose di 1-2 mg di vitamina K).

**Se INR >9 e <20, senza sanguinamento in atto:**

- sospendere warfarin e somministrare per os 3-5 mg di vitamina K (è attesa la riduzione in 24-48 ore. Monitorare Inr e, se necessario, somministrare una seconda dose di vitamina K).

**Se INR >20 e/o in caso di emorragia grave:**

- somministrare 10 mg di vitamina K in infusione e.v. lenta (ripetibile ogni 12 ore)+ (in base all'urgenza della situazione) plasma fresco congelato o complesso protrombinico.

Naturalmente, nei casi più gravi, è necessario il ricovero ospedaliero.

Se fosse necessario proseguire la terapia anticoagulante, dopo alte dosi di vit.K, somministrare eparina fino alla scomparsa dell'azione della vitamina K e ripresa della sensibilità al warfarin (anche 7 giorni).

(tratto da linee guida per il Coumadin della Harvard Medical School, Boston)

#### 4. QUALI LE RACCOMANDAZIONI, IN CASO DI INTERVENTO CHIRURGICO O PROCEDURE INVASIVE, PER UN PAZIENTE IN TAO ?

##### 4.1 Protocollo

Diversi sono i protocolli proposti. Di seguito riporto il contributo del dott. Claudio Cimminiello, direttore U.O. Medicina Interna Vimercate (MI), cui va il mio sincero ringraziamento.

Il problema dell'atteggiamento da tenere in caso di interventi chirurgici o procedure invasive nei pazienti in TAO si presenta frequentemente nella pratica clinica ma non trova sufficienti risposte negli studi clinici (davvero scarsi in materia) per adottare una condotta "basata sull'evidenza".

Le linee-guida sull'argomento, largamente improntate all'empirismo, propongono la questione in termini di bilancio tra entità del rischio trombotico dei pazienti in caso di sospensione della TAO ed entità del rischio emorragico delle procedure. Va anche premesso, a livello generale, che negli ultimi tempi è divenuta meno praticabile la consuetudine di qualche anno fa che prevedeva l'ingresso in ospedale del paziente in TAO alcuni giorni prima dell'intervento/della procedura ed il suo temporaneo svezamento con l'avvio di terapie "di ponte" (in pratica, la somministrazione di eparina fino alla ripresa della TAO dopo l'intervento). Oggi il paziente rimane in ospedale il minimo indispensabile ed è delegata al Medico di Medicina Generale larga parte del ricordato percorso. Va anche aggiunto che sempre più pazienti anziani in TAO presentano questo problema ed è intuitivo che proprio negli anziani è più difficile tracciare un profilo affidabile di rischio trombotico da sospensione da una parte e rischio emorragico dall'altra.

In pratica converrà fare riferimento alle 3 situazioni per cui la TAO a lungo termine è più frequentemente prescritta:

- Posizionamento di protesi valvolari cardiache
- Fibrillazione Atriale cronica
- Profilassi secondaria della Trombosi Venosa Profonda /Embolia Polmonare

Nella tabella I sono riportati il rischio connesso con la presenza di diverse tipologie di protesi valvolari meccaniche cardiache e la condotta consigliata a proposito dell'anticoagulazione alternativa alla TAO.

Tabella I: Rischio di tromboembolismo in pazienti in TAO per valvole cardiache

Categoria di rischio	Caratteristiche cliniche	Gestione terapia anticoagulante
Alto Rischio	Ictus o TIA recente (entro 1 mese) Qualsiasi protesi mitralica Valvola aortica a pallina (tipo Starr-Edwards) e valvole aortiche a singolo disco (impianti di fine anni 70)	Terapia a ponte fortemente raccomandata
Medio Rischio	Valvola aortica a doppio disco e più di 2 fattori di rischio di ictus*	Terapia a ponte da prendere in considerazione
Basso Rischio	Valvola aortica a doppio disco e meno di 2 fattori di rischio per ictus*	Terapia a ponte opzionale

\* fattori di rischio per ictus: fibrillazione atriale; precedente ictus; precedente TIA; Ipertensione arteriosa; età >75 anni; diabete mellito; disfunzione ventricolare sinistra.

E' intuitivo, sulla base della tabella sopra riportata, che il rischio molto elevato di tromboembolia comporta la necessità di mantenere una efficace protezione antitrombotica durante il periodo perioperatorio o periprocedurale mentre il basso rischio potrebbe, in teoria, comportare la temporanea attenuazione del regime di intensità della TAO senza ulteriori misure.

Anche per la fibrillazione atriale cronica si possono suddividere i pazienti sulla base del loro rischio tromboembolico, come riportato nella tabella II

Tabella II: Rischio di tromboembolismo in pazienti in TAO per Fibrillazione Atriale Cronica

Categoria di rischio	Caratteristiche cliniche	Gestione terapia anticoagulante
Alto Rischio	Ictus o TIA recente (entro 1 mese) Valvulopatia mitralica Cardiopatìa organica	Terapia a ponte fortemente raccomandata
Intermedio Rischio	Fibrillazione atriale cronica non valvolare e 2 o più fattori di rischio di ictus*	Terapia a ponte da prendere in considerazione
Basso rischio	Fibrillazione striale cronica non valvolare e meno di 2 fattori di rischio di ictus*	Terapia a ponte opzionale

Infine, una tabella analoga alle 2 precedenti a proposito del rischio dei pazienti in TAO per Tromboembolismo venoso

Tabella III: Rischio di tromboembolismo in pazienti in TAO per TVP/ Embolia Polmonare

Categoria di rischio	Caratteristiche cliniche	Gestione terapia anticoagulante
Alto Rischio	Recente TVP o EP (nelle 3 settimane precedenti) Cancro Anticorpi antifosolipidi Comorbilità importante	Terapia a ponte fortemente raccomandata
Intermedio Rischio	TVP/EP nei 6 mesi precedenti o TVP comparsa mentre la TAO era sospesa	Terapia a ponte da prendere in considerazione
Basso rischio	Nessuna di quelle elencate sopra	Terapia a ponte opzionale

Nella definizione del rischio complessivo di ogni singolo paziente si dovrà guardare anche al rischio emorragico connesso con la procedura (e con la terapia anticoagulante alternativa alla TAO che costituirà la terapia a ponte verso la ripresa post-operatoria della TAO).

Nella tabella IV sono elencati interventi chirurgici e procedure ed il loro rischio emorragico.



Tabella IV: Rischio emorragico connesso con interventi e procedure.

Alto Rischio	Interventi e procedure di neurochirurgia Prostatectomia e chirurgia della vescica Cardiochirurgia delle valvole cardiache By-Pass Aorto-Coronarico Chirurgia vascolare maggiore Chirurgia oncologica Biopsia renale Polipectomia endoscopica a carico del grosso intestino
Intermedio Rischio	Chirurgia addominale maggiore Chirurgia toracica maggiore Chirurgia ortopedica maggiore Chirurgia odontostomatologica maggiore Posizionamento di PM
Basso Rischio	Cataratta Colecistectomia endoscopica Coronarografia

Appare chiaro, alla luce di quanto esposto, che la TAO potrà essere sospesa senza terapie antitrombotiche alternative in quei soggetti a basso rischio tromboembolico in vista di interventi a rischio emorragico molto elevato. Per le procedure e gli interventi a trascurabile rischio emorragico - come sono le estrazioni dentarie e la chirurgia dermatologica - la TAO potrebbe essere comunque continuata senza variazioni a patto di usare accorgimenti come frequenti (ogni 6 ore per alcuni giorni) medicazioni compressive con garze imbevute di acido tranexamico al 5% (a livello della gengiva) in caso di avulsione dentaria. Una recente rassegna di Dunn and Turpie (Arch Int Med, 2003) propone la possibilità di non sospendere la terapia anticoagulante orale neppure in caso di endoscopie gastroenteriche diagnostiche (anche in caso di esecuzione di biopsia) e di artrocentesi. Infine, procedure come la biopsia osteomidollare possono essere eseguite impiegando adatte misure emostatiche locali senza sospendere o modificare l'intensità della TAO.

Se il rischio trombotico è basso ed è ugualmente basso quello emorragico, come in caso di interventi di piccola chirurgia oculistica (cataratta), di biopsie a cielo coperto, di cateterismo cardiaco, di ecografia transesofagea potranno essere impiegate, a seconda del caso, la terapia a ponte o la prosecuzione della TAO con intensità ridotta rispetto al regime usuale (esempio INR portato da 2-3 a 1.5).

#### 4.2 La terapia a ponte

Con questo termine si intende il trattamento che si instaura per minimizzare i rischi emorragici della TAO che viene pertanto sospesa e l'adozione temporanea di altri trattamenti anticoagulanti (più controllabili sotto il profilo della reversibilità di effetto) fino alla ripresa della TAO stessa.

Uno dei punti da non trascurare, per introdurre l'argomento è quello relativo all'effetto sull'emostasi di terapie differenti dalla TAO come l'ASA o i FANS che possono essere in corso in un paziente da sottoporre a intervento e che devono essere sospesi da almeno una settimana.

La sospensione della TAO deve essere effettuata almeno 5 giorni prima della procedura: nel corso di 5 giorni i valori di INR che erano compresi tra 2 e 3 tornano, nei soggetti normali, a 1. Negli anziani è richiesto un periodo di tempo superiore (6-7 giorni). I valori di INR devono essere testati il giorno della sospensione della TAO ed il giorno prima dell'intervento/procedura. Se i valori di INR eccedono 1.5 potrà essere somministrata Vit. K (Konakion gtt) alla dose di 1-2 mg (1gtt = 1mg). Dosi più elevate potrebbero provocare una resistenza alla TAO nei giorni successivi, quando

si decide di ripristinarla (tale effetto si può osservare fino a 10 giorni dalla somministrazione di Vit. K). Se l'intervento è da effettuarsi con urgenza, la dose di vit. K potrà arrivare a 10-20 mg per os o mediante somministrazione endovenosa. Nei casi di estrema urgenza, quando non sia possibile attendere l'effetto della Vit. K - che comunque si esplica in alcune ore - si potrà ricorrere all'infusione di concentrati di complesso protrombinico.

Una terapia con eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere iniziata dopo la sospensione della TAO, quando i valori di INR siano  $< 2.0$ . In pratica ciò (il controllo dell'INR) non è sempre effettuabile e si può sostenere, empiricamente, che l'EBPM dovrà essere avviata due giorni dopo la sospensione della TAO.

Qualunque sia l'EBPM scelta, (enoxaparina, nadroparina, dalteparina, reviparina, parnaparina) questa dovrà essere impiegata ad una dose terapeutica, poiché non esiste nessuna evidenza che una dose profilattica (esempio 0.3-0.4 ml al giorno) possa essere indicata nei casi a rischio tromboembolico non elevato.

Nel caso in cui si impieghi la somministrazione di EBPM ogni 12 ore, la dose della sera che precede l'intervento dovrà essere omessa. Se la scelta cadrà su una EBPM da impiegare in monodose giornaliera, la sua ultima somministrazione preoperatoria andrà fatta al mattino del giorno precedente l'intervento

In generale, dopo l'intervento dovranno trascorrere almeno 24 ore prima della ripresa della EBPM. Nel caso di intervento a rischio emorragico elevato o di complicanze emorragiche comunque verificatesi, si dovranno attendere 24-48 ore prima della ripresa. La dose di EBPM con cui riprendere sarà sempre una dose profilattica.

Nei casi di intervento a basso rischio emorragico e nei soggetti ad elevato rischio tromboembolico potrà essere avviata la prima dose di EBPM la sera dopo l'intervento (8-12 ore dopo l'operazione). La dose di EBPM tornerà quella terapeutica dopo 48-72 ore.

La TAO potrà essere ripresa la sera dell'intervento (in concomitanza con l'EBPM) poiché l'effetto sui valori di INR non si manifesterà prima di 24 ore ed il livello di INR target non si raggiungerà prima di 4-5 giorni.

In pratica EBPM e TAO saranno da proseguire in combinazione per 3-5 giorni (o anche più, nel caso di pazienti con valvole meccaniche cardiache), fino a che il valore di INR raggiunto non permetta la sospensione dell'EBPM.

Come si evince dalle raccomandazioni sopra riportate, le EBPM hanno ormai preso il posto dell'eparina standard nella terapia a ponte. I dati della Letteratura mostrano come l'efficacia delle EBPM sia sovrapponibile a quella della TAO che non venga sospesa in caso di procedure o interventi. L'impiego delle EBPM ha peraltro permesso di evitare l'ospedalizzazione del paziente, il ricorso a pompe di infusione e deflussori ed i frequenti controlli di laboratorio per la valutazione del aPTT che l'impiego dell'eparina standard comporta. Le EBPM non necessitano di controlli di laboratorio e possono essere impiegate anche a domicilio del paziente a patto che venga controllato il conteggio piastrinico dopo una settimana di trattamento.

In alcuni casi particolari dovrà essere comunque impiegata l'eparina standard poiché le EBPM sono controindicate: è il caso dei pazienti con insufficienza renale avanzata (clearance della creatinina  $< 40\text{ml/min}$ ). In questi casi il paziente dovrà essere ricoverato e trattato con eparina standard per infusione e.v per almeno 4 giorni raggiungendo il target aPTT ratio di 2. La sospensione dell'infusione andrà effettuata non oltre le 4 ore che precedono l'intervento e ripresa 12-24 ore dopo. Nel caso di impiego di eparina standard sotto cute il ricovero sarà comunque necessario per la monitoraggio del aPTT.

## 5. INDICAZIONI CLINICHE ALLA TAO

---

### 5.1 Considerazioni generali

Quando un paziente deve cominciare una TAO, si presentano una serie di considerazioni da fare. Il paziente va bene informato della sua patologia e della finalità della terapia, per averne il consenso. Il medico dovrà valutare se ci sono le condizioni per poter cominciare una terapia così "delicata": Il paziente è autosufficiente? Ha una famiglia che lo sostiene, qualcuno che possa prenderlo in carico per l'assunzione ed il controllo delle giuste dosi della terapia? Ha la possibilità di mettersi in contatto con il proprio medico di fiducia, in caso di bisogno? Ha la possibilità di recarsi nel centro di sorveglianza trombotica, o in un laboratorio, per il controllo dell'INR? E' attento all'alimentazione, al controllo della P.A. e degli altri fattori di rischio? Assume i farmaci con regolarità? Ha la consapevolezza che la assunzione di altri farmaci, in regime di TAO, va sempre concordata con il proprio medico e, spesso, necessita del controllo dell'INR?

Tante sono le domande che vengono alla mente. Nella pratica quotidiana ci accorgiamo che, spesso, il paziente non è sufficientemente informato, per cui siamo molto lontani da quel self-management auspicato. Tuttavia a questo dobbiamo aspirare.

Il paziente in TAO ha diritto all'esenzione totale del ticket per patologia (gruppo affezioni del sistema circolatorio), e ad una serie di prestazioni. Deve tenere sempre con sé un diario con i consigli e le raccomandazioni necessarie per il suo trattamento: è molto importante! Spesso al paziente viene dato solo un foglietto "volante" con qualche spiegazione, oppure gli viene trascritto, sul foglio dello schema di terapia, qualche raccomandazione. **L'informazione e l'educazione del paziente (e della famiglia) è il passo decisivo per una corretta terapia.**

Oltre le informazioni di ordine generale sul significato della TAO, bisogna che capisca che è necessario mantenere per il maggior tempo possibile della terapia (**almeno il 70%**) l'INR nel range terapeutico, per la sua patologia, meglio ancora vicino al target. Deve assumere la dose prescritta sempre alla stessa ora del giorno, preferibilmente alla sera, lontano dai pasti, per esempio verso le ore 17, per avere il tempo di controllare l'INR del prelievo mattutino (e, eventualmente per modificare la dose, al bisogno). Se salta una dose, non deve assumerne una doppia, il giorno successivo, per compensare: è pericoloso. Lo stesso discorso vale se sbaglia dosaggio: deve avvertire il medico! Deve conoscere quali sono gli alimenti più ricchi di vitamina K, ma non deve variare in modo drammatico la sua alimentazione; deve sapere che l'assunzione e/o la sospensione di un altro farmaco potrebbe interferire con la sua TAO, e, per questo, deve consultare il proprio medico, sapendo, però, che per esigenze estemporanee e laddove non esistano specifiche controindicazioni e/o intolleranze, può assumere, per esempio, del paracetamolo (ma non ad alti dosaggi e per lungo tempo!), ibuprofene, amoxicillina : deve evitare qualsiasi automedicazione, ricordando che anche i prodotti di erboristeria possono interferire con la sua terapia. Deve sapere che, ogni volta che si sottoporrà a manovre invasive e/o interventi chirurgici minori e/o maggiori, deve concordarlo con il proprio medico e/o con il centro di sorveglianza, per prepararsi adeguatamente, seguendo degli opportuni protocolli che riducano il rischio di emorragia. Deve sapere che, nel caso di comparsa di sintomi di vario genere ( es. vomito, diarrea), o di insorgenza di perdita di sangue ( gengivale, urinaria, vaginale, epistassi, etc.), deve consultare subito il proprio medico. In caso di viaggio deve portare il farmaco con sé, ed in caso di permanenza e di acquisto dello stesso in altro Paese, deve sempre controllare, comparando con la sua scatola di farmaco, che siano le stesse dosi e lo stesso farmaco. Non deve fare sport di contatto, perché possono causare gravi ematomi e/o complicanze.

Tutte queste raccomandazioni e quant'altro il medico ritenga necessario, per il singolo caso, devono essere contenute nel diario (o in una scheda informatizzata), che il paziente dovrà portare sempre

con sé: sarà utile anche per eventuali colleghi che si trovino, occasionalmente, a visitare il paziente e a prescrivere, per esempio, una terapia. Questo tipo di materiale è stato preparato dalla FCSA e viene normalmente fornito al paziente dai centri di sorveglianza.

Il MMG, come ho già scritto in premessa, assume una posizione centrale per il controllo di base della TAO, e la tecnologia gli viene incontro con i **coagulometri**.

Il numero sempre maggiore di pazienti in TAO e le difficoltà incontrate da molti di questi a raggiungere il centro di sorveglianza più vicino, per la determinazione dell'INR e per la sorveglianza della terapia, spostandosi, magari, da zone molto decentrate, ha dato sviluppo ad iniziative per favorire l'uso dei coagulometri portatili, in periferia, con gli stessi standard qualitativi del centro di sorveglianza. Per esempio in Umbria, dovrebbe essere partito un progetto pilota, che si serve della telemedicina e dei coagulometri portatili, mettendo in contatto la periferia con il centro di sorveglianza ( in una seconda fase è previsto il coinvolgimento dei MMG).

Il coagulometro portatile consente la determinazione del PT-INR su sangue intero capillare, come avviene per la glicemia, con prelievo mediante puntura di un dito della mano. L'analisi è "point-of-care", cioè eseguita presso il domicilio del paziente, magari dallo stesso paziente (o nello studio medico), e non in un laboratorio, e offre indubbi vantaggi in termini di praticità e di comodità. L'uso di tali apparecchi è sviluppato soprattutto in Germania, e consente, a seconda del paziente, non solo l'autodeterminazione (self-testing) dell'INR ma, in alcuni casi selezionati e opportunamente formati, addirittura l'autogestione della TAO (self-management).

Gli strumenti dell'ultima generazione sono piccoli, leggeri, facilmente trasportabili. Il costo si aggira sui 619,75euro+ 20% IVA (tot. 743,70 euro), mentre una scatola di 12 strisce reattive costa 44,42 euro+20% IVA (tot. 53,30 euro), e una scatola con 4 fiale di reagenti di controllo (da utilizzare ogni volta che si cambia confezione di strisce reattive, o quando si sospetta che esse siano state conservate o trattate in modo inappropriato, o quando si ottengono risultati al di fuori del range terapeutico, come valori non plausibili), costa 12,42 euro+20% IVA (tot. 14,90 euro). Questi dati si riferiscono allo strumento CoaguChek S della Roche. Il costo vivo di ogni striscia si aggira, quindi, tra i 4,74-5,00 euro, cui vanno aggiunti i costi di ammortamento dello strumento e il particolare impegno professionale che, oltre al controllo dell'INR, dovrà eseguire la valutazione clinica (definita e riconosciuta come visita breve). Occorrono almeno 10-15 minuti per eseguire un test, considerando che la striscia reattiva deve essere tolta almeno 5 minuti prima dal frigorifero, dove deve essere conservata ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Il costo del sistema, attualmente, non è rimborsabile, da parte del SSN, e sarebbe opportuno contribuire, sostenendo le iniziative dell'associazioni dei malati, alla sensibilizzazione del ministero per l'ottenimento dei benefici.

" Vi sono numerosi studi che hanno valutato l'accuratezza degli strumenti portatili, con risultati soddisfacenti". E' opportuno chiarire, però, che il controllo della terapia è solo il primo tempo della **sorveglianza della TAO, che consiste nella valutazione clinica, supportata dal risultato del laboratorio**. Tanto per affermare che, per ottenere la massima efficacia e sicurezza del trattamento, è necessario che:

- a) la sorveglianza clinica del paziente sia affidata ad un medico competente;
- b) il paziente sia adeguatamente istruito e che collabori con il medico;
- c) il risultato del test sia affidabile, cioè sottoposto a validazione continua dei controlli di qualità.

## 5.2 TAO e fibrillazione atriale non valvolare (FANV)

Oggi si ritiene che il 40-50% di tutti i pazienti in TAO siano fibrillanti.

Nei pazienti con F.A. il rischio tromboembolico va da 4 a 12 volte, a seconda dei fattori di rischio presenti.

La TAO si utilizza sia nella cardioversione della F.A. in ritmo sinusale, che nella F.A. cronica, per evitare fenomeni di cardioembolismo, e, quindi, ictus ischemici.

Se la F.A. è iniziata da più di 48 ore, e in base all'eventuale ecocardiografia trans-esofagea, prima di iniziare la cardioversione, , per prevenire la formazione di trombi, si comincia la TAO e si prosegue per qualche tempo (3-4 settimane).

Nel caso di ottenimento di ritmo sinusale, la TAO va continuata fino al mantenimento di tale ritmo per qualche mese (3-6 mesi). (Raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians)

In caso di F.A. cronica, la TAO va proseguita per un tempo indefinito (per l'aumentato rischio di cardioembolia).

In diversi studi condotti in MG, ma anche in letteratura, si è evidenziato che il trattamento anticoagulante, nella F.A. cronica, viene prescritto poco e male, forse " per la scarsa compliance del paziente, ma anche per la paura di emorragie da parte del paziente e dello stesso medico. Si è visto, inoltre, che il rischio tromboembolico del paziente in FA cronica anticoagulato, rimane comunque più alto del paziente in ritmo sinusale, sebbene bisogna riconoscere che il ripristino del ritmo sinusale non riduce il fenomeno tromboembolico a quello della popolazione normale di controllo".

Secondo le evidenze è utile una TAO nei soggetti ad elevato rischio di ictus, che vengono identificati come:

>75 anni di età+ ipertensione e/o diabete, oppure soggetti di qualunque età con precedente TIA e/o ictus e/o precedente embolia sistemica e/o insufficienza cardiaca congestizia e/o insufficienza ventricolare sin. (FE <25%) e/o coronaropatia. In questi pazienti **l'INR sarà tra 2,0-3,0**. Un INR<2 aumenta non solo la frequenza di eventi cerebrovascolari ma anche la loro gravità ed il rischio di decesso che ne deriva ( E.M. Hylek et al. NEJM Settembre 2003).

La possibilità di una emorragia fatale è alta (specie nei pazienti >75 anni) e associata ad INR >3,0 e/o INR fluttuante e/o ipertensione non controllata.

Nei pazienti >75 anni, prima di iniziare la TAO, bisognerà valutare attentamente, mediante anamnesi familiare e personale, se ci sono stati episodi di sanguinamento, specie recenti nelle ultime 5 settimane, per es., a livello gastro-intestinale, genito-urinario, cerebrale (es. emorragie cerebrali), insomma condizioni che potrebbero controindicare l'uso della TAO.

Meno chiara è la differenza tra benefici ed effetti negativi nei soggetti definiti a basso rischio di ictus (<65 anni senza storia di ictus cerebrale, embolia, ipertensione, diabete o altri fattori di rischio: in questo caso non esiste prova di superiorità dell'aspirina, per es., all'assenza di trattamento), o a rischio moderato di ictus (età 65-75 anni o <65 anni+ fattori clinici di rischio: in questo caso va bene l'uso dell'ASA e/o TAO). I dati relativi allo studio SPORTIF III, hanno dimostrato che lo ximelagatran (inibitore diretto della trombina), per via orale, alle dosi di 36 mg b.i.d., ha una efficacia simile al warfarin (INR 2,0-3,0) ed una sovrapponibilità dei dati riguardanti gli eventi avversi. I dati sono stati confermati dallo studio SPORTIF V ( J.L. Halperin : presentazione dei risultati del trial Sportif V all' American Heart Association/ Scientific Session, Novembre 2003, Orlando U.S.A.), anche se il trattamento con ximelagatran ha presentato una maggiore tossicità epatica (6% contro 0,8% del warfarin, con valori di ALT >3 x ULN e p<0,001; tali aumenti, però, sono risultati transitori), ed è stato osservato un caso di epatite grave con emorragia gastrointestinale fatale, come pure un altro caso letale sospetto (**JAMA 293: 690-698, SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators - 9 febbraio 2005**): **sono i motivi per cui la FDA ha respinto la registrazione di tale farmaco, chiedendo ulteriori studi alla Casa farmaceutica.**

Per altre condizioni responsabili di ictus ischemico cardioembolico, come la **cardiomiopatia dilatativa; l'endocardite trombotica non infettiva-paraneoplastica**, presente in circa 1% dei pazienti oncologici; **l'aneurisma del setto interatriale**, non esistono studi randomizzati che dimostrino l'efficacia della TAO. Anzi, secondo alcuni AA., anche se si tratta di una review critica di dati molto limitati, i pazienti con severa insufficienza ventricolare sin., con l'aggravante della F.A., in base a studi prospettici, solo nel 2% per anno possono sviluppare una embolia arteriosa sistemica. Per tali motivi, ed anche perché questi pazienti hanno una attesa di vita breve e sono in politerapia, la TAO come uso routinario non è considerata una regola accettata da tutti gli esperti.

Anche l'uso della TAO nella **miocardiopatia dilatativa severa (FE<20%), con ritmo sinusale normale**, è praticata da pochi ( Baker DW, Wright RF: Management of heart failure: IV. Anticoagulation for patient with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. JAMA 1994; 272:1614 ), e non sembra esistano evidenze a suo favore.

**5.3 Nelle VALVULOPATIE**, la TAO è indicata solo nel caso siano associate a F.A., a pregressa embolia, a trombo endocavitario, a dilatazione dell'atrio sin. (>55 mm), con target INR 2,5 (range INR 2,0-3,0), per tempi indefiniti (sine die)

## 5.4 La TAO nel trattamento dell'ictus ischemico da stenosi sub-occlusiva carotidea o vertebro-basilari, da dissecazione carotidea o vertebrali

Rappresentano un capitolo a parte, insieme alle trombosi dei seni venosi cerebrali, della terapia anticoagulante d'emergenza, nel senso che gli anticoagulanti hanno un ruolo curativo specifico e non di prevenzione secondaria, avendo come target il vaso sanguigno piuttosto che il tessuto cerebrale (infatti gli anticoagulanti non trovano indicazione come terapia specifica dell'ictus ischemico, cioè finalizzata a limitare il danno cerebrale). Nei casi citati, invece, fortunatamente piuttosto rari, il razionale del trattamento farmacologico anticoagulante sta nel fatto che la patogenesi dell'ictus, susseguente alla dissecazione o stenosi è di tipo tromboembolico (si formano i trombi, nella sacca subintimale, che rientrano nel circolo e provocano l'embolia).

All'eparina e.v. segue la TAO per almeno 3-6 mesi, con un INR tra 2,0-3,0 ,fino alla riparazione del danno, ma se dopo i 6 mesi dovesse persistere la dissecazione e/o l'irregolarità del lume vasale (stenosi), la TAO andrà proseguita. Si daranno gli antiaggreganti se c'è controindicazione alla TAO.

## 5.5 Ictus da patologia aterosclerotica dei tronchi arteriosi extracranici ( prevenzione secondaria ).

La raccomandazione è quella di utilizzare l' ASA (160-300 mg/die).

Se già utilizzata e si presenta recidiva di ictus, somministrare Ticlopidina (250 mg x 2 /die) o clopidogrel 75 mg/die.

Se le recidive sono ripetute, nonostante l'adeguata terapia antiaggregante, allora è indicata la TAO (INR 2,0-3,0) (Raccomandazione 10.18 grado C di SPREAD 2001 Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion, Linee guida italiane per l'ictus cerebrale 20 Febbraio 2001). **Secondo alcuni AA. tale utilizzo è da considerarsi arbitrario: "Anticoagulants are not presently indicated in patients with ischemic cerebrovascular disease." (J.Hirsh,Circulation 2003)**

Per le placche dell'arco aortico, in attesa di risultati più certi da studi randomizzati, alcuni AA. utilizzano la TAO ( Libmam R., Weint. "NEWER" CARDIAC SOURCES OF EMBOLIC STROKE. THE NEUROLOGIST 1999 ; 5: 231-246), anche se il dibattito è ancora aperto e, in attesa dei risultati dello studio ARCH (ASA+Clopidogrel vs warfarin), le linee guida come ACCP 2004 raccomandano la terapia piastrinica.

## 5.6 TAO ed arteriopatie periferiche

Non ci sono studi clinici adeguati, per cui non è indicata. In questi casi è preferibile utilizzare gli antiaggreganti piastrinici

## 5.7 TAO e cardiopatia ischemica ( prevenzione secondaria)

Esistono importanti studi (tra i quali WARIS II, NEJM 2002; ASPECT 2, The Lancet 2002) che, in sintesi, hanno dimostrato che nella cardiopatia ischemica la scelta terapeutica ricade su 3 opportunità: solo l'aspirina; aspirina+warfarin a intensità moderata (INR 2,0-3,0); oppure solo warfarin ad alta intensità (INR 3,0-4,0). Le ultime due opportunità, rispetto all'uso della sola aspirina, sono associate a maggiori rischi di emorragie e ad una gestione più delicata. Attualmente si fanno interessanti i dati relativi all'uso dell'aspirina associata al clopidogrel ( studio CAPRIE; studio CURE, J.G. Peters, Circulation 2003) , indicata ormai in tutte le linee-guida e rimborsata dal Ministero della Salute, su diagnosi e piano terapeutico di centro specializzato, per la durata di 6 mesi, prolungabile fino a 12 mesi, nei casi di sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q)

Per questo possiamo dire che qualche vantaggio, attualmente ed in attesa dei dati definitivi di altre sperimentazioni, con la TAO potrebbe esserci solo in quei casi in cui la coronaropatia si associa, per esempio, a fibrillazione atriale, a embolia polmonare, e/o sistemica, a protesi valvolare, a intolleranza all'ASA. In tutti questi casi (ad eccezione, naturalmente, di una eventuale intolleranza all'ASA) è raccomandata una associazione ASA (non oltre i 100 mg)+ TAO che non sembra aumenti significativamente il rischio di eventuali emorragie, rispetto ad altri tipi di trattamento in cui gli antiaggreganti e l'anticoagulante vengono dati da soli o variamente associati tra loro (Buresly K et al Arch Intern Med ; 2005;165: 784-789).

Casi particolari: nei pazienti con infarto miocardio anteriore esteso, discinesia di parete, aneurisma ventricolare o trombosi intracavitaria, è indicata la TAO con Warfarin per 1-3 mesi (INR 2,0-3,0), poi si prosegue con ASA.

Nella prevenzione primaria ,in individui a rischio, la TAO non è indicata, né nella PTCA e stent coronarici, né nei by-pass aorto-coronarici.

### Randomized trials in MI Comparing ASA, the combination of ASA and Moderate- or Low-Intensity Warfarin, and High-Dose Warfarin Efficacy

Study (No. Of patients; Follow-up period)	Acute coronary Syndrome Patients	Efficacy Outcome	ASA Efficacy Outcome, % (Dose)	OA ( INR) Plus ASA Efficacy Outcome, % (Dose)	OA (INR)
ASPECT II (n=993; 26 mo)	MI	Death, MI, stroke	9,0 % (80 mg)	5,0% (2.0-2.5) (80mg)	5% (3.0-4.0)
WARIS II (n=3630; 48 mo)	MI	" " "	20% (160 mg)	16,7% (2.0-2.5)(75mg)	15% (2.8-4.2)
APRICOT 2 (n=308; 3 mo )	MI (All received Thrombolytic therapy)	Reocclusion at 3 mo	30% (80mg,160mg)	18% (2.0-3.0)(80mg,160mg)	.....
CARS (n=8803; 14 mo )	MI	Death, MI, stroke	8,6% (160 mg)	8,4% (warfarin 3 mg)(80 mg)	.....
CHAMP (n=5059; 31 mo)	MI	" " "	33,9% (162 mg)	34% (1.5-2.5) (81 mg)	.....

## 5.8 TAO e protesi valvolari cardiache meccaniche e/o biologiche

Il rischio tromboembolico, in questi pazienti, è aumentato di 8 volte.

In questi casi l'American College of Chest Physicians guidelines (2001) e l'American Heart Association (J.Hirsh et al.,Circulation.2003), raccomandano un INR tra 2,5-3,5 per la maggior parte dei pazienti con una protesi valvolare meccanica, mentre per i pazienti con protesi valvolare biologica e per quelli a basso rischio portatori di protesi valvolare meccanica di sostituzione aortica (bileaflet), si raccomanda un INR tra 2,0-3,0.

I tempi di TAO saranno di 3 mesi per le protesi biologiche, mentre per quelle meccaniche sarà indefinito.

Caso particolare la donna in gravidanza e portatrice di protesi valvolare meccanica:l'eparina non è in grado di evitare cardioembolismi.Una opzione potrebbe essere quella di somministrare l'eparina a dosi generose nel 1° trimestre, sostituendola con il warfarin nel secondo trimestre, fino alla 38° settimana, quando verrebbe nuovamente sostituito con l'eparina fino a 12 ore prima dell'induzione del parto, che verrebbe continuata nel post-partum e dopo 4-5 giorni embriicata con il warfarin.

Nel caso si dovesse verificare, in questi pazienti, un ictus, una volta escluso, con TC cerebrale, trattarsi di emorragia cerebrale, i provvedimenti da prendere sono:

1. nei pazienti con protesi valvolari biologiche, che al momento dell'ictus sono in trattamento con ASA, dopo i 3 mesi iniziali con TAO, è indicata una TAO a lungo termine;
2. nei pazienti con protesi valvolari meccaniche, in cui l'ictus si sia verificato in corso di TAO ad intensità inadeguata, è opportuno riprendere la TAO ad intensità ottimale (INR 2,5-3,5 per le protesi a disco singolo o doppio emidisco; INR 3,0-4,5 per le protesi a palla e le protesi multiple);
3. nei pazienti con protesi metalliche, che hanno embolizzato malgrado una TAO adeguata, è consigliabile l'associazione con ASA 100 mg/die o, in alternativa, dipiridamolo 400 mg/die;
4. in tutti i pazienti con protesi in cui si sia verificato un ictus, è raccomandabile l'esecuzione dell'ecocardiografia transesofagea, per la ricerca di un'eventuale trombosi valvolare protesica.

Un nuovo approccio cardiocirurgico, naturalmente, sarà necessario se, nonostante tutto, si verificassero recidive di trombi protesici.

## 5.9 Trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare

E' una patologia multifattoriale, dove spesso si associano fattori genetici con fattori ambientali. E' idiopatica nel 25-50% dei casi (a seconda delle varie statistiche). Ha un'incidenza annuale (aggiustata per età/sex) di 0,71/1000 persone/anno nei pazienti ambulatoriali, e 96/1000 persone/anno nei pazienti ospedalizzati.

Colpisce in Italia, ogni anno, circa 100.000 persone, con circa 12.000 decessi .

La terapia anticoagulante non è in grado di dissolvere il trombo, compito che spetta al sistema fibrinolitico endogeno e/o alla terapia trombolitica.

Su 13 studi che hanno paragonato la terapia trombolitica a quella anticoagulante, si è evidenziato alla flebografia post-trattamento, una percentuale di successi completi del 45%, rispetto al solo 4% ottenuto con i soli anticoagulanti.

(Comerota AJ, Aldridge SA: Thrombolytic therapy for acute deep vein thrombosis. Semin Vasc Surg 5:76.81,1992).

Altri AA. Ritengono che gli entusiasmi iniziali della terapia trombolitica si siano ridotti e che, una terapia eparinica **ben condotta**, sia sufficiente nelle TVP, lasciando l'indicazione alla trombolisi solo nel caso di phlegmasia cerulea ed alba dolens, che potrebbero compromettere la funzionalità dell'arto e la prognosi. (G.Arpaia ed al. Trombosi venosa profonda: esperienza sul territorio. Agg. Med. Vol.27 n.5 Maggio 2003,pag.190), e nel trattamento dell'embolia polmonare massiva (BTS THORAX 2003).

La TAO si embriica con la terapia eparinica, iniziandola, di solito, entro 72 ore da quella eparinica, che va continuata di solito per altri 5 giorni, fino a quando l'INR raggiunge il valore tra 2-3.

Trial randomizzati hanno dimostrato che la TAO non preceduta né associata all'infusione di eparina è correlata ad un rischio di recidive trombotiche significativamente maggiore.( Brandjes DPM e al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. N Engl. J. Med. 1992; 327:1485-1489).



Nella TAO si deve raggiungere un valore di INR 2,0-3,0, efficace sia nella terapia che nella prevenzione delle recidive, e va continuata, per il 1° episodio, per almeno 3 mesi (nelle trombosi delle vene del polpaccio), seguendo il monitoraggio con esame ecodoppler con compressione, o per 1 anno (nella TVP femoro-poplitea e/o nelle TVP idiopatiche), o a tempo indefinito se la causa della TVP è una trombofilia, o un cancro in fase attiva, o in caso di recidiva di TVP.

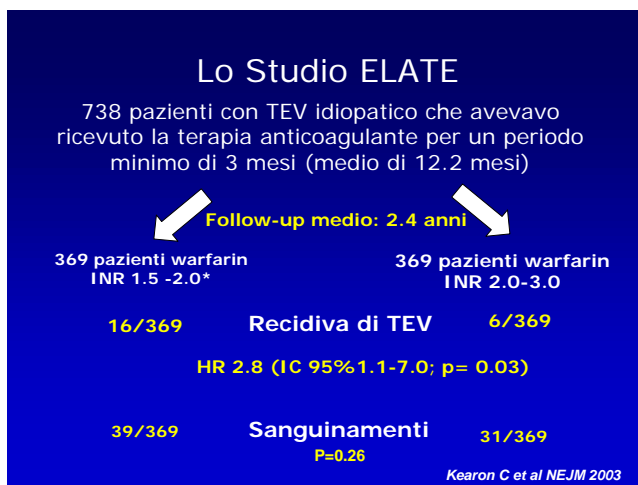
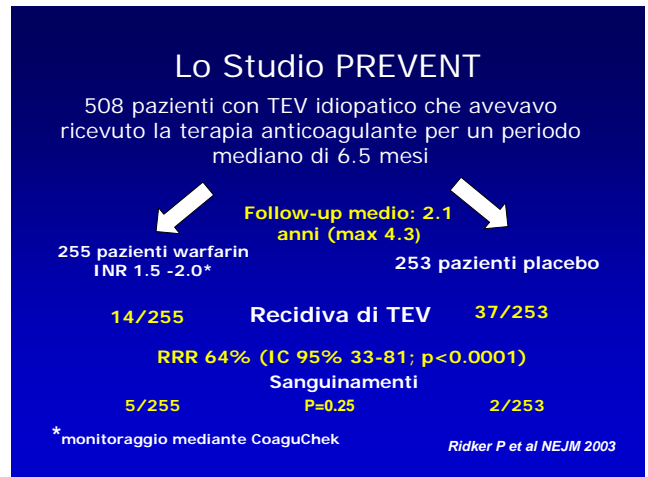
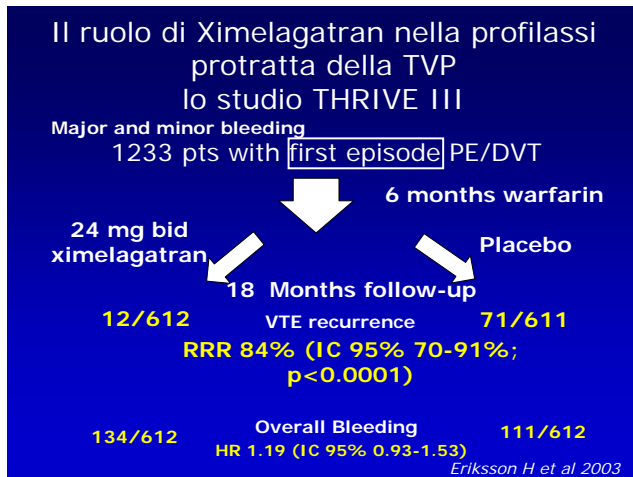
Alcuni autori suggeriscono, nel caso di pazienti con **neoplasia** che presentino un primo episodio di TEV, di eseguire una TAO, fino a risoluzione della stessa neoplasia (Schulman S. NEJM 2003). I pazienti oncologici con TEV, però, sono più a rischio, per le recidive e per le emorragie, durante la TAO, rispetto agli altri pazienti, sempre in TAO, ma con altre patologie (Prandoni P. et al. Blood 2002). Gli studi CLOT e CANTHANOX (Meyer G et al Arch Intern Med. 2002; 162: 1729-35) hanno dimostrato che il warfarin non dà maggiori garanzie, in termini di recidiva, nel caso di paziente oncologico con TEV, rispetto all'eparina a basso peso molecolare (EBPM), anche se per quest'ultima, alle dosi utilizzate negli studi, per 6 mesi, sembra che ci siano più casi di emorragie, rispetto alla TAO (Lee et al. NEJM 2003).

Quali le questioni ancora aperte per questa tipologia di pazienti?

Occorre stabilire la **durata ottimale** del trattamento con EBPM (3 mesi? 6 mesi? Di più?); stabilire quale debba essere il **dosaggio ottimale**, per il trattamento protratto; stabilire quale sia l'**effettivo rapporto** tra beneficio e rischio emorragico (rispetto al warfarin) (relazione prof. Cimminiello Convegno TEV Cosenza Settembre 2003) Anche per la tromboembolia polmonare la TAO (INR 2,0-3,0) va continuata per 3-6 mesi nei pazienti al primo episodio. In caso di recidiva o in presenza di un fattore di rischio continuo, es. trombofilia o di cancro in fase attiva, la TAO va prolungata per 1 anno o per un tempo indefinito. Nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi, un recente studio canadese di comparazione tra una TAO ad alta intensità (INR 3,1-4,0) ed una a media intensità (INR 2,0-3,0), ha dimostrato che quest'ultima è appropriata per la prevenzione di recidive trombotiche (M.A. Crowther et al., NEJM Sett. 2003). Nel caso di TEV idiopatico, diversi studi hanno dimostrato che, anche dopo il 1° episodio, per ridurre la frequenza di recidive, è necessario un tempo di TAO prolungato che, però, fa aumentare anche il rischio di emorragie maggiori (Kearon C. et al. NEJM 1999). **Allora si pone la domanda: è possibile ridurre il rischio emorragico, riducendo le dosi del warfarin?**

Paul Ridker e al., in un recente studio pubblicato sul New England Journal of Medicine, ha proposto, per la prevenzione secondaria delle TVP, una TAO a basse dosi, con INR 1,5-2,0 da continuare per 4 anni (studio PREVENT - Prevention of recurrent venous thromboembolism). Il trial, randomizzato, controllato, in doppio cieco, dimostra che " un trattamento anticoagulante orale prolungato (per 4 anni), a basse dosi (in modo da mantenere l'INR tra 1,5-2,0) è efficace nel ridurre le recidive di tromboembolia, e non aumenta in modo significativo, **rispetto al placebo**, il rischio di emorragie gravi o di morte. La ricerca ha coinvolto circa 500 soggetti colpiti da **un primo episodio di tromboembolia venosa**, trattati inizialmente per circa 6 mesi con la terapia anticoagulante standard, a dose piena. Trascorso questo periodo, metà dei soggetti ha proseguito per 4 anni con l'anticoagulante a basse dosi, l'altra metà con il placebo, e tutti i pazienti sono stati sottoposti **ogni due mesi** ad un controllo clinico e al prelievo ematico per il dosaggio dell'INR.

L'analisi dei risultati ha dimostrato che il rischio di recidive tromboemboliche si è ridotto del 65% ( $p < 0,001$ ) in chi assumeva il farmaco rispetto al gruppo placebo; il numero di emorragie gravi o di decessi è risultato invece sovrapponibile nei due gruppi; infine, considerando complessivamente tutti gli eventi sfavorevoli, cioè recidive tromboemboliche, emorragia grave o morte, il bilancio è risultato nettamente a favore dell'anticoagulante, che rispetto al placebo ha ridotto il rischio del 48% ". Tale studio dimostra soltanto che fare il warfarin, anche a range ridotti, è sempre meglio che fare niente (infatti lo studio è versus placebo!). Recentemente, però, **lo studio ELATE**, che ha messo a confronto due gruppi di pazienti trattati con warfarin, uno con range tra 1,5-2,0 e l'altro con range 2,0-3,0, dopo un follow-up medio di 2,4 anni, ha dimostrato che la terapia convenzionale, con range 2,0-3,0, è migliore perché riduce maggiormente il numero di recidive, senza aumentare significativamente il rischio di emorragie (Kearon C. et al. NEJM 2003). Novità importanti anche nella profilassi della TVP negli interventi maggiori di chirurgia ortopedica, grazie allo studio EXPRESS, che ha dimostrato che il melagatran/ximelagatran (inibitori della trombina), ha una efficacia simile all'eparina s.c., ed una sovrapponibilità dei dati riguardanti gli eventi avversi, e allo studio THRIVE III, che ha dimostrato l'efficacia dello ximelagatran Vs placebo, nella profilassi protratta della TVP (Erikson et al., 2003)



Il nodo cruciale della prevenzione secondaria della tromboembolia, più che stabilire schemi validi per tutti, è individuare quali sono i pazienti più a rischio, e selezionare, quindi, quali soggetti necessitano di tale terapia e quali, invece, possono evitarla ( M. Moia Osped. Maggiore Policlinico di Milano).

A tal proposito, segnalò lo studio **PROLONG** che "mira ad utilizzare il dosaggio dei D-dimeri per regolare l'indicazione di sospendere definitivamente o riprendere la terapia anticoagulante nei pazienti che abbiano avuto un unico episodio di TVP idiopatica e/o embolia polmonare" (fonte FCSEA), e gli studi del prof Prandoni ( Prandoni P. et al.: Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. Annals of Internal Medicine, 2002), e del prof. Palareti ( Palareti G. et al. : Risk of venous thromboembolism recurrence:high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation stopped. Thrombosis and Haemostasis 2002). Nei pazienti anziani è necessario definire dei livelli di normalità, per una corretta stratificazione del rischio, utilizzando il dosaggio dei D-Dimeri, per la grande variabilità dei valori, collegata all'età.

La possibilità di utilizzare eparine a basso peso molecolare, che hanno dimostrato una efficacia pari o addirittura significativamente superiore all'eparina frazionata, ma con una maggiore sicurezza, maneggevolezza e senza la necessità di controlli di laboratorio, sposta la TVP acuta nei trattamenti ambulatoriali ( Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins: a meta-analysis. Arch Intern Med 155: 601-607,1995).

Per quanto riguarda la diagnosi di TVP, l'ecodoppler con compressione, ha dimostrato livelli di sensibilità e specificità vicini al 100% rispetto alla flebografia (Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep vein thrombosis by real time B-mode ultrasonography. N Engl J Med 321: 613,1989), specie nei casi di sospetto clinico di TVP, mentre nei casi di TVP asintomatica la sensibilità e la specificità dell'esame calano vistosamente; i livelli di D-Dimero elevati ( frammenti circolanti di fibrina liberatisi dal coagulo per azione della plasmina), considerati da soli, non possono essere considerati patognomonici della TVP, perché sono presenti anche in altre situazioni acute. L'associazione D-Dimero+ segni clinici, ha permesso di elaborare degli algoritmi che potrebbero evitare, in alcuni casi, per la diagnosi, al ricorso dell'ecodoppler (Prandoni P. Convegno TEV Rende Settembre 2003).

## 5.10 Ma quando si può curare a domicilio?

- possibilità del monitoraggio domiciliare dei valori di INR;
- assenza di fattori di rischio, quali:
  - . recente intervento chirurgico
  - . trauma recente
  - . malattie croniche sistemiche invalidanti ( ipertensione arteriosa non controllata; diabete; insufficienza epatica e/o renale)
  - . altre comorbidità importanti
- affidabilità di paziente o familiari nella somministrazione dell'eparina s.c. e nel monitoraggio di eventuali effetti collaterali
- controlli quotidiani da parte del medico curante (o almeno contatto telefonico)
- pronta reperibilità del curante a cui potersi rivolgere in caso di necessità.

## 5.11 Problemi nella terapia anticoagulante: la trombocitopenia immune da eparina

( si sospetta quando si evidenzia un calo del 30-50% del numero di piastrine , rispetto al basale, a seguito di terapia eparinica. C.F. Carey et al. : Washington manuale di terapia 29ma ed. 1999)

- Raccomandazione 10.23 Grado C : la conta piastrinica periodica è indicata nei primi 15 giorni di terapia (o di profilassi) con eparina.
- Raccomandazione 10.24 Grado C : la sospensione immediata del trattamento eparinico è indicata se viene posta diagnosi (o fondato sospetto) di piastrinopenia da eparina.
- Raccomandazione 10.25 Grado C : in caso di piastrinopenia da eparina **gli anticoagulanti orali non sono indicati come terapia sostitutiva**. In pazienti in cui era già iniziata la TAO e l'INR era in range terapeutico, è indicato continuare, dopo sospensione dell'eparina, con gli anticoagulanti orali.
- Raccomandazione 10.26 Grado C : In caso di piastrinopenia da eparina in pazienti in cui deve essere proseguita una terapia antitrombotica, sono indicate le seguenti opzioni terapeutiche: dermatan solfato, danaparoid, irudina, trombolitici; gli anticoagulanti orali possono essere iniziati una volta risolta la piastrinopenia da eparina (SPREAD 2001).

**In Italia l'unica terapia attualmente disponibile, codificata, è quella con l'Irudina (Pharmion):il dermatansolfato non ha l'indicazione ed il danaparoid non è reperibile .**

## 5.12 TAO e trombosi dei seni venosi cerebrali

Infrequenti. Talora si risolvono con la semplice terapia anticoagulante (eparina embricata con la TAO), quando è interessato solo uno dei seni pari (per esempio uno dei seni sigmoidei).

Diverso è il caso dell'interessamento di un seno impari, come per esempio il seno retto, che può portare a coma e morte in una alta percentuale di casi, per ictus ischemico di ampie aree cerebrali, con grave edema cerebrale.

La trombosi dei seni venosi cerebrali intracranici comporta un tasso di mortalità fino al 30%.

Nei casi più gravi, dopo aver tentato per 12-20 ore una terapia con eparina sodica e.v. ad infusione continua (1000 UI/h) se la situazione clinica non migliora, si potrebbe intraprendere la terapia trombolitica loco-regionale, da effettuarsi, però, in centri attrezzati e competenti, secondo le più recenti linee guida ( SPREAD 2001:linee guida italiane 20 Febbraio 2001). E' stata descritta l'associazione terapia anticoagulante sistemica+ trombolisi locale, con catetere a permanenza, anche per 3-4 giorni, con drenaggio continuo ventricolare e misurazione continua della pressione intracranica, per ridurre gli effetti dell'edema cerebrale ( Aoki N, Uchinuno H, et al. : Superior sagittal sinus thrombosis treated with combined local thrombolytic and systemic anticoagulation therapy. Acta Neurochir (Wien) 1997; 139 (4):332-5 ; - A.P. D'Ingianna: Condivisione multidisciplinare di percorso diagnostico-terapeutico e riabilitativo di un caso di trombosi venosa cerebrale. Comunicazione inviata al 2° Congresso Nazionale SIMeF 3-6 Novembre 2003). Seguirà la TAO, con range INR 2,0-3,0, per almeno 6 mesi- 1 anno se la causa della trombosi è di tipo transitorio (gravidanza, infezioni, terapia contraccettiva); per un tempo indefinito, ma "non per tutta la vita" se consegue ad uno stato di trombofilia, come per esempio una sindrome da anticorpi antifosfolipidi.( The Italian Stroke Forum Newsletter 2002; 3 (1):5 ; - Bousser M.G. : Cerebral Venous Thrombosis: Diagnosis and management. J Neurol. 2000 Apr. ; 247 (4) : 252-8).

Nel caso di sindrome da anticorpi antifosfolipidi, in un gruppo di pazienti seguiti per molti anni, si è visto che, dopo 8 anni di TAO ininterrotta, si è avuta lo 0% di trombosi recidivante. Al contrario, se si interrompe la TAO avremo il 50% di recidive di trombosi a 2 anni ed il 78% a 8 anni. Il range terapeutico, sec. gli autori, che da i migliori risultati,

soprattutto minori effetti collaterali, è tra 2,5-3,0 con target prossimo a 3,0 (J. Levine, D. Ware Branch, J. Rauch : " The Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med , vol. 346, n.10. March 7, 2002).

### 5.13 TAO e stato trombofilico

"Per stato trombofilico s'intende una situazione secondaria a cause eterogenee (ematologica, cardiovascolare, dismetabolica, comportamentale, etc.), nella quale aumenti in modo statisticamente significativo il rischio di trombi da parte del paziente".

La malattia trombotica provoca, in Italia, circa 20.000 decessi all'anno (IMA, ictus, embolia polmonare).

#### Situazioni cliniche, farmacologiche e comportamentali a rischio trombotico

( tratto e integrato da C. Tarella, P. Gavarotti, M. Bazzan: Manuale di orientamento diagnostico in Ematologia, ediz. 1996, 1 ristampa, Centro SC. Edit. Torino)

#### EMATOLOGICHE:

##### eredito-familiari:

- deficit congenito di inibitori fisiologici dell'emostasi: AtIII, prot C/S (prevalenza nella popolazione generale del 1%, mentre è del 5-10% nel TEV); cofattore eparinico II (HC II) , APC resistance (fattore V Leiden, prevalenza del 2-3% nella popolazione generale e presente nel 20% dei pazienti colpiti da TEV), mutazione genetica per il fattore II (gene 20210 A, prevalenza del 2-3% della popolazione generale e presente nel 10% dei pazienti colpiti da TEV), omocistinuria (presente nel 18%, nella forma omozigote, ed anche nel 30% della popolazione, nella forma eterozigote)
- disfibrinogenemie, alterazioni della fibrinolisi.

##### acquisite:

- anticorpi antifosfolipidi ( aumentano di 9 volte il rischio di TEV)
- anticorpi anti-inibitori (antitrombine)
- piastrinosi
- aumento dell'ematocrito, iperemolisi
- sindrome da iperviscosità
- CID, infusione di complessi protrombinici attivati
- Sindrome di Moschowitz

#### NON EMATOLOGICHE:

- Soprappeso, fumo, ipertensione
- Dislipidemia, età avanzata (>75 anni, 1 caso di TEV/100 pazienti/anno), diabete
- Immobilità (aumenta il rischio di TEV di 11 volte, incidendo per il 15% in tutte le TVP)
- Alterazioni aterosclerotiche del flusso ematico arterioso
- Stasi venosa
- Fenomeni autoimmuni, vasculiti
- Aritmie, insufficienza cardiaca congestizia, discinesie di parete
- Protesi valvolari e vascolari
- Sindromi da iperviscosità
- Neoplasie ( aumentano il rischio di TEV di 7 volte), politraumi, interventi chirurgici (aumentano il rischio di TEV di 10 volte)
- Terapia estroprogestinica (aumenta il rischio di TEV di 4-5 volte)
- Gravidanza (aumenta il rischio di TEV di 10 volte)

## Potential risk factors for DVT (N=355)

<b>Malignancy</b>	<b>58(16.3%)</b>
Surgery (< 3 months)	68(19.1%)
Trauma or fracture	62(17.5%)
Thrombophilia	46(13.0%)
Immobilisation (> 7 days)	52(14.6%)
Pregnancy or childbirth	7/161(4.3%)
Contraceptives	18/161(11.2%)
High dose oestrogens	7(2.0%)

(Prandoni P., Convegno TEV Rende (CS), Sett.2003)

### I pazienti da indagare comprendono quelli con i seguenti segni:

- tromboembolismo venoso prima dei 40-50 anni
- trombosi o tromboflebiti ricorrenti
- trombosi in sedi insolite (es. vena mesenterica; vena cerebrale)
- trombosi neonatale
- necrosi cutanea
- trombosi arteriosa prima dei 30 anni
- familiari con difetti specifici
- test emocoagulativi inspiegabilmente alterati
- aborti ricorrenti; porpora trombocitopenica idiopatica; LES

(da J.O. Woolliscroft : Diagnosi e terapia in Medicina Generale, Centro Scientifico Editore, 2000)

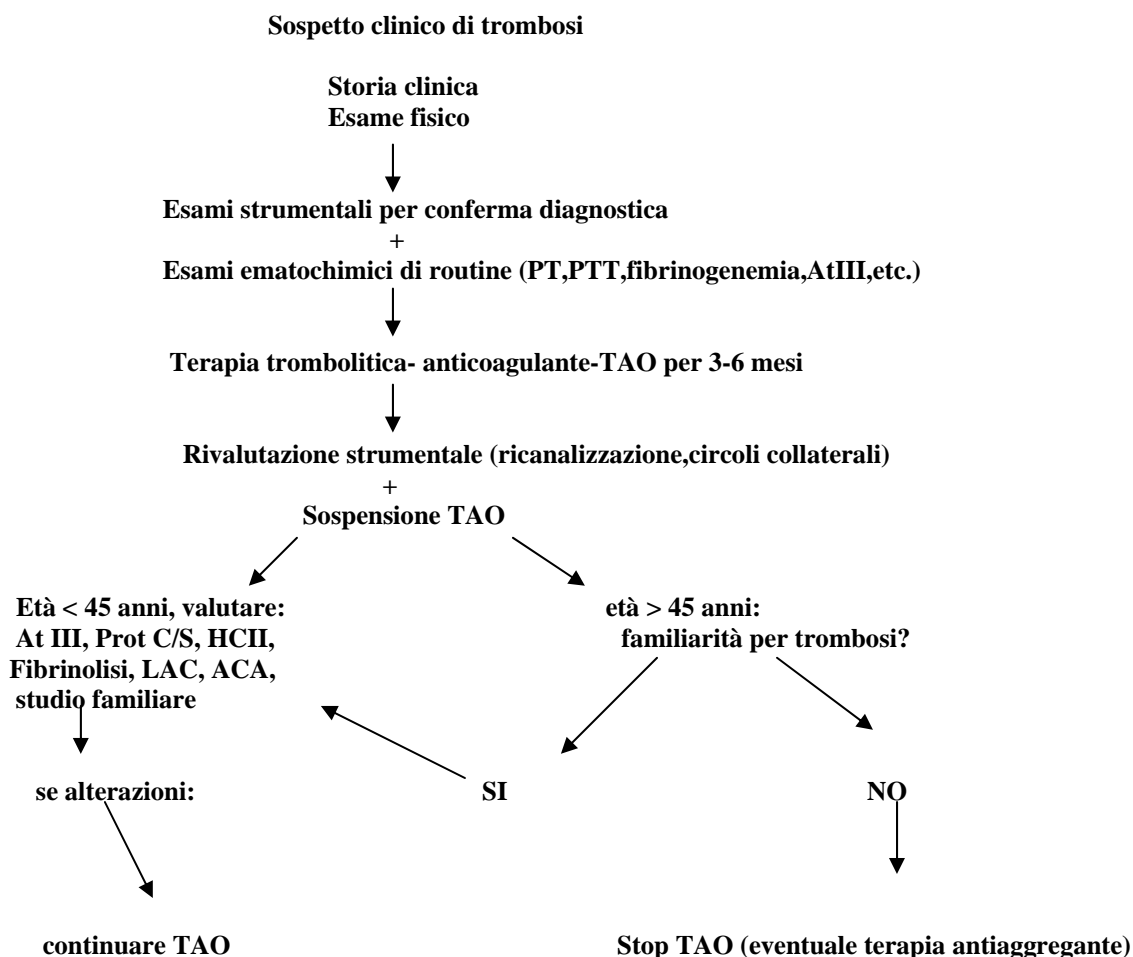
**"E' possibile identificare dei parametri ematochimici capaci di individuare pazienti a rischio di una malattia trombotica, in modo da poter eseguire una profilassi primaria mirata?" ( C. Tarella ed al.)**

Se escludiamo le alterazioni della coagulazione geneticamente determinati, una associazione maggiore con eventi trombotici si è manifestata nei pazienti con iperfibrinogenemia e aumento del fattore VII (tende ad aumentare nelle ipertrigliceridemie). L'elevata colesterolemia (specie della sua forma aterogena, e cioè il colesterolo/LDL, o meglio, le LDL/C piccole e dense), l'età, il fumo di sigaretta (che aumenta il fibrinogeno), il diabete e l'ipertensione arteriosa, sono tutti fattori indipendenti di aumentato rischio cardiovascolare (ischemia miocardica e/o ictus), ma si potenziano vicendevolmente, se presenti nella stessa persona (rischio cardiovascolare globale). E' ovvio che il controllo di questi fattori di rischio, con la dieta, l'attività fisica, la cessazione del fumo, eventualmente la terapia farmacologica, riduce notevolmente il rischio.

Attualmente si stanno studiando altri markers di ipercoagulabilità che sono l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (Pai-1); il fibrinopeptide A; il frammento 1+2 della protrombina; l'iperomocisteinemia.

**In assenza di eventi trombotici**, l'alterazione di uno di questi parametri non richiede una terapia anticoagulante e/o antiaggregante come profilassi, non essendo ancora stata dimostrata l'efficacia di una prevenzione primaria in questo campo, anche se, attualmente, è fortemente indicata la terapia antiaggregante nel diabete mellito.

**Al contrario, in presenza di una manifestazione trombotica, di qualsiasi natura, bisognerà comportarsi (esempio di algoritmo) :** ( tratto da C. Tarella,P. Gavarotti,M.Bazzan: Manuale di orientamento diagnostico in Ematologia, ediz. 1996, 1 ristampa, Centro SC. Edit. Torino)



**Una osservazione personale:** nel caso di pazienti giovani, di età < 45 anni, che abbiano fatto una trombosi magari in distretti particolari (tipo seni venosi cerebrali; vena mesenterica), e che presentino una storia clinica fortemente sospetta di trombofilia, anche in assenza di alterazioni dei vari parametri ad oggi conosciuti, è consigliabile valutare con estrema attenzione se interrompere la TAO: infatti, non tutto quello che non si trova, non esiste!

<b>PATOLOGIA</b>	<b>IN QUALI CASI ?</b>	<b>RANGE INR (TARGET)</b>	<b>PER QUANTO TEMPO?</b>
<b>Fibrill. Atriale non valvolare cronica (FANV)</b>	Paz. ad elevato rischio di ictus : > 75 anni + ipertensione e/o diabete; oppure soggetti di qualunque età con precedente TIA e/o ictus e/o precedente embolia sistemica e/o insuff. cardiaca congestizia e/o insuff. ventricolare (FE<25%) e/o coronaropatia.	2,0-3,0 (2,5)	indefinito
<b>Fibrill. atriale acuta</b>	> 48 ore	2,0-3,0 (2,5)	3-4 settimane prima della cardioversione e 3-6 mesi dopo aver ottenuto il ritmo sinusale
<b>Fibrill. atriale valvolare</b>	Tutti i casi	2,0-3,0 (2,5)	Indefinito
<b>Valvulopatie</b>	Se associate a : F.A.; pregressa embolia;trombosi intracavitaria; dilatazione atrio sin.(>55 mm).	2,0-3,0 (2,5)	Indefinito
<b>Reinfarto (prevenzione secondaria ischemia miocardia)</b>	Associata a : F.A; embolia polmonare e/o sistemica; protesi valvolare; intolleranza all'ASA.	2,0-3,0 (2,5)	Indefinito
<b>IMA</b>	IMA anteriore esteso; discinesia di parete; aneurisma ventricolare o trombosi intracavitaria	2,0-3,0 (2,5)	1-3 mesi (o fino alla lisi completa di eventuale trombo), quindi proseguire con ASA
<b>Protesi valvolare</b>	Biologica (in tutti i casi)	2,0-3,0 (2,5)	3 mesi (quindi prosecuzione con ASA)
<b>Protesi valvolare</b>	meccanica	2,5-3,5 (3,0)	Indefinito
<b>Protesi valvolare</b>	Meccanica/ biologica: in caso di ictus	Rivedere e modificare l'intensità della TAO	Indefinito
<b>TEV ( TVP/ EP )</b>	Da causa nota,transitoria: (gravidanza; contraccezione; immobilità; intervento chirurgico, etc.), 1° episodio; TVP distale ( delle vene del polpaccio)	2,0-3,0 (2,5)	3-6 mesi ( eseguire monitoraggio con ecodoppler con compressione + D-Dimeri+ esame clinico)
<b>TEV (TVP / EP )</b>	Da causa nota, transitoria, TVP prossimale (femoro-poplitea)	2,0-3,0 (2,5)	1 anno (eseguire monitoraggio con ecodoppler con compressione + D-Dimeri+ esame clinico)
<b>TEV ( TVP/ EP )</b>	idiopatica	2,0-3,0 (2,5)	1 anno o tempi più lunghi (studio ELATE)
<b>TEV ( TVP/ EP )</b>	Trombofilia; cancro; recidiva di TVP/EP	2,0-3,0 (2,5)	indefinito
<b>Stenosi sub-occlusive-Dissecazione arterie</b>	Arterie carotidee e/o vertebrale e/o vertebro-basilari	2,0-3,0 (2,5)	3-6 mesi ( in caso di persistenza della stenosi e/o della dissecazione, la TAO andrà proseguita per tempi più lunghi)

#### 5.14 Tabella riassuntiva sulle indicazioni cliniche alla TAO

## 6. TAO ED INTERAZIONE CON ALTRI FARMACI.

---

### 6.1 Considerazioni generali

"Un'interazione farmacologica può essere definita come una risposta farmacologica o clinica alla somministrazione di un'associazione di farmaci diversa da quella prevista in base agli effetti notoriamente indotti dalla singola somministrazione di due agenti terapeutici". Secondo tale definizione, qualsiasi variazione dell'INR, nel controllo della TAO, quando si aggiunge un altro farmaco, deve considerarsi frutto di un'interazione. Secondo l'esperienza maturata in alcuni centri di controllo TAO, per evitare allarmismi e relative modificazioni delle dosi dell'anticoagulante, sarebbe preferibile parlare di interazione di un farmaco con l'anticoagulante, quando " in relazione alla sua assunzione o sospensione, si riscontri un valore di INR >5 , oppure quando esso determini una variazione del dosaggio di anticoagulante >25%, in pazienti con buona compliance, in range terapeutico nei tre controlli precedenti, in assenza di cause evidenti di aumento o diminuzione di INR" (fonte FCSA-SIMG).

E' chiaro che ogni definizione ha lo scopo di facilitare il lavoro dell'operatore, però, considerando lo stretto range terapeutico dell'anticoagulante e la "personalissima" risposta alla sua assunzione, tanto che potremmo affermare che il medico, nella prescrizione e nel monitoraggio della terapia anticoagulante, debba comportarsi come un "artigiano", sarebbe più opportuno che ciascuno si facesse la propria esperienza, utilizzando tutti i mezzi che la tecnica gli mette a disposizione, compresi i coagulometri, per controllare che l'INR resti "più tempo possibile" nel range terapeutico.

DRUG INTERACTION FACTS 2002 : N° 67 PAGINE DEDICATE ALL'INTERAZIONE TRA GLI ANTICOAGULANTI ORALI ED ALTRE CLASSI DI FARMACI.

CENTINAIA I FARMACI CHE POSSONO INTERAGIRE.

Non tutti gli AA. concordano sugli effetti di interazione: per esempio sul Drug Interaction Facts 2002, per l'allopurinolo l'interazione è imprevedibile, i dati limitati, e si rendono necessari ulteriori studi controllati per verificare se è reale questa interazione con warfarin. Nella flow-chart dei proff. R. Paoletti e A. Corsini di Milano, l'interazione viene definita come potenzialmente pericolosa.

**DICIAMO CHE E' BUONA NORMA GENERALE CHE AL PAZIENTE IN TAO, OGNI VOLTA CHE SI AGGIUNGE O SOSPENDE UN ALTRO FARMACO, VENGA MONITORATO L'INR.**

CI SONO, POI, DELLE ASSOCIAZIONI CHE DOVREBBERO ESSERE EVITATE, PER IL RISCHIO AUMENTATO, SIGNIFICATIVAMENTE, DI EMORRAGIE .

Le interazioni possono potenziare l'effetto dell'anticoagulante e/o aumentare il rischio di sanguinamento per:

- spiazzamento dell'anticoagulante dal legame proteico;
- inibizione del metabolismo epatico dell'anticoagulante;
- aumento della clearance dell'anticoagulante (tipo aminoglutetimide);
- azione diretta sull'aggregazione piastrinica (tipo FANS, penicilline EV);
- riduzione dell'effetto dell'anticoagulante per aumentato metabolismo , quindi aumento delle dosi necessario per mantenere un adeguato INR e successiva mancata riduzione della dose dell'anticoagulante stesso, una volta sospeso il farmaco aggiunto (tipo barbiturici, carbamazepina, rifampicina);
- motivi sconosciuti.

CONSIDERANDO LE ASSOCIAZIONI CHE POSSONO ESSERE POTENZIALMENTE PERICOLOSE, A SEVERITA' MAGGIORE/ MODERATA E CON UNA SIGNIFICATIVITA' DI 1-2-3, SECONDO **DRUG INTERACTION FACTS** ABBIAMO:



**6.2 Interazioni TAO con altri farmaci: significatività 1, interazione a severità grave (cioè gli effetti sono potenzialmente minacciosi per la vita o in grado di causare un danno permanente ) ed adeguatamente documentata**

**Acidi fibrici** (Clofibrato, Fenofibrato, Gemfibrozil):insorgenza ritardata  
Severità maggiore. Documentazione provata.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti con casi di  
Emorragia e decessi.  
EVITARE L'ASSOCIAZIONE ,SE POSSIBILE

**Agenti antifungini azoici** ( Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Miconazolo)  
Insorgenza ritardata,severità maggiore,documentazione provata.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti: monitorare ogni 2 giorni l'INR.  
Effetti anche con l'uso di miconazolo in gel e supposte vaginali.

**Amiodarone e Chinidina:** insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione provata (sospetta,  
per la chinidina).  
Potenzia l'effetto dell'anticoagulante. Monitorare spesso l'INR, anche per mesi  
dopo l'eventuale sospensione dell'amiodarone, per il persistere degli effetti.  
Può rendersi necessaria anche una riduzione dal 30 al 50% della dose di Warfarin,  
specie per l'amiodarone.

**Androgeni 17- alchilati** (Danazolo,Metiltestosterone, Ossimetolone e similari):  
insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione probabile.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti. Casi di emorragia severa.  
EVITARE L'ASSOCIAZIONE, SE POSSIBILE

**Antibiotici macrolidi** (Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina):insorgenza ritardata,  
severità maggiore,documentazione probabile.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti. Emorragia.  
Secondo alcuni AA. (fonte FCSA-SIMG), solo per l'eritromicina sarebbe probabile l'effetto di potenziamento, mentre  
per gli altri macrolidi l'interazione sarebbe molto rara e di scarso significato clinico. In Drug interaction facts vengono  
riportati casi con azitromicina e claritromicina, ed anche nella flow-chart di Paoletti-Corsini, l'interazione viene  
riportata come effetto potenziato dell'anticoagulante, addirittura potenzialmente pericoloso, nel caso di associazione con  
claritromicina e/o eritromicina.

**Barbiturici** (Fenobarbital, Amobarbital,Secobarbital, e altri della classe): insorgenza ritardata,  
severità maggiore, documentazione provata.

**Riduce gli effetti degli anticoagulanti**, per cui bisogna monitorare l'INR  
e aumentare la dose di anticoagulante. I casi di decesso per emorragia sono stati  
la conseguenza della sospensione del barbiturico, senza la conseguente riduzione della dose dell'anticoagulante.

**Destrotiroxina:** insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione probabile.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti.

**Fenilbutazonici** ( Fenilbutazone, Ossifenbutazone): insorgenza ritardata, severità maggiore,  
documentazione provata.  
Potenzia l'effetto dell'anticoagulante (Warfarin). Emorragie severe.  
EVITARE L'ASSOCIAZIONE.

**H2 antagonisti istaminici (Cimetidina):** insorgenza ritardata, severità maggiore,  
documentazione provata.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti. Emorragie.  
EVITARE L'ASSOCIAZIONE.

**Metronidazolo:** insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione provata.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti. Possibilità di emorragie.

**Ormoni tiroidei:** insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione probabile.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti. Aggiustare le dosi in base all'INR da monitorare con una certa frequenza e cadenza, anche perché delle variazioni significative, della coagulazione, potremmo averle non da subito, ma solo dopo alcuni mesi di terapia con ormoni tiroidei.

**Salicilati:**(ac. acetilsalicilico, Metilsalicilato)  
insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione provata.  
Potenzia l'effetto anticoagulante ed aumenta il rischio di emorragie, anche severe. **L'interazione è da considerarsi potenzialmente pericolosa.**

**Sulfinpirazone:** insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione provata.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti. Potrebbe causare emorragia.  
Ridurre le dosi dell'anticoagulante e monitorare con attenzione l'INR.

**Sulfonamidi** (Sulfametizolo, sulfametoxazolo, Trimetoprim-Sulfametoxazolo):  
insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione provata.  
Potenzia l'effetto dell'anticoagulante. Monitorare l'INR e ridurre le dosi dell'anticoagulante.

**Tioamine** (Metimazolo, Propiltiouracile): insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione sospetta.  
Può potenziare l'effetto degli anticoagulanti. Controllare INR.

**Vitamina E:** insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione sospetta.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti. Monitorare frequentemente INR e ridurre le dosi dell'anticoagulante.

**6.3 Interazione TAO con altri farmaci : significatività 2, a severità moderata ( cioè gli effetti possono causare un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente, rendendosi necessario un trattamento aggiuntivo, l'ospedalizzazione o un ricovero prolungato ) e a documentazione probabile- sospetta ( cioè molto verosimile, ma non dimostrata clinicamente, nel caso di probabile, oppure che potrebbe verificarsi, per alcuni dati a sostegno, ma che necessita di ulteriori studi, nel caso di sospetta ). )**

**Acetaminofene** : insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

Potenzerebbe l'effetto dell'anticoagulante, sembra in modo dose-dipendente.

L'evidenza disponibile indica che acetaminofene da solo può produrre incrementi variabili nei parametri emocoagulativi. Questo effetto non sembra essere clinicamente importante con l'impiego a basse dosi ed infrequente (cioè fino a 6 cp. da 325 mg/settimana).

**Acido nalidixico**:insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

Potenzia l'effetto dell'anticoagulante, spiazzando il warfarin dal legame proteico.

**Agenti antineoplastici ( ciclofosfamide; fluorouracile; carboplatino; gemcitabina; etoposide):** insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

Potenzia l'effetto dell'anticoagulante, per spiazzamento del legame proteico e/o inibizione del metabolismo dell'anticoagulante.

**Aminoglutetimide**: insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

**Inibisce l'effetto dell'anticoagulante** per probabile induzione di enzimi epatici e aumento della clearance del warfarin. Potrebbe rendersi necessario aumentare le dosi del warfarin.

**Antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, etc.):**

insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

Probabile potenziamento dell'anticoagulante

**Carbamazepina**: insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

**Riduzione** dell'effetto anticoagulante del warfarin

**Cefalosporine( cefamendolo, cefazolina, cefoperazone, cefotetan, cefoxitina, ceftriaxone):** insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

Potenzia l'effetto dell'anticoagulante; possono dare ipoprotrombinemia, con un probabile effetto sui fattori della coagulazione vitamina-K dipendenti. Attenzione nei pazienti con disfunzione renale di grado severo.

**Cloramfenicolo**: insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

Potenzia l'effetto degli anticoagulanti.

**Colestiramina**: insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione probabile.

**Può ridurre** l'effetto dell'anticoagulante, per un ridotto assorbimento dello stesso e/o per una aumentata eliminazione. Somministrare i due farmaci, se necessario, con un intervallo di almeno 3 ore e monitorare con attenzione l'INR.

**Disulfiram**: insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione probabile.

Potenzia l'effetto dell'anticoagulante, con meccanismo sconosciuto.

**Etclorvinolo**:insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

**Riduce l'effetto dell'anticoagulante**, con meccanismo sconosciuto.

**FANS**( ac mefenamico, diclofenac, etodolac, fenoprofene, flurbiprofene, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketorolac, meclofenamato, nabumetone, naprossene, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tolmetina):  
insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione probabile.

Possono aumentare il rischio di sanguinamento degli anticoagulanti orali, favorendo l'irritazione gastrica e la ridotta funzione piastrinica.

**DA ALCUNI AA. E' CONSIDERATA INTERAZIONE POTENZIALMENTE PERICOLOSA.**

Per i **COX-2 selettivi**, in base a pochi case-report di persone anziane già in politerapia e con pluripatologie, anche neoplastiche, l'interazione viene definita possibile, cioè potrebbe verificarsi, ma i dati a sostegno sono limitati (punteggio di significatività 4; dati non confermati da uno studio su volontari sani). Tutto ciò non fa che confermare la necessità di controllare e monitorare la TAO, ogni volta si associ un altro farmaco.

**Glucagone:** insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione probabile.  
Potenzia l'effetto dell'anticoagulante, con meccanismo sconosciuto.

**Glutetimide:** insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione probabile.  
**Riduce** l'attività degli anticoagulanti.

**Griseofulvina:** insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.  
**Riduce** l'effetto degli anticoagulanti.

**Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi** ( fluvastatina, lovastatina, simvastatina): insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione sospetta.

Può aumentare l'effetto anticoagulante.

Fluvastatina+ warfarin = 6 casi di aumento dell'INR

Lovastatina+ warfarin= 2 casi di sanguinamento

Simvastatina+acenocumarolo= > effetto anticoagulante

Simvastatina+warfarin= 1 caso di rbdomiolisi

**Atorvastatina, pravastatina, non sembra che interagisca con il warfarin. La lovastatina non è in commercio in Italia.**

**Levamisolo:**insorgenza ritardata, severità moderata,documentazione sospetta.  
Potenzia l'effetto degli anticoagulanti, con meccanismo sconosciuto.

**Penicilline (ampicillina, dicloxacillina, meticillina, mezlocillina, nafcillina, oxacillina, penicillina G, piperacillina, ticarcillina):** insorgenza ritardata, severità maggiore, documentazione sospetta.

Le penicilline somministrate a dosaggi elevati EV, possono accrescere il rischio di sanguinamento dovuto agli anticoagulanti, prolungando il tempo di sanguinamento, grazie alla loro azione di inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-mediata. Al contrario, nafcillina e dicloxacillina, sono risultate associate a resistenza al warfarin, che può perdurare per 3 settimane o più dopo la sospensione dell'antibiotico.

Sono necessari studi controllati.

**Rifamicine ( rifampicina, rifapentina, rifabutina):** insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione provata.  
**riduce** l'effetto anticoagulante, aumentando l'attività del sistema enzimatico del citocromo P450, e, quindi, aumentando il metabolismo dell'anticoagulante.

**Trazodone:**insorgenza ritardata, severità moderata,documentazione sospetta.  
**Riduce** l'effetto dell'anticoagulante.

**Vitamina K :**insorgenza ritardata, severità moderata, documentazione provata.  
L'azione dell'anticoagulante orale viene attenuata o invertita, determinando la probabile formazione di trombi. Una ridotta assunzione di vitamina K potrebbe aumentare l'effetto degli anticoagulanti.

## 6.4 Farmaci che hanno una minore interferenza con la TAO: considerazioni riassuntive

Alla fine del capitolo delle interazioni tra farmaci, è utile segnalare alcuni farmaci che dimostrano una minore interferenza con la TAO, sebbene un controllo dell'INR vada sempre effettuato quando si aggiunge o si sottrae un farmaco all'anticoagulante orale. Il bollino "verde" della garanzia della innocuità dell'associazione, a mio parere, non può essere dato ad alcun farmaco, durante la TAO.

Bisogna sempre tenere conto che la medicina è in continua evoluzione e, nonostante tutta l'accuratezza della raccolta di dati, è sempre possibile un errore umano. Per questi motivi si consiglia di verificare sempre, come buona abitudine, conducendo indagini proprie, le informazioni specifiche che accompagnano il prodotto farmaceutico che si intende somministrare, per assicurarsi che non siano intervenute modificazioni nelle dosi raccomandate, né nelle controindicazioni alla sua somministrazione, o quant'altro non specificamente riportato.

I dati riportati sono stati controllati su: P. Benigno-B. Tartaglino- E. Bluffi : "Effetti indesiderati da farmaci" C.G. Ediz. Medico Scientifiche, 2002; David S. Tatro : " Drug interaction facts 2002" Momento Medico S.r.l.; R. Paletti- A. Corsini: "Interaction chart in cardiologia", One Way S.r.l., 2001; Linee guida per la TAO American Heart Association, 2002; Goodman & Gilman: "Le basi farmacologiche della terapia, 1997.

ANTIIPERTENSIVI: - ace-inibitori ( benazepril; fosinopril; quinazepril; tralandopril)

- Ca-antagonisti ( felodipina; verapamil; diltiazem; gallopamil)
- Beta-bloccanti ( nebivololo; atenololo; metoprololo)
- Antagonisti angiotensina II ( losartan; telmisartan; valsartan)

STATINE: Atorvastatina; Pravastatina.

GLICOSIDI CARDIOATTIVI: Digitale ( non sono riportate interazioni importanti, nei testi consultati. Controllare, sempre, la scheda tecnica della digitale)

NITRODERIVATI: non sono riportate interazioni importanti, nei testi consultati. Controllare, sempre, la scheda tecnica del farmaco, prima dell'eventuale associazione alla TAO).

ANSIOLITICI: LORAZEPAM (perché NON COINVOLGE IL SISTEMA DEL CITOCROMO P450)

ANTIDEPRESSIVI (INIBITORI RICAPTAZIONE SEROTONINA) : occorre monitorare attentamente l'INR e frequentemente, sia all'inizio che dopo aver terminato la terapia, perché quando sono somministrati in concomitanza con anticoagulanti orali o con FANS, possono accrescere il rischio di sanguinamento. Ho voluto riportare questo gruppo di farmaci, come esempio di quanto ci sia disaccordo tra alcuni studi, per esempio, e la scheda tecnica del farmaco. Infatti, se prendo come esempio la FLUOXETINA, per l'American Heart Association, non c'è alcun effetto di interazione con il warfarin (livello di evidenza I). Anche per il Drug Interaction Facts, la interazione ha una significatività 4, severità moderata e documentazione possibile. Nella scheda tecnica del farmaco, invece, è evidenziata la possibilità di emorragia durante la TAO. In verità sono stati segnalati episodi di sanguinamento, in pazienti trattati anche con la sola fluoxetina, senza alcun farmaco aggiunto, al di fuori di qualsiasi TAO, forse per una azione diretta sulle piastrine. Ricordo che la fluoxetina è metabolizzata dal citocromo P-450. Tanto per ribadire, per l'ennesima volta, che abbiamo il dovere di verificare, personalmente, ogni volta che produciamo una azione medica, ogni notizia e/o conclusioni di studi relativi alla nostra azione stessa.

Lo stesso discorso vale per la PAROXETINA, per la quale sono stati descritti casi di sanguinamento come effetto indesiderato.

In considerazione di quanto detto, massima attenzione quando si usano i farmaci appartenenti a questa classe, anche quelli non citati, per l'effetto di " classe" che si potrebbe verificare, appunto.

ANTI-H2: - famotidina (non si lega al sistema enzimatico del citocromo P-450)

- nizatidina ( in studi su volontari sani non ha avuto effetti sul PT e sui livelli di warfarin)
- ranitidina ( " in base ai dati disponibili attualmente, è improbabile che ci sia un'importante interazione clinica tra ranitidina e warfarin" : Drug Interaction Facts 2002. In uno studio del 1990 è riportato, però, un aumento dell'INR quando si è passati da 300 a 600 mg/die di ranitidina. L'interazione sembrerebbe di tipo dose-dipendente; nel dubbio, è preferibile utilizzare famotidina e nizatidina).

INIBITORI POMPA PROTONICA: Pantoprazolo; Rabeprazolo ( interessano il sistema del citocromo P-450 e, quindi, teoricamente, potrebbero interferire con il warfarin. Tuttavia, studi clinici effettuati specificamente, non hanno evidenziato interazioni clinicamente significative per le molecole segnalate. Si consiglia, comunque, cautela nell'associazione).

**ANTIBIOTICI:** Amoxicillina; ampicillina; bacampicillina; cefolessina; cefatizima; levofloxacina (non ha aumentato l'INR in soggetti sani, volontari, trattati J. Clin. Pharm 1996)

**ANTIDOLORIFICI:** Metamizolo; paracetamolo : secondo uno studio recente sarebbe una delle cause più frequenti di riscontro di INR >6, quando utilizzato ad alti dosaggi per più giorni (fonte FCSA-SIMG); " non sono riportate interazioni farmacologiche significative con gli anticoagulanti orali" , tratto da "Effetti indesiderati da farmaci" ediz. 2002; consigliato come antipiretico nella TAO, da "Effetti indesiderati da farmaci",ediz. 2002; da Guida alla TAO [www// utenti.lycos.it/aipalink/guidaTAO.html](http://www.utenti.lycos.it/aipalink/guidaTAO.html)).

**FANS :** per tutti i FANS bisogna tenere presente la gastrolesività e, quindi, la possibilità di ulcere sanguinanti, con aggravamento dell'emorragia in caso di contemporanea TAO. Alcuni FANS, come già scritto nel capitolo delle interazioni, producono anche un aumento dell'INR, se assunti insieme alla TAO. Il FANS che viene consigliato, anche dai centri di sorveglianza, è **I'IBUPROFENE** (l'American Heart Association lo inserisce tra i farmaci per i quali non si evidenziano effetti di interazione, livello di evidenza II; ha un minore effetto gastrolesivo, rispetto ad altri FANS). COX2 -selettivi (celecoxib): è meno gastrolesivo. Potrebbe potenziare l'effetto anticoagulante: 2 case-report di pazienti di 73 e 88 anni, in politerapia. I dati, però, sono in contrasto con i risultati di uno studio su 24 volontari sani in cui celecoxib, alla dose di 200mg x 2 /die, non ha prodotto interazioni significative con il warfarin (studio pubblicato nel 2000). Gli studi limitati suggeriscono molta cautela.

Recentemente l'EMEA (European Medicines Agency) e l'Agency Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP), hanno fortemente raccomandato di non usare i COX-2 in pazienti con pregresso infarto, o ictus, o con arteriopatie periferiche, e di aumentare l'attenzione e la farmaco-vigilanza in quei pazienti che presentino fattori di rischio CV (ipertensione, tabagismo, diabete mellito), limitando l'eventuale uso per periodi molto limitati. Gli studi limitati suggeriscono molta cautela

**IPOGLICEMIZZANTI ORALI:** - sulfaniluree (glibenclamide; glimepiride; gliclazide; repaglinide): l'interazione con la TAO produce un potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante: A sua volta, può sia potenziare che ridurre gli effetti dell'anticoagulante, come riportato, per esempio, nella scheda tecnica della glimepiride.

- biguanidi (metformina; fenformina): possono potenziare l'effetto degli anticoagulanti.

## 6.5 TAO e contraccezione orale

Una attenzione a parte la voglio dedicare alla contraccezione orale. Diciamo subito che la donna che assume la pillola vede aumentato il rischio relativo di trombosi di cinque volte rispetto alla popolazione generale (cioè, nelle donne sotto i 45 anni si passa da 1 caso /10.000 donne a 5 casi /10.000; tuttavia l'incremento del rischio assoluto di morte per tromboembolia venosa con assunzione di un qualsiasi contraccettivo orale è piccolo, da 1 a 3 per milione di donne per anno, come descritto in Clinical Evidence). Il rischio trombotico aumenta notevolmente se la donna presenta, per esempio, una mutazione genica (del fattore V di Leiden, incidenza nella popolazione del 3-5%, o del gene 20210A del fattore II incidenza nella popolazione del 2-3%), passando, il rischio relativo, a 40 casi/10.000 (nel caso del fattore V), o a 60 casi/10.000 (nel caso del fattore II), o a 80 casi/10.000 (nel caso di entrambe le mutazioni). Sappiamo anche che l'obesità, l'iperlipidemia, lo stile di vita, sono fattori di rischio aggiuntivi per la trombosi (questo dovrebbe saperlo bene la donna che fa contraccezione). Anche il tipo di pillola è importante, e nelle donne predisposte eventualmente alla trombosi (ma, attenzione, che non abbiano già fatto la trombosi!) sarebbe preferibile prescrivere prodotti di generazione intermedia e non quelli dell'ultima generazione (contenenti gestodene) che, secondo alcuni studi, avrebbero evidenziato un aumento del rischio di disturbi coagulativi, tanto che si è reso necessario l'intervento del ministero della Salute per tranquillizzare medici e pazienti sulla sicurezza di entrambi i tipi di contraccettivi orali. Personalmente ho avuto 1 caso di grave trombosi venosa cerebrale in una paziente che faceva uso di anticoncezionale di terza generazione, senza alterazioni genetiche e/o altri parametri positivi per trombofilia (se non per una certa obesità). E' ancora aperta la discussione se possa essere utile eseguire screening di massa o limitarli alle donne che hanno una certa familiarità positiva per disturbi emocoagulativi. Il risultato, però, sarebbe sempre lo stesso: bisogna convincere la donna che ha intenzione di assumere la terapia contraccettiva che deve correggere tutti i fattori di rischio modificabili. Nella paziente che ha già fatto una trombosi è preferibile, infine, suggerire un metodo anticoncezionale alternativo (tipo IUD). Si rende necessario un controllo genetico dei familiari di pazienti che hanno avuto un episodio di TEV, e che sono risultati positivi a qualche mutazione genica, anche per poter fare l'opportuna informazione-formazione. Nel caso di sorelle, risultate anch'esse positive per la mutazione genetica, pur non avendo avuto alcun episodio di TEV, alcuni AA. preferiscono consigliare metodi alternativi alla pillola (B. Cosmi : Convegno TEV Rende, Settembre 2003)

## **7. TAO ED ALTRE INTERAZIONI**

---

### **7.1 Fattori endogeni che da soli, o in associazione, possono alterare la risposta al trattamento anticoagulante**

#### **AUMENTANO LA RISPOSTA:**

- CARCINOMI
- COLLAGENOPATIE
- SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO
- DIARREA
- IPERTERMIA
- EPATOPATIA
- ITTERO
- IPERTIROIDISMO
- DENUTRIZIONE
- STEATORREA
- DEFICIT DI VITAMINA K

#### **DIMINUISCONO LA RISPOSTA:**

- EDEMI DIFFUSI
- IPOTIROIDISMO
- IPERLIPEMIA
- RESISTENZA CONGENITA  
AL WARFARIN

## 7.2 TAO ed interazioni alimentari

E' NOTO CHE MOLTI ELEMENTI , DI CONSUMO QUOTIDIANO, CONTENGONO UNA CERTA QUANTITA' DI VITAMINA K.

PER I PAZIENTI IN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE ORALE, SI CONSIGLIA DI NON SUPERARE UN APPORTO GIORNALIERO MASSIMO DI 200-300 MICROGRAMMI/DIE.

IL PAZIENTE, QUINDI, NON DOVRA' FARE UNA DIETA CON ASSENZA E/O ESTREMAMENTE POVERA DI VITAMINA K, MA, AL CONTRARIO, DOVRA' EVITARNE VARIAZIONI SIGNIFICATIVE, PER EVITARE LE CONSEGUENTI FLUTTUAZIONI DELL'INR.

DI SEGUITO VIENE RIPORTATO UN ELENCO DEGLI ALIMENTI DI PIU' LARGO CONSUMO, CON IL RELATIVO CONTENUTO IN VITAMINA K, ESPRESSO COME MICROGRAMMI/100 GRAMMI DI PRODOTTO.

ALIMENTO	VITAMINA K (microgrammi x 100 gr. )	ALIMENTO	VITAMINA K (microgrammi x 100 gr. )
Latte intero	1	<b>Cavolfiori</b>	<b>33</b>
Agnello	5,7	<b>Spinaci</b>	<b>108</b>
Petto di pollo	6,7	<b>Lattuga</b>	<b>160</b>
Prosciutto crudo	7,3	<b>Broccoli</b>	<b>33</b>
Triglia	4	<b>Cavolo</b>	<b>34</b>
Tonno fresco	10	Coniglio	4,5
Bel Paese ed analoghi	5	Pollo	4,5
Fontina	5	Cavallo	6,6
Pecorino fresco	5	Bresaola	7,1
Certosino	5	Sogliola	3,8
Ricotta fresca	5	Tonno sott'olio	11
Semolino	3,8	Emmenthal	5
Riso	3,8	Parmigiano	5
Pane	3	Provolone dolce	5
<b>Burro</b>	<b>50</b>	Mozzarella	5
Funghi	6,4	Patate	4
Asparagi	11	Pasta	3,8
Bietola	4	Polenta	3,8
Cetrioli	4	<b>Olio di oliva/mais</b>	<b>50</b>
Fragole	12	Carote	10
Piselli	7	Pomodori	18
Mele	4,6	Fagioli	14
Arance	4	Uovo	25/cad

(Tratto dalle raccomandazioni, per una buona TAO, di un reparto di Cardiologia riabilitativa di Chieti)



### 7.3 TAO e interazione con prodotti a base di erbe

Il 10-20% degli italiani farebbe uso di sostanze a base di erbe, con la convinzione, assolutamente falsa, che esse siano innocue.

**" ANCHE LE ERBE MEDICINALI E LE PREPARAZIONI ERBORISTICHE POSSONO PROVOCARE EFFETTI INDESIDERATI, SPESSO GRAVI E LETALI".**

Manca un controllo prescrittivo e non sono testati con metodologie scientifiche. Alcune erbe interagiscono con il sistema dei citocromi o interessano il sistema di trasporto che fa capo alla glicoproteina-P (che agisce come sistema di trasporto intra ed extracellulare di molti farmaci).

**LA TABELLA SOTTOSTANTE E' INDICATIVA DELLE INTERAZIONI AD OGGI NOTE TRA I FITOTERAPICI PIU' COMUNI E GLI ANTICOAGULANTI ORALI. NON PUO' E NON DEVE ESSERE CONSIDERATA ESAUSTIVA, MA SERVE COME ESEMPIO PER ALLERTARCI OGNI VOLTA CHE UN NOSTRO PAZIENTE IN TAO ASSUMA UN FITOTERAPICO,ADOPERANDOCI PER LA NECESSARIA SORVEGLIANZA:**

AESCLUSUS HIPPOCASTANUM (IPPOCASTANO): AUMENTA IL RISCHIO DI SANGUINAMENTO

ANGELICA SINENSIS (DANG GUI): AUMENTO DELL'INR E DEL RISCHIO DI EMATOMI

ALLIUM SATIVUM (AGLIO): AUMENTO DELL'INR

CARICA PAPAYA (PAPAIA): AUMENTO DELL'INR

GINKGO BILOBA (GINKGO) : AUMENTO DEL RISCHIO DI EMORRAGIE

**GINSENG: RIDUZIONE DELL'INR**

HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS( ARTIGLIO DEL DIAVOLO): AUMENTO DEL RISCHIO DI PORPORA

**HYPERICUM PERFORATUM (IPERICO): RIDUZIONE DELL'EFFETTO ANTICOAGULANTE**

SALVIA MILTHIORRIZA (PAPAYA): AUMENTO DELL'INR

( A.NOBILI-S.GARATTINI. Prodotti a base di erbe - Aggiornamento Medico,vol.27,n.5 Maggio 2003, pagg.184-187)

## 8. QUALI PROSPETTIVE PER LA TAO ?

---

In conclusione vorrei segnalare quale era la novità che aspettavamo, per la TAO, e come tutto sia ancora incerto, almeno fino ad oggi. Una nuova molecola, lo XIMELAGATRAN, per via orale (nome commerciale EXANTA, di produzione AstraZeneca), e il Melagatran per via sottocutanea (è la forma attiva dello ximelagatran, dopo l'avvenuto assorbimento intestinale) è stata provata nella profilassi delle TVP negli interventi maggiori di chirurgia ortopedica, con lo studio EXPRESS (Expanded Prophylaxis Evaluation Surgery Study), e nella F.A. non valvolare per la prevenzione degli stroke, con gli studi SPORTIF I,II,III,V (Stroke Prevention by ORal Thrombin Inhibition in atrial Fibrillation; nei vari studi variavano le dosi di ximelagatran)

Nello studio EXPRESS venivano utilizzati 2 mg di melagatran s.c. immediatamente prima dell'intervento chirurgico ortopedico, seguiti da 3 mg di melagatran s.c., somministrati in serata, nello stesso giorno dell'intervento chirurgico, e quindi 24 mg di ximelagatran per via orale, in dose fissa Vs Enoxaparina., alle dosi di 40 mg s.c. al giorno (cioè 4000 UI aXa /die)

Nello studio SPORTIF III, per esempio, sono stati somministrati 36 mg di ximelagatran, per via orale, 2 volte/die Vs warfarin, nelle dosi necessarie per ottenere e mantenere un INR tra 2,0-3,0.

In entrambi gli studi lo ximelagatran ha dimostrato una efficacia simile alle altre molecole comparate, ed una sovrapposibilità dei dati riguardanti gli eventi avversi (eventi cardiovascolari maggiori, mortalità,etc.). I dati sono stati confermati dallo studio SPORTIF V (J.L. Halperin : presentazione dei risultati del trial Sportif V all 'American Heart Association/ Scientific Session, Novembre 2003, Orlando U.S.A.), anche se il trattamento con ximelagatran ha presentato una maggiore tossicità epatica (6% contro 0,8% del warfarin, con valori di ALT >3 x ULN e p<0,001; tali aumenti, però, sono risultati transitori).

Altri studi, già riportati, precedentemente, nei casi specifici, sono lo studio THRIVE III (Erikson H. et al. 2003) nella profilassi protratta delle TVP.

Come funziona lo Ximelagatran?

E' un inibitore diretto della trombina e non interferisce, quindi, con la vitamina K, né interviene sulla produzione epatica dei vari fattori della coagulazione: per questo motivo non subirebbe interferenze dalla dieta e/o dall'assunzione di vitamina K. Secondo gli studi ed i dati forniti dalla casa farmaceutica, non sarebbe stato più necessario controllare la coagulazione con il PT/INR, come avviene oggi per l'uso del warfarin. Le modificazioni delle dosi del farmaco avrebbero prodotto cambiamenti prevedibili e costanti, per cui sarebbe stato possibile stabilire una dose efficace per il paziente, senza variare continuamente il dosaggio, come avviene invece, spesso, per il warfarin. Non sono state segnalate, nei vari studi, interferenze farmacocinetiche con altri farmaci, mentre potrebbe permanere il rischio di emorragia con l'uso contemporaneo di aspirina o altri FANS (i dati, però, sono ancora limitati).

Perché un paziente potrebbe desiderare di passare dalla terapia con il warfarin allo ximelagatran, quali sarebbero state le aspettative?

- Nessun controllo della coagulazione
- Poche interazioni con farmaci/alimenti
- Efficacia e sicurezza simili al warfarin (finora!)
- Migliore qualità di vita generale
- Costi ridotti per il controllo e la sorveglianza della TAO

Ma, allora, era stato scoperto il farmaco ideale? Ecco alcuni punti di riflessione.

- mancano dati sugli effetti dell'assunzione del farmaco per lungo tempo
- è più costoso del warfarin
- il paziente potrebbe essere indotto a pensare di avere risolto il proprio problema (che resta, comunque, la patologia trombotica che deve curare) e potrebbe saltare, per esempio, qualche dose, non preoccupandosi di chiamare il proprio medico (è molto pericoloso!)
- la mancanza della sorveglianza sulla TAO, potrebbe allungare, a dismisura, i tempi per la valutazione clinica del paziente in trattamento e, quindi, per correggere eventuali fattori di rischio aggiuntivi per la trombosi (aumento di peso; cambiamenti dello stile di vita, con maggiore stress, etc.)
- **i dati di sicurezza del farmaco non sono completi (occorre valutare meglio il dato relativo ad un 6%-12% di tossicità epatica)**
- non c'è antidoto per lo ximelagatran, mentre per il warfarin c'è sempre la vitamina K (anche se la nuova molecola viene eliminata più velocemente del warfarin).

La FDA ha richiesto, per i motivi sopra accennati, ulteriori studi con un numero importante di pazienti, molte migliaia, per alcuni anni, per verificare la tollerabilità del farmaco, prima di dare il proprio assenso alla registrazione, per tutte le patologie in cui è stato sperimentato il farmaco.

Vorrei concludere riportando un messaggio letto su una chat-line,omettendo naturalmente il nome dell'autore, a proposito dello ximelagatran, per far capire quali fossero state le attese dei pazienti:

**Da: omissis**

**Data:** Ven Nov 15, 2002 9:26 am

**Oggetto:** Nuovo farmaco anticoagulante?

Il nome di questo nuovo farmaco è XIMELAGATRAN

Ho trovato questa buona notizia da "Repubblica.it" del giovedì 7 novembre 2002.

Tuttavia cercando nuovi riscontri e conferme alla notizia ho scoperto su "e-Farmaci".it che l'enoxaparina risulta più efficace del nuovo farmaco di cui parla

Repubblica.it.(XIMELAGATRAN).

Su altri siti americani invece la notizia è controversa.E le statistiche che ho visto contrastanti.

Sarà la solita lotta tra case farmaceutiche?

Intanto vi riporto il testo integrale trovato la scorsa settimana su "Repubblica.it"

BOLOGNA SI CHIAMA XIMELAGATRAN ED E' UN FARMACO ANTICOAGULANTE CHE POTREBBE APRIRE NUOVE FRONTIERTE NELLA TERAPIA DELLE PATOLOGIE TROMBOTICHE.E' STATO PRESENTATO AL CONGRESSO INTERNAZIONALE SULLA TROMBOSI.ATTUALMENTE I PAZIENTI IN CURA ANTICOAGULANTE PROLUNGATA SONO TRATTATI CON DERIVANTI CUMARINICI,MOLTO EFFICACI MA CON RISCHIO EMORRAGICO E CON EFFETTI DIVERSI DA PAZIENTE A PAZIENTE.CIO' COSTRINGE A FREQUENTI CONTROLLI DEL SANGUE PER VERIFICARE IL GRADO DI AZIONE DELL'ANTICOAGULANTE.XIMELAGRATAN HA INVECE UN MECCANISMO DIVERSO,CON IL VANTAGGIO DI UNA MAGGIORE PREVEDIBILITA' DI EFFETTI.

## 9. BIBLIOGRAFIA

---

1. Anton Giulio Dettori: Relazione XI convegno FCSEA, Abano Terme, Aprile 2001.
2. Guida all'uso dei farmaci (sulla base del British National Formulary), Ministero della Salute, Masson Ed. vol. 1, anno 2002.
3. Goodman & Gilman: "Le basi farmacologiche della terapia. McGraw-Hill 1ediz. Italiana, 1997.
4. P. Benigno-B. Tartaglino- E. Aluffi: "Effetti indesiderati da farmaci ". Ediz. Medico Scientifiche S.r.l. 1998.
5. Clinical evidence (Edizione Italiana), numero 1, anno 2001, Zedig Edit. Milano
6. G.Rocca, et al.: Prescrivere (il nuovo prontuario terapeutico) III ediz., Ediz. Minerva Medica, Torino 2003.
7. Crowler et al, Guidelines for initiating Warfarin : tratto da Arch Intern Med 1999; 159:46-48; Ann Intern Med 1997; 127:332-333.
8. Ansell JE, et al.: Protocol for Warfarin adjustment . tratto da Arch Intern Med 1995; 155:2185-9. and Wishard Memorial Hospital protocol.
9. G. Gatti : Dal sintomo alla diagnosi. Ed. Minerva Medica, Torino 2000
10. Linee guida per il Coumadin del Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, anno 2003.
11. Linee guida per il Coumadin (Warfarin dose Adjustment) dell'Università del Michigan, anno 2003.
12. Jay H. Stein : Medicina Interna, 1995 Mosby-Year Book Doyma Italia, vol. 2°
13. Robert E. Rakel: Conn's Current Therapy 2000, Ediz. Ital. 2001 by Momento Medico s.r.l., Salerno.
14. Baker DW, Wright RF: Management of heart failure: IV. Anticoagulation for patient with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. JAMA 1994; 272:1614 .
15. SPREAD 2001 Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion, Linee guida italiane per l'ictus cerebrale 20 Febbraio 2001
16. Libmam R., Weint. "NEWER" cardiac sources of embolic stroke. The Neurologist 1999 ; 5: 231-246.
17. Comerota AJ, Aldridge SA: Thrombolytic therapy for acute deep vein thrombosis. Semin Vasc Surg 5:76.81,1992.
18. G.Arpaia ed al. Trombosi venosa profonda: esperienza sul territorio. Agg. Med. Vol.27 n.5 Maggio 2003, pag.190.
19. Brandjes DPM e al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. N Engl. J. Med. 1992; 327:1485-1489.
20. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep vein thrombosis by real time B-mode ultrasonography. N Engl J Med 321: 613,1989.
21. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins: a meta-analysis. Arch Intern Med 155: 601-607,1995.
22. SIAPAV, Siset, Sidv-GIUV, CIF: Linne-guida per la diagnosi ed il trattamento della trombosi venosa profonda. Minerva Cardioangiologica 48, n°7/8,2000.
23. Aoki N, Uchinuno H, et al. : Superior sagittal sinus thrombosis treated with combined local thrombolytic and systemic anticoagulation therapy. Acta Neurchir (Wien) 1997; 139 (4):332-5

24. A.P. D'Ingianna: Condivisione multidisciplinare di percorso diagnostico-terapeutico e riabilitativo di un caso di trombosi venosa cerebrale. Relazione sulla TAO 2° congresso SIMef , Salsomaggiore 2003
25. The Italian Stroke Forum Newsletter 2002; 3 (1):5
26. Bousser M.G. : Cerebral Venous Thrombosis: Diagnosis and management. J Neurol. 2000 Apr. ; 247 (4) : 252-8).
27. J. Levine, D. Ware Branch, J. Rauch : " The Antiphospholipid Sindrome. N Engl J Med , vol. 346, n.10. March 7, 2002).
28. Gladstone DJ, et al : Deep cerebral venous thrombosis: an illustrative case with reversible diencephalic dysfunction. Can J Neurol Sci 2001 May; 28 (2) : 159-62.
29. Yamini B, et al: Treatment of deep cerebral venous thrombosis by local infusion of tissue plasminogen activator, Surg Neurol 2001 Jun; 55 (6):340-6.
30. Chaves C, et al : Extensive cerebral venous thrombosis associated with moderate hyperhomocyst(e)inemia and successfully treated with thrombolysis. Cerebrovasc Dis 2002; 13 (3): 214-6.
31. Buccino G, et al. : Loco-regional thrombolysis in the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: report of two cases. Acta Neurol Scand 2001 Jan; 103(1):59-63.
32. Spearman MP, et al. : Endovascular thrombolysis in deep cerebral venous thrombosis. AJNR Am J Neuroradiol 1997 Mar; 18(3):502-6.
33. Philips MF, et al. : Endovascular thrombolysis for symptomatic cerebral venous thrombosis. J Neurosurg 1999 Jan; 90(1):65-71.
34. Orlandi G, et al. : Trombolisi nell'ictus iperacuto. Aggiornamento Medico,vol.27, n°3, Marzo 2003,pagg. 93-8
35. J.O. Woolliscroft : Diagnosi e terapia in Medicina Generale, Centro Scientifico Editore, 2000
36. C. Tarella,P. Gavarotti,M.Bazzan: Manuale di orientamento diagnostico in Ematologia, ediz. 1996, 1 ristampa, Centro SC. Edit. Torino
37. A.Nobili-S.Garattini : Prodotti a base di erbe - Aggiornamento Medico,vol.27,n.5 Maggio 2003, pagg.184-187
38. A.Nobili- S.Garattini: La pillola anticoncezionale. Aggiornamento Medico, vol.27,n°3, Marzo 2003, pagg.104-8.
39. Borgelt-Hansen L. : Oral contraceptives: an update on health benefits and risks. J Am Pharm Assoc 41:875,2001.
40. David S. Tatro : " Drug interaction facts 2002" Momento Medico S.r.l.-Salerno
41. R.Paletti- A. Corsini: "Interaction chart in cardiologia", One Way S.r.l.,2001
42. American Heart Association,2002 : Fighting Heart Disease and Stroke
43. Guida alla TAO [www// utenti.lycos.it/aipalink/guidaTAO.html](http://utenti.lycos.it/aipalink/guidaTAO.html).
44. Heit, JA et al. : Confronto dell'inibitore diretto orale della trombina, ximelagatran, con Enoxaparina per la profilassi del tromboembolismo venoso dopo artroplastica totale del ginocchio. Int. Med.Arch. 2001;161:2215-2221.
45. Francis et al : Ximelagatran vs Warfarin per la prevenzione del tromboembolismo venoso dopo artroplastica totale del ginocchio. Int. Med. Ann. 2002;137:648-55.
46. SPORTIF II: Stroke Prevention by Oral Thrombin Inhibition in atrial Fibrillation.Atti del Congresso dell'European Society of Cariology, 2001.
47. SPORTIF III: Atti del 52° Congresso dell'American College of Cardiology, Chicago, Marzo-Aprile 2003
48. Paul M Ridker, et al. : Long-Term, Low-Intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. N Engl J Med 348;15 Apr.2003, 1425-33

49. AA. diversi: Guida alla terapia anticoagulante orale per medici di medicina Generale. FCSA-SIMG, Marzo 2000.
50. Sawicki PT. : A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation. JAMA 1999; 281:145-149.
51. Ansell J., et al. : Accurate and precise prothrombin time measurement in a multicenter anticoagulation trial employing patient self-testing. BLOOD 1995; 86(s): 864
52. A. Sauro: Fibrillazione atriale: l'atteggiamento terapeutico del medico di medicina generale. M.D. Medicinae Doctor, anno X, n°21, Giugno 2003, pagg. 18-20.
53. Kearon C. et al. : Prevenzione a lungo termine della recidiva delle tromboembolie venose. NEJM 349:631-639;14 Agosto 2003.
54. E. Tiraferri-A. Argento: Protocollo per le procedure invasive in pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO); centro FCSA n.87, 2.10.2000. fonte FCSA: [www.fcsa.it](http://www.fcsa.it)
55. Clinical Evidence, ediz. Italiana, vol.2 anno 2003, Zadig. Edit. Srl Milano.
56. Guida all'uso dei farmaci (sulla base del British National Formulary), Ministero della Salute, Masson Ed. vol. 2 anno 2003.
57. E.M. Hylek et al. : Fibrillazione atriale: effetto preventivo della scoagulazione orale sugli eventi cerebro-vascolari. NEJM 349: 1019-1026, 11 Settembre 2003.
58. Hurler M. et al.: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction (WARIS II). NEJM 2002, 347:969-974
59. van Es RF, Jonker JJ, et al.: Aspirin and coumadin after acute coronary syndrome (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. Lancet.2002;360:109-113.
60. L. Wallentin et al. : Ximelagatran orale nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico (studio ESTEEM). The Lancet 362:782-788, 6 Settembre 2003.
61. C. Cimminiello : I criteri per la giusta predizione; Nuovi indici definiscono il rischio. Medici Oggi, anno VII, n°4 pagg. 104-109, Sett. 2003.
62. A. Tufano- G. Di Minno : Una pericolosa tendenza alla coagulazione. Medici Oggi, anno VII, n° 4, pagg. 114-117 Sett. 2003.
63. I. Martinelli-T. Battaglioli: L'occlusione che mina le vene. Medici Oggi, anno VII, n°4, pagg. 119-122, Sett.2003.
64. Ron J.G. Peters : Effetti dell'Aspirina utilizzata da sola o in associazione a Clopidogrel in caso di sindrome coronaria acuta. Risultati dello studio CURE. Circulation 2003; 108: 1682-1687.
65. Mark A. Crowter, et al. : A comparison of two intensities of Warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patient with the antiphospholipid antibody syndrome. NEJM 349;12 1133-1138, Sett. 2003
66. J Hirsh, et al. : Guide to Warfarin Therapy. Circulation. 2003 ; 107: 1692-1711.
67. Pieper CF, et al. : Age, functional status, and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 55:M649-657.
68. J.L. Halperin: SPORTIF V . Presentazione dei risultati del trial all'American Heart Association/ Scientific Session, Novembre 2003, Orlando U.S.A. [www.Clinicaltrialresults.org](http://www.Clinicaltrialresults.org)
69. Prevenzione degli eventi cerebrovascolari nei pazienti affetti da fibrillazione atriale (JAMA 293: 690-698, SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators - 9 febbraio 2005)