



FEDERAL

Federazione Anticoagulati Lombardi
Federal o.n.l.u.s.

Gli atti dell'evento

La Terapia Anticoagulante Orale

TAO

“UN VIAGGIO TRA PASSATO E FUTURO”

*dalla Farmacosorveglianza
alla Terapia Antitrombotica*

Con il Patrocinio

Milano



Comune
di Milano

2 Febbraio 2013
8.30 - 12.30

Sala Alessi - Palazzo Marino
Piazza della Scala - Milano

I NUOVI ANTICOAGULANTI: QUANDO, QUALE, QUANTO

Questi farmaci sono attesi con grande interesse e aspettative dai nostri Assistenti. Purtroppo, al momento di scrivere questo articolo (febbraio 2013), non sono ancora registrati in Italia (siamo gli ultimi in Europa!), almeno per la più frequente indicazione della terapia anticoagulante: la fibrillazione atriale. Sono attualmente in esame alla commissione responsabile dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per cui spero che presto il mio attuale pessimismo sia superato dai fatti. Perché c'è tanta attesa per questi farmaci? Perché dovrebbero ovviare ai limiti degli anticoagulanti tradizionali e in particolare dei dicumarolici che si utilizzano nella fibrillazione atriale (Coumadin e Sintrom). Il limite principale di questi farmaci, che tutti noi verremmo ovviare, è il rischio di emorragia. I nuovi farmaci [i cui nomi commerciali sono Pradaxa (nome del principio attivo dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) e Eliquis (apixaban)] non annullano completamente il rischio emorragico, perché per definizione l'azione anticoagulante antitrombotica non può essere disgiunta dal rischio di emorragia. Ma quale emorragia? Ciò che preoccupa i medici e coloro che sono curati con gli anticoagulanti non sono tanto le emorragie minori, come i lividi, il sangue dal naso (epistassi) e anche il sangue nelle urine (ematuria): ciò che preoccupa, soprattutto nei nostri pazienti più anziani (oltre i 75-80 anni) sono le emorragie nel sistema nervoso centrale, e in particolare le emorragie cerebrali. Che sono per fortuna rare, ma che, quando si verificano, causano gravi conseguenze, talvolta fatali e quasi sempre invalidanti. Possiamo dire con certezza che per tutti e tre

i nuovi anticoagulanti il rischio di emorragie cerebrali è sostanzialmente più basso che con gli anticoagulanti tradizionali. Si spera quindi che i tanti anziani con fibrillazione atriale, che non vengono attualmente trattati con i dicumarolici per il timore delle emorragie ma che sono quindi esposti ad un elevato rischio di ictus, possano ora considerare favorevolmente una terapia che ha meno rischio di emorragie gravi e che previene l'ictus almeno altrettanto efficacemente che gli anticoagulanti tradizionali. È solo questo il vantaggio dei nuovi anticoagulanti? Come sicuramente già sapete, un altro vantaggio è quello di non richiedere di recarsi continuamente al Centro TAO per misurare con l'INR il grado di anticoagulazione, e regolare così il dosaggio dei dicumarolici. Perché non c'è bisogno di controllo di laboratorio con i nuovi farmaci? Perché danno un effetto anticoagulante molto più omogeneo e costante dei dicumarolici: che, come tutti sapete, hanno un effetto molto variabile da persona a persona e che varia nel tempo anche per la stessa persona. I nuovi anticoagulanti sono quindi somministrabili a dosaggio fisso (con variazione solo per valori estremi di peso) e sono assai meno influenzati dei dicumarolici dall'assunzione di altri farmaci. Sono anche scarsamente influenzati dalle abitudini alimentari: anche se questo aspetto è spesso troppo enfatizzato con gli anticoagulanti tradizionali! Alcuni di voi mi dicono di essere stati diffidati dal mangiare verdure come gli spinaci, il cavolfiore, l'insalata e in generale la verdura a foglie verdi. Mangiate pure ciò che volete anche se assumete gli anticoagulanti tradizionali: evitando

certamente di passare da una dieta sanamente mista, che non esclude quantità ragionevoli di cibi di cui sopra, a una dieta basata, che so io, solo sugli spinaci o sui cavolfiori! Mi chiederete: possibile che questi farmaci ci permettano di evitare i controlli di laboratorio presso il Centro TAO? Non esistono problemi, al di fuori del rischio di emorragia? Dobbiamo tutti passare ai nuovi farmaci? Ciò è sicuramente prematuro. Anche se non se ne conosce ancora il prezzo, è certo che non sarà minore di 2 o 3 euro al giorno e quindi 60-90 euro al mese. Se considerate che l'attuale terapia costa al Sistema Sanitario Regionale circa 20 euro al mese (comprese visita al centro, costo del farmaco e dell'INR), sarà difficile che la maggior parte di coloro che utilizzano gli anticoagulanti tradizionali possano passare a quelli nuovi nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale. È probabile anche che l'AIFA introduca dei limiti e delle condizioni, che non conosciamo ancora. Chi avrà priorità per usare i nuovi farmaci? A mio avviso, coloro che non fanno attualmente alcuna profilassi antitrombotica o che fanno una profilassi poco efficace come l'aspirina, per paura delle emorragie cerebrali. Si calcola che in Italia questi individui ad alto rischio di ictus per fibrillazione atriale non curati con farmaci antitrombotici o curati con farmaci inadeguati siano almeno 300.000! Un altro gruppo di individui in cui vedo il vantaggio della prescrizione dei nuovi anticoagulanti sono quelli instabili nella regolazione dei dicumarolici con l'INR, nonostante un adeguato monitoraggio presso il Centro TAO. Nel complesso, non

vedo invece particolari motivi per cambiare terapia a coloro che sono stabili con i loro INR, relativamente giovani e quindi a basso rischio di emorragie e che non hanno particolari difficoltà logistiche per recarsi al Centro TAO. Quale farmaco scegliere, ammesso che tutti e tre siano contemporaneamente disponibili in Italia? L'efficacia antitrombotica e il diminuito rischio di emorragie cerebrali si applica a tutti, con piccole e non sostanziali differenze dal punto di vista pratico. Il Pradaxa è poco adatto a coloro che hanno insufficienza renale (espressa da valori elevati di creatinina serica). D'altra parte l'Eliquis è da evitare in pazienti con insufficienza epatica, mentre Xarelto si trova in una situazione intermedia. Xarelto viene somministrato una volta al giorno come gli anticoagulanti tradizionali, mentre Pradaxa e Eliquis sono somministrati due volte al giorno. Per tutti questi farmaci è importante (più che con i

dicumarolici) non dimenticare nessuna dose giornaliera o bi-giornaliera, perché l'effetto anticoagulante viene rapidamente perduto. Per questo motivo, non sono particolarmente preoccupato per la mancanza di antidoti capaci di neutralizzare rapidamente l'azione anticoagulante, in caso di emorragia o se fosse necessario eseguire urgentemente una manovra invasiva come chirurgia o estrazione dentaria. Basta arrestare l'assunzione del farmaco e la coagulazione del sangue torna normale in poche ore, al contrario dei dicumarolici! In conclusione, non vi è dubbio alcun che questi farmaci rappresentino una sostanziale e vantaggiosa novità per coloro che devono fare terapia anticoagulante. Il maggior vantaggio è per coloro che sono affetti da fibrillazione atriale, e che quindi si devono trattare a vita. Anche se i nuovi farmaci sono efficaci nella terapia di coloro che hanno

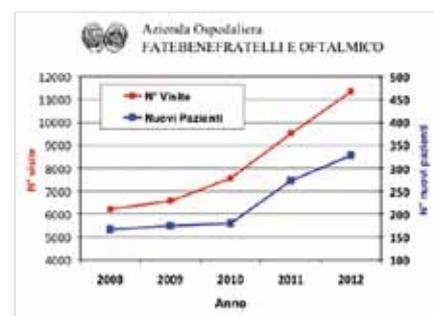
avuto una trombosi e/o un'embolia polmonare, in genere questi pazienti sono trattati per un periodo di tempo limitato (raramente superiore a 6 mesi), per cui il loro vantaggio sui dicumarolici in termini di evitare i controlli INR è assai minore. Sono efficaci per prevenire la trombosi venosa in pazienti ad alto rischio per interventi di chirurgia ortopedica, ma il vantaggio rispetto alle eparine è solo quello della somministrazione orale. Non sono per ora indicati nei portatori di valvole meccaniche, né in coloro che hanno avuto una sindrome coronarica acuta. Gli anticoagulanti tradizionali, conosciuti da quasi un secolo, hanno e continuano ad avere un ruolo importante.

*P.M. Mannucci
Direzione Scientifico
Fondazione IRCCS Cà Granda
Ospedale Maggiore Policlinico,
Milano*

ESPERIENZA ED ATTIVITÀ DEL CENTRO T.A.O. DELL'A.O. FATEBENEFRAPELLI E OFTALMICO DI MILANO - PROGRAMMI FUTURI

L'ambulatorio TAO dell'A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico è stato istituito nel 1995 e a partire dal 1997 è stato ininterrottamente gestito dal SIMT. Dall'inizio della sua istituzione il Centro ha visto un progressivo incremento della sua attività, parallelamente con il diffondersi della terapia anticoagulante orale, che è risultato estremamente significativo a partire dal 2009. Negli ultimi 4 anni, infatti, il numero di visite effettuate dall'ambulatorio si è quasi raddoppiato raggiungendo la quota di quasi 12.000 prestazioni nel corso del 2012. Altrettanto significativo, e motivo di grande soddisfazione

per il Centro, è stato l'incremento del numero di nuovi pazienti che hanno avviato il programma di monitoraggio presso il nostro Centro, anch'esso raddoppiatosi nel corso degli ultimi 4 anni. La tipologia dei pazienti afferenti nel 2012 l'Ambulatorio TAO del Fatebenefratelli è descritta nella Tabella 1. Come atteso la principale "causa" di trattamento dei pazienti afferenti il nostro ambulatorio è rappresentata dalla fibrillazione atriale (oltre il 50%) seguita dagli eventi tromboembolici. Dalla tabella si rileva come, ormai, un'elevatissima quota di pazienti sia costituita da grandi anziani (età media 74 anni) che necessitano pertanto di



Attività dell'ambulatorio TAO dell'A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico nel periodo 2008-2012

una "cura" di estrema attenzione per garantire un'adeguata sicurezza del trattamento. È inoltre da sottolineare come, per questi pazienti, la visita di monitoraggio TAO rappresenti un

momento di contatto con il clinico, spesso divenuto col tempo il clinico di riferimento e fiducia, vissuto dal paziente come un momento di grande importanza per il proprio stato di salute generale.

PATOLOGIA	N° PZ	% TOT	ETÀ
Fibrillazione atriale	1077	51,7	76±10
Embolia polmonare	174	8,3	74±14
Trombosi Venosa Profonda	162	7,7	65±18
Protesi valvolari	160	7,6	68±14
Cardiopatìa ischemica	149	7,1	78±9
Arteriopatie cerebrali	119	5,7	75±13
Altre	239	11,4	73±12
TOTALE	2082	100	74±12

Tabella 1 Tipologia di pazienti afferenti l'Ambulatorio TAO nel corso del 2012.

Per il futuro, il Centro TAO della nostra Azienda si propone, oltre a proseguire nella crescita registrata nel corso degli ultimi anni, di raggiungere alcuni importanti obiettivi. In primo luogo il nostro Centro si propone di conseguire una "assistenza senza attese". La politica adottata dal Centro di prevedere, per tutti i pazienti programmati giornalmente per il monitoraggio, una breve ma reale visita medica (pratica che si ritiene molto importante per garantire un'ottimale "cura"), espone certamente i pazienti a un iter diagnostico-

terapeutico non breve e spesso disagiato, in particolare per coloro che ancora svolgono attività lavorative. Il Centro si propone pertanto di rivedere i propri flussi operativi in modo rendere la più snella e rapida possibile la prestazione sanitaria offerta. Altro importante obiettivo è rappresentato dall'integrazione ottimale dei trattamenti terapeutici con i nuovi farmaci anticoagulanti orali, da realizzarsi sia attraverso la selezione ottimale dei pazienti a cui prescrivere questi nuovi importanti presidi terapeutici sia attraverso la definizione di percorsi appropriati di monitoraggio che permettano di garantire l'indispensabile sicurezza di questi trattamenti. La crescita qualitativa del nostro ambulatorio non può inoltre prescindere dal costante accrescimento culturale e professionale di tutto il personale che con tanta dedizione vi opera ed al conseguimento degli accreditamenti istituzionali. Nella certezza che i Centri TAO non possano rappresentare solamente dei centri "specialistici" presso i quali si deve recare, spesso con disagio, il paziente ma altresì dei centri di "cultura specifica ed alta specializzazione" che possano essere di riferimento per tutti i professionisti medici, ulteriore obiettivo del centro

è quello di sviluppare sempre di più l'integrazione con i medici di medicina generale e con tutti i clinici delle diverse specialità del nostro Ospedale. I risultati raggiunti dal nostro Centro nel corso di questi anni, tra i quali va in primo luogo riportata la soddisfazione dei pazienti varie volte riportata anche attraverso encomi scritti, sono il frutto del lavoro e l'impegno di molte persone alle quali va un particolare ringraziamento, in particolare:

- Il Personale dell'Ambulatorio TAO:
- Dott. Gianmarco Diana;
- Sig.ra Patrizia Fabiano;
- Dott. Luca Perego;
- Sig.ra Graziella Oliverio;
- Dott. Pierfranco Rossi;
- Sig.ra Sandra Soru;
- Dott. Felice Zadra;
- Sig.ra Loredana Crescioni;
- Sig.ra Antonia De Mauro;
- Tutti i Volontari dell'AEIle;
- La Direzione Aziendale dell'A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico;
- Tutti i pazienti che ogni giorno si affidano al Centro.

*Dott. Giovanni Inghilleri
Direttore Servizio di
Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale – A.O. Fatebenefratelli e
Oftalmico Milano*

ESPERIENZA E ATTIVITÀ DEL CENTRO T.A.O. OSPEDALE CIRCOLO DI VARESE - PROGRAMMI FUTURI

L'ambulatorio per la sorveglianza dei pazienti anti-coagulati dell'Ospedale di Circolo di Varese ha una lunga storia. Si inizia nel 1989 presso l'allora Divisione di Medicina Interna con una attività ambulatoriale estesa a poche decine di pazienti e portata avanti da un solo medico. Nel

corso degli anni il centro è diventato sempre più grande sia in termini di numerosità dei pazienti afferenti al centro che per numero di medici che ivi prestano la loro opera. Per ciò che attiene al numero di pazienti, da poche decine siamo arrivati a seguire, a tutt'oggi, quasi 1600

pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO) attiva. Ogni anno vengono affidati al centro circa 300-400 pazienti nuovi. L'organico del Centro comprende attualmente 4 medici (...part-time...), 2 infermiere professionali ed 1 segretaria. Le patologie che maggiormente incidono

nell'attività sono, come noto, la profilassi del trombo-embolismo nella Fibrillazione Atriale (51 % del totale delle prestazioni), la terapia del trombo-embolismo venoso (TEV) sia come Trombosi Venosa Profonda che come Embolia Polmonare (30%), la profilassi trombo-embolica nei pazienti portatori di valvulo-protesi cardiache mitraliche e/o aortiche, meccaniche o biologiche, queste ultime per un tempo limitato (12%), infine, in modo quantitativamente più marginale, vengono seguiti anche pazienti con altri tipi di indicazioni più rare e bambini anche molto piccoli (7%). La gestione clinica dei dicumarolici, oltre alla farmacovigilanza comprende il counselling al paziente peri-intervento chirurgico e/o procedura invasiva ed agli specialisti che opereranno (... "bridging therapy" ed altro...), la gestione degli eventi emorragici minori e maggiori e la valutazione della durata della T.A.O. A proposito di attività, il Centro, negli anni, ha esteso la sua competenza oltre alla sola sorveglianza della TAO; in

particolare, si occupa della prima diagnosi e del follow-up clinico-ecografico della trombosi venosa ed embolia polmonare [ca. 1.600 ECD venosi annui (2012)], del percorso diagnostico-terapeutico della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare per Pronto Soccorso-DEA [ca. 400 ECD venosi e visite annue (2012)], dell'ambulatorio Trombofilie e Malattie dell'Emostasi [ca. 1.000 visite annue (2012)] e della consulenza specialistica per tutte le UU.OO. dell'Azienda Ospedaliera [ca. 800 consulenze annue (2012)]. Anche dal punto di vista scientifico, il nostro centro ha raggiunto traguardi ragguardevoli: alcuni dei Colleghi che ci lavorano, hanno posizioni di riguardo all'interno di Società Scientifiche e dei Comitati per la stesura di linee guida Nazionali ed Internazionali. L'evoluzione che ha subito il centro nel corso degli anni ci ha preparato alle nuove sfide che verranno introdotte dai nuovi farmaci anticoagulanti orali, di prossima probabile commercializzazione. Presso il nostro centro è infatti attivo

un protocollo di somministrazione di uno dei nuovi farmaci anticoagulanti orali per la prevenzione del tromboembolismo sistemico in corso di Fibrillazione Atriale secondo il protocollo "expanded access" previsto dal D.M. 8-5-2003. Nell'ambito delle attività del centro, si è inserita da qualche anno anche l'Associazione Anticoagulati Lombardi (FEDERAL Onlus) con una sezione di Varese che riunisce qualche centinaio di pazienti. La collaborazione si è concretizzata nella fornitura di piccole, ma strategiche, apparecchiature collaterali (fax, numeratore in sala d'aspetto e altro speriamo venga) che hanno semplificato molto la nostra quotidiana fatica. Soprattutto, però, è l'attività, quasi quotidiana, dei Volontari, che ha permesso al centro di mantenere alcune prerogative, forse marginali dal punto di vista strettamente sanitario, ma molto apprezzate dai pazienti che afferiscono al centro.

*Dott. Steidl - Centro TAO
Ospedale Circolo di Varese*

IL MEDICO DI BASE E LA GESTIONE DEI PAZIENTI IN TAO

Anche il medico di base si trova a dover affrontare l'aumento delle patologie cardiache e trombotiche che comportano una terapia anticoagulante protratta o addirittura perenne, quando gli viene riaffidato il paziente dopo il necessario approccio specialistico ospedaliero. Le problematiche che più frequentemente ci si trova ad affrontare sono prevalentemente due: la gestione della posologia del farmaco e la spesso scarsa compliance del paziente nei confronti dei prelievi ematici seriatim cui deve essere sottoposto

soprattutto nei primi periodi di terapia. Indispensabile è l'istruzione del paziente circa le abitudini alimentari (attenzione a spinaci, lattuga, broccoli, cavoli, olio d'oliva e di mais, burro) per ridurre le interferenze del cibo con l'efficacia del farmaco che può portare a una scarsa motivazione del paziente stesso causata dalla difficoltà di un raggiungimento del target I.N.R. stabile nel tempo (e di conseguenza la possibilità di dilatare l'intervallo tra i prelievi stessi). Il paziente in TAO, nella mia esperienza ambulatoriale, è un paziente che

per motivi logistici spesso non può accedere agli ambulatori specifici dei centri ospedalieri, di frequente lontani e comunque intasati da iperafflusso; è un paziente sempre in ansia ogni qual volta si presenti in studio come se attendesse una sentenza dall'esito del prelievo, spesso spazientito da risultati mai uguali nonostante l'attenzione prestata all'alimentazione. Non è compito semplice spiegar loro tutti i fattori che possono intervenire sull'efficacia della terapia, e motivarli nella prosecuzione della stessa senza creare ulteriore ansia.

Ecco perché ritengo assolutamente indispensabile per il Medico di base la perfetta conoscenza dei "segreti" di questo tipo di cure, ed ecco perché le attese sono tutte per i nuovi farmaci da cui insieme, Medici e Pazienti, si attendono a

parità di efficacia una terapia più "easy", una minore interferenza dell'alimentazione e delle terapie farmacologiche concomitanti e soprattutto l'eliminazione definitiva di quello che risulta essere l'elemento più ansiogeno di questa

cura, lo spauracchio e la perdita di tempo del prelievo ematico.

*Dott. Carlo Cicardi
Medico Chirurgo Spec.
Chir. Toracica e Cardiovascolare
Medico di Base ASL 3 Prov. MB*

FIBRILLAZIONE ATRIALE E RISCHIO TROMBOTICO

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia sostenuta più frequente nella pratica clinica con una prevalenza stimata nella popolazione generale che varia, a seconda degli studi presi in considerazione, dallo 0.95% (ATRIA-Study) al 2.5% (Olmsted County Study) e che aumenta con l'avanzare dell'età, arrivando fino a oltre il 10% nei soggetti di età > 80 anni. I pazienti affetti da FA presentano un rischio di ictus e di eventi trombo-embolici sistemici circa 5 volte superiore rispetto alla popolazione normale. La FA è responsabile del 20-25% di tutti gli ictus ed è la causa principale degli ictus embolici. Diversamente dai pazienti in ritmo sinusale, gli ictus che si verificano nei pazienti con FA sono in genere più gravi e si associano ad un tasso di mortalità e ad un livello di disabilità maggiori. Pertanto la prevenzione dell'ictus e degli eventi trombo-embolici sistemici riveste un ruolo fondamentale nella gestione clinica dei pazienti con fibrillazione atriale. Nei pazienti affetti da FA l'efficacia della terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K nella prevenzione a lungo termine dell'ictus correlato, è stata ampiamente dimostrata in trial clinici randomizzati. 2/3 degli ictus dovuti ad FA possono essere prevenuti mediante un'adeguata terapia anticoagulante con un antagonista della vitamina K (VKA). In una meta analisi di 29 trials

su 28.044 pazienti si è dimostrato che dosi ottimali di warfarin riducono il tasso di stroke ischemico del 67% e la mortalità per tutte le cause del 26%. Il rischio emorragico rappresenta l'altra faccia della medaglia della terapia anti-trombotica ed è di fondamentale importanza per la scelta del trattamento. I VKA, come il warfarin, hanno un intervallo terapeutico molto stretto (target INR fra 2.0 e 3.0) entro il quale l'attività anticoagulante fornisce una protezione sufficiente dall'ictus con un basso rischio di complicanze emorragiche. Il rischio di ictus nei pazienti con FA varia in funzione della diversa prevalenza di co-morbilità e dipende dalla valutazione cumulativa di determinati fattori di rischio clinici. Sono stati pertanto introdotti e validati opportuni modelli di stratificazione del rischio di ictus basati sulla valutazione di semplici parametri clinici in grado di identificare differenti categorie di rischio. Le attuali linee guida raccomandano la scelta della profilassi anti-trombotica sulla scorta del livello di rischio trombo-embolico stimato. Il modello di stratificazione del rischio CHADS2, oggi certamente il più adottato in tutto il mondo, è basato su un sistema cumulativo che valuta la presenza di 5 fattori di rischio maggiori; si assegna un punto in presenza di scompenso cardiaco cronico (Congestive heart failure), ipertensione arteriosa (Hypertension),

età > 75 anni (Age), o diabete mellito (Diabetes mellitus), e due punti in caso di pregresso ictus (Stroke) o attacco ischemico transitorio (TIA), in modo da rappresentare il suo maggior peso rispetto agli altri fattori di rischio. Per ogni paziente può essere totalizzato un punteggio massimo di 6: 0, rischio basso; 1, rischio intermedio; >2, rischio elevato. Sulla base del punteggio CHADS2, le precedenti linee guida ACC/AHA/ESC e ACCP raccomandavano l'impiego di aspirina (ASA) in tutti i pazienti a basso rischio di ictus, riservando l'anticoagulante orale (VKA) ai pazienti considerati a maggior rischio. Successivamente è stato sviluppato un punteggio CHADS2 modificato, il CHA2 DS2-VASc, che permette una valutazione più precisa del rischio trombo-embolico sulla base di fattori di rischio maggiori e fattori di rischio "non maggiori ma clinicamente rilevanti". In questo nuovo sistema di punteggio, l'età assume una rilevanza maggiore nella valutazione del rischio con un punteggio di 1 attribuito all'età fra 65 e 74 anni e di 2 oltre i 75 anni. Inoltre insieme agli altri fattori di rischio, anche la malattia vascolare aterosclerotica clinicamente manifesta (pregresso infarto miocardico, vasculopatia arteriosa periferica, vasculopatia carotidea, ma anche la presenza di placche aortiche complicate) e il sesso femminile conferiscono

un rischio aumentato (1 punto). Il CHA₂DS₂-VASc, che consente una migliore selezione dei pazienti a basso rischio, è stato adottato per la prima volta dalle linee guida ESC 2010 in aggiunta al sistema CHADS₂ per una migliore stratificazione dei pazienti con punteggio CHADS₂ = <1. Infatti il CHA₂DS₂-VASc è stato in grado, da recentissime evidenze in letteratura, di riclassificare in una categoria di rischio più elevato (punteggio di rischio CHA₂DS₂-VASc =>2), e pertanto con indicazione a terapia anticoagulante, circa il 75% dei pazienti con un punteggio CHADS₂ di 1. Nel recentissimo "Focused Update" 2012 delle stesse linee guida ESC è raccomandato l'impiego esclusivo del punteggio CHA₂DS₂-VASc con l'obiettivo di una più efficace stratificazione dei pazienti "realmente" a basso rischio (tutti i pazienti di età <65 anni con FA isolata e senza altri fattori di rischio a parte il sesso femminile), che pertanto non

necessitano di terapia anticoagulante. Nonostante la chiara evidenza dei benefici prodotti dalla terapia con VKA in termini di riduzione del rischio di ictus in pazienti con FA, vi è una scarsa aderenza alle linee guida e gli VKA sono ampiamente sottoutilizzati nella pratica clinica. Il ridotto utilizzo della terapia con farmaci VKA è imputabile in parte alle loro numerose limitazioni e complicanze che li rendono non agevoli da usare nella pratica clinica; fra queste rivestono particolare importanza una risposta imprevedibile nel singolo paziente, una finestra terapeutica ristretta, un'azione a lenta insorgenza e cessazione, la necessità di un monitoraggio routinario della coagulazione e di frequenti aggiustamenti di dose, la farmaco resistenza e le numerose interazioni con altri farmaci e con il cibo. A causa delle limitazioni descritte è stato stimato che fino al 50% dei pazienti eleggibili al trattamento con VKA non riceve alcun trattamento. In ragione di

ciò, è più che mai necessario poter disporre di farmaci antitrombotici più maneggevoli e più sicuri. I nuovi anticoagulanti orali (NAO), di cui 4: dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban, hanno completato la sperimentazione di fase III, grazie ad una ridotta interazione con il cibo e con altri farmaci rispetto ai VKA, al favorevole profilo farmacodinamico e farmacocinetico, che non richiede alcun monitoraggio della coagulazione e al ridotto rischio di emorragie cerebrali soprattutto nei pazienti anziani, rappresentano un'alternativa più sicura e con ogni probabilità globalmente anche più efficace rispetto agli VKA.

*Dott. Giuseppe Cattafi
SC Cardio 3 - Elettrofisiologia
ed Elettrostimolazione Cardiaca,
Dipartimento CardioToracoVascolare
"A. De Gasperis"
A.O. Niguarda Cà Granda
Milano*

TROMBOSI VENOSA PROFONDA

DEFINIZIONE

Viene definita trombosi venosa profonda la ostruzione parziale o completa di vene del circolo venoso profondo degli arti inferiori, più frequentemente, o della pelvi o anche degli arti superiori. La presenza di un ostacolo trombotico all'interno della vena comporta un impedimento al ritorno venoso del sangue dalla periferia al centro, determinando una situazione di stasi venosa. L'instaurarsi della trombosi comporta una duplice possibilità di complicanze. La più importante, definita trombo-embolia polmonare, è conseguenza della frammentazione parziale del trombo

con fenomeni di embolizzazione di materiale trombotico che, seguendo la corrente ematica, arriva sino al cuore destro e da qui al polmone dove può determinare ostruzione del circolo arterioso polmonare con conseguenze anche letali per il paziente, in caso di embolizzazioni massive. La seconda possibilità di complicanze invece, definita sindrome post-trombotica, comporta un danneggiamento a carico dei tessuti più superficiali e periferici dell'arto interessato dalla trombosi in conseguenza del impossibilitato o diminuito scarico venoso se, non correttamente trattato o se prolungato nel tempo.

FATTORI DI RISCHIO

La comparsa dell'evento trombotico, non sempre spiegabile da punto di vista causale nel singolo individuo, è in genere associato a uno o più fattori di rischio, che hanno in comune la capacità di stimolare con modalità incontrollata i fisiologici meccanismi biochimici ed enzimatici che portano alla formazione di aggregati trombotici. Si instaura così uno stato detto di trombofilia. I fattori di rischio sono molteplici e di diversa natura. Occorre però differenziarli in fattori di rischio temporanei e in fattori di rischio persistenti. Tale distinzione è molto importante perché nel primo caso lo stato di trombofilia avrà

un inizio ma anche un termine nel momento in cui va a scomparire il fattore di rischio coinvolto. Viceversa se il fattore di rischio, per sua natura, perdurerà nel tempo anche lo stato di trombofilia perdurerà immutato nel tempo. Qui sotto sono elencati alcuni fattori di rischio persistenti. È del tutto evidente che si tratta di quadri patologici o di situazioni fisiologiche o para fisiologiche la cui natura perdura e accompagnerà per sempre il paziente.

- Età avanzata;
- Neoplasie maligne;
- Alterazioni ematologiche (per esempio, emoglobinuria parossistica notturna, policitemia vera, mieloma);
- Lupus eritematoso sistemico e collagenopatie in generale;
- Sindrome nefrosica;
- Familiarità;
- Predisposizione genetica.

Qui sotto sono invece elencati i fattori di rischio temporanei, la cui azione induttiva dei meccanismi di coagulazione ha un preciso arco temporale, con un inizio e una fine.

- Interventi chirurgici, particolarmente se ortopedici;
- Pillola anticoncezionale;
- Gravidanza (soprattutto 2° trimestre e puerperio);
- Traumi (soprattutto fratture agli arti inferiori);
- Situazioni che determinano prolungata immobilizzazione (apparecchi gessati, paresi);
- Infarto miocardico e scompenso cardiaco.

PREVENZIONE

Là dove si introduce il concetto di rischio, immediatamente si deve introdurre il concetto di prevenzione e la possibilità che una corretta

prevenzione riduca il rischio di evento trombotico. Un evento trombotico non è sempre un evento obbligato, ma al contrario un evento evitabile se atteso in base a precisi fattori di rischio. Il primo approccio in tema di prevenzione riguarda i corretti stili di vita.

- **Esercizio fisico.** Una adeguata attività fisica, programmata e non saltuaria, consona e appropriata alle diverse età, e capacità individuali, è ormai accettato come elemento fondamentale nella prevenzione del rischio cardiovascolare in genere. L'attività dei muscoli della gamba in particolare sono un elemento importante per un buon ritorno venoso del sangue e dunque un impedimento alla stasi venosa;
- **Dieta equilibrata.** Naturalmente non esiste un alimento "magico" che da solo possa ridurre il rischio trombotico. Si tratta piuttosto di assumere una abitudine dietetica quotidiana corretta, che preveda pieno utilizzo di pesce o carni bianche in alternativa a carni rosse, l'abbandono di grassi animali per cottura e di formaggi o derivati del latte, così come di insaccati, riduzione del quantitativo di zuccheri, ma introduzione di una adeguata quota di cereali;
- La somma di queste due corrette abitudini di vita è in grado di impedire l'insorgere del soprappeso, che se lasciato incontrollato porta inevitabilmente alla obesità;
- **Tenere gli arti sollevati.** È questo una abitudine certamente da assumere, che però prevede una sorta di contrattazione con le consuetudini sociali e relazioni interpersonali. Se è del tutto evidente che la posizione in ortostatismo o la posizione seduta prolungata comportano di per sé,

a motivo della forza di gravità, un difficoltoso ritorno del sangue allora è altrettanto di evidenza che tenere sollevati gli arti per periodi prolungati nell'arco della giornata ne favorisce invece il ritorno;

- Per sopperire alla non sempre facile assunzione di posizioni con arti sollevati ecco che assume primaria importanza l'abitudine di indossare calze elastiche, che a motivo della loro modalità di fabbricazione esercitano una pressione graduata e controllata, dall'esterno all'interno dell'arto, dal piede sino alla radice della coscia opponendosi efficacemente alla stasi venosa;
- Infine è opportuno evitare stazionamento prolungato in ambienti chiusi eccessivamente caldi o in condizioni climatiche stagionali con gradazioni particolarmente elevate. Tipicamente l'esposizione al sole prolungata nella stagione estiva (non tanto per il sole ma bensì per il caldo) va evitata, o meglio alternata a frequenti immersioni in acqua fredda.

Determinate e più critiche situazioni che rientrano nei fattori di rischio temporanei richiedono in aggiunta una precisa prevenzione farmacologica. I farmaci attualmente utilizzati, con evidenze robuste di efficacia, sono una particolare formulazione della eparina: le eparine a basso peso molecolare, somministrate per via sottocutanea.

- **Interventi chirurgici.** È un tipico fattore di rischio temporaneo, ben noto e particolarmente incidente nella chirurgia ortopedica, che richiede una prevenzione farmacologica oggi ben standardizzata nei dosaggi e nella tempistica;
- **Apparecchi gessati.** Il

confezionamento di ingessature in conseguenza di fratture ossee, particolarmente a carico degli arti inferiori e a maggior ragione se associate ad allettamento prolungato, comporta la necessità di una protezione farmacologica;

- Traumi. Traumatismi di entità medio severa comportano alterazioni individuali dell'omeostasi e degli equilibri dei meccanismi di coagulazione e pertanto richiedono una prevenzione farmacologica;
- Gravidanza e periodo peri-partum. La necessità di una prevenzione farmacologica si pone non di routine, ma solamente nei casi in cui si siano verificate complicanze acute a carico del sistema venoso (flebiti) o si sia instaurata una stasi venosa severa con comparsa di grossolane varici, edemi, distrofismi. Nei restanti casi sono sufficienti, ma con rigorosa aderenza, le abitudini di vita sopradescritte;
- Viaggi aerei. La posizione obbligata mantenuta per diverse ore durante un viaggio aereo di lungo raggio incrementa il rischio trombotico. In questi casi, se non concomitano altri fattori di rischio, potrebbe bastare l'assunzione di un antiaggregante (aspirina) e l'accortezza di ottemperare a due misure di prevenzione sopra descritte: calza elastica e movimento delle gambe, quest'ultima ovviamente nei limiti del consentito.

SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI

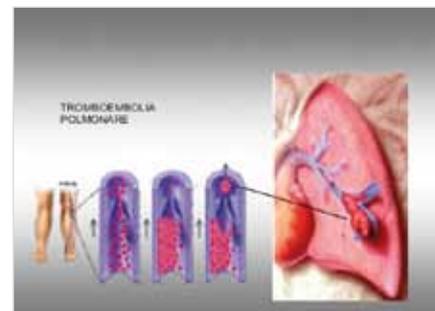
In una buona percentuale di casi l'insorgenza di una trombosi venosa a carico degli arti inferiori può essere asintomatica o con sintomatologia aspecifica, e ciò naturalmente comporta qualche difficoltà nel controllo della

successiva evoluzione clinica. Tipicamente la sintomatologia è invece rappresentata dalla comparsa di dolore alla gamba accompagnato da rigonfiamento (edema), entrambe espressioni dell'evento acuto e dell'alterato ritorno venoso reso difficoltoso dalla ostruzione trombotica. Questo quadro clinico deve immediatamente allertare il paziente, e questo di regola avviene, e il medico di riferimento che deve approntare un percorso diagnostico in urgenza. Attualmente la diagnosi, stimolata dal sospetto clinico, è molto accurata, di semplice e diffusa fattibilità, ed anche a basso costo. Infatti, basandosi sulla esecuzione di un esame Ecodoppler, la documentazione con immagini dell'aspetto ecografico del segmento venoso e la sua non comprimibilità, a motivo della presenza del trombo, consentono risultati di altissima affidabilità. La semplicità, il basso costo e le possibili implicazioni positive di questa metodica diagnostica fanno ritenere opportuno e giustificato un suo generoso e diffuso impiego, anche per poter evidenziare quei casi di trombosi che non si presentano con sintomatologia tipica. L'evoluzione della trombosi, se correttamente diagnosticata e trattata, generalmente può essere estremamente favorevole, con completo riassorbimento del trombo e recupero della pervietà del segmento venoso interessato, senza pertanto esiti nel trofismo e nella funzionalità dell'arto. In altri casi invece la ricanalizzazione è solo parziale. Subentra un danno anatomico delle valvole predisposte al mantenimento unidirezionale del sangue dalla periferia al centro, che determina un meccanismo di stasi venosa cronica con ristagno

di sangue in periferia che confligge con il corretto afflusso di sangue arterioso, ricco di ossigeno e di elementi nutritivi. Tale situazione, a lungo andare determina una sofferenza da alterato trofismo dei tessuti più superficiali, cute e sottocute, causando il perdurare di edema dell'arto e la formazione di fastidiose ulcerazioni.

TRATTAMENTO

Dopo che il sospetto clinico e la documentazione Ecodoppler hanno stabilito la presenza di trombosi venosa a carico di un segmento venoso dell'arto inferiore, occorre immediatamente impostare un programma terapeutico. Occorre qui segnalare come per diagnosi e trattamento non occorra altro che una buona valutazione clinica e l'esecuzione di un esame ecodoppler. Null'altro è richiesto.



Meccanismo eziologico della tromboembolia polmonare

Il programma terapeutico ha una duplice finalità.

Prima finalità

Prevenzione della trombo-embolia polmonare. L'eventualità di una possibile complicanza trombo-embolica a livello polmonare rappresenta l'indicazione primaria al trattamento poiché tale complicanza, in una non trascurabile percentuale di casi può essere fatale. Il meccanismo

causale è rappresentato dalla possibilità che dal trombo presente in un segmento venoso periferico, trombo ancora non ben stabilizzato, possano staccarsi dei frammenti che seguendo la corrente ematica embolizzano nel cuore destro e da qui nel circolo arterioso polmonare determinandone una ostruzione più o meno estesa, e quindi con quadro clinico più o meno severo, a seconda della entità quantitativa della embolizzazione. Il rischio che tale meccanismo emboligeno si realizzi è ovviamente maggiore quanto più è instabile il trombo e quindi esiste una precisa correlazione temporale tra comparsa di trombosi periferica e rischio trombo-embolico polmonare: massima, contestualmente alla formazione del trombo, e decrescente nei successivi mesi. Il trattamento, come precisato da iniziare immediatamente, è standardizzato e prevede la anticoagulazione del paziente mediante somministrazione sempre di eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea, come nella prevenzione, ma qui in dosaggio anticoagulante, seguita dalla somministrazione di un anticoagulante orale (dicumarolo). Dopo qualche giorno, necessario per il raggiungimento del dosaggio terapeutico, avendo come target

di riferimento il raggiungimento del valore di INR della Attività Protrombinica 2.5 – 3.5, la somministrazione di eparina a basso peso molecolare viene sospesa e il paziente prosegue con la sola terapia anticoagulante orale. Questo regime farmacologico, supportato da numerose prove di evidenza, si è dimostrato altamente protettivo nei confronti della prevenzione della complicanza trombo-embolica polmonare e va prolungato per qualche mese (3 - 6 - 12 mesi) a seconda del fattore scatenante l'evento trombotico iniziale.

Seconda finalità

Controllo e prevenzione delle alterazioni emodinamiche conseguenti alla ostruzione venosa. Occorre, per questo scopo, agire sia sulla sintomatologia del paziente sia sulla prevenzione di possibili alterazioni a carico dei tessuti che vengono a trovarsi in sofferenza a motivo della stasi venosa e dell'alterato scarico venoso. Ancora una volta prevenzione. Il paziente, come sopra descritto, è già in trattamento farmacologico anticoagulante. Questo regime ha un effetto anche localmente sul trombo appena formatosi, in quanto ne riduce le possibilità di

estensione locale e ne favorisce la stabilizzazione. E come necessità di supporto farmacologico null'altro serve. Esistono in commercio numerose formulazioni con effetto "veno-tropo", ma con prove di efficacia assenti o del tutto limitate. Occorre invece aggiungere un presidio fondamentale: la calza elasto-compressiva. Come già accennato, la capacità della compressione estrinseca graduata in senso centripeto consente una efficace contrapposizione alla stasi venosa favorendo il ritorno venoso. Tale effetto consente la progressiva risoluzione della sintomatologia dolorosa e il controllo dell'edema dell'arto interessato. La terapia farmacologia anticoagulante, unitamente al favorimento del ritorno venoso, e l'azione dei naturali e fisiologici meccanismi di riassorbimento del trombo consentono, nella maggior parte dei casi, una ricanalizzazione del segmento ostruito e pertanto una evoluzione estremamente favorevole.

*Dott. Federico Romani
Dr.ssa Paola Tracanelli
Struttura Complessa
di Chirurgia Vascolare
Ospedale Niguarda
Milano*

ICTUS ISCHEMICO E TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE

L'ictus rimane tuttora la principale causa di disabilità e la terza causa di morte nei paesi occidentali. 150 mila nuovi casi ogni anno in Italia ed oltre 800 mila negli USA. Nonostante i miglioramenti nella terapia della fase acuta, la prevenzione appare avere sempre più un ruolo centrale.

Vista la stretta relazione tra età avanzata, fibrillazione atriale (FA), ed insorgenza di ictus, vi è grande interesse per questa specifica popolazione di pazienti. La FA è la più comune aritmia cardiaca. Il rischio life-time di FA al di sopra dei 40 anni è del 25% ed i pazienti con FA hanno un rischio di ictus >5

volte alla popolazione normale. Il rischio di ictus ischemico attribuibile alla FA (detto cardio-embolico) passa da 1.5% tra i 50 ed i 59 anni al 23.5% tra 80 e 89 anni. Il rischio è indipendente dal fatto che la FA sia permanente o parossistica. L'ictus cardio-embolico ha il più elevato rischio di mortalità. Il 70%

dei pazienti con ictus cardio-embolico correlato ad FA muore o ha gravi ed invalidanti esiti neurologici. Per questa ragione si è andata affermando la terapia anticoagulante come pietra miliare nella prevenzione secondaria degli eventi cerebrovascolari in pazienti con FA. Ancora non è chiaro il ruolo degli stessi farmaci nella prevenzione secondaria dell'ictus non di origine cardio-embolica. Il farmaco che ha dimostrato inizialmente la maggiore efficacia è stato il warfarin, un antagonista della vitamina K. La dimostrazione definitiva dell'efficacia di tale farmaco è stato lo studio EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) che ha mostrato una riduzione del rischio di stroke del 68% nei pazienti trattati con warfarin rispetto alla riduzione del 19% in quelli trattati con aspirina. I benefici di un trattamento con warfarin vanno attentamente comparati con i rischi di eventi emorragici. Il dosaggio di tale farmaco va sempre attentamente monitorizzato in quanto l'effetto anticoagulante non è prevedibile, vi sono importanti interazioni con farmaci e cibi, ed incrementi dell'INR al di sopra del range terapeutico aumentano in modo esponenziale il rischio di sanguinamenti maggiori. L'incidenza di emorragie cerebrali associate all'uso di anticoagulanti è

quintuplicata dopo l'introduzione del warfarin nella prevenzione dell'ictus cardio-embolico. Attualmente il 20% delle emorragie cerebrali avviene a carico di pazienti in terapia anticoagulante. Tra i pazienti con FA in trattamento con warfarin l'incidenza annuale di emorragia cerebrale, desunta dai trial clinici, è dello 0.3-1.0%. Fattori predittivi sono l'età avanzata, pregressi stroke, ipertensione, sofferenza cronica del microcircolo (leucoaraiosi). Per questa ragione, e per la necessità dei frequenti dosaggi ematici, molti pazienti che potrebbero trarre vantaggi da una terapia anticoagulante orale non vengono trattati. Si ipotizza che solo il 50% di coloro che ne necessitano riceva un adeguato trattamento, l'altro 50% riceve solo un trattamento antiaggregante. Vista l'efficacia della terapia con warfarin ma i problemi connessi ad essa, vi è stato un estremo interesse a sviluppare farmaci alternativi. L'obiettivo primario di questi nuovi farmaci deve essere la non inferiorità rispetto al warfarin ed un migliore profilo di tollerabilità e sicurezza. In particolare devono avere una minore interazione con cibi e farmaci, un effetto anticoagulante più prevedibile, e quindi possono essere dati a dosi fisse non necessitando di frequenti controlli

della coagulazione. Di questi nuovi anticoagulanti sono disponibili dati clinici su Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban. I primi due (Dabigatran e Apixaban) hanno già ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione da parte degli enti regolatori europei ed italiani. In una recente meta-analisi su questi farmaci si è dimostrato che riducono significativamente la mortalità per eventi cardiovascolari, l'ictus e le embolie sistemiche. Inoltre si è vista una significativa tendenza alla riduzione dei sanguinamenti maggiori ed in particolare delle emorragie intracraniche. Anche questi farmaci presentano alcuni problemi, in particolare la mancanza al momento di antidoti o altri farmaci in grado di bloccarne l'effetto quando necessario. Inoltre il costo assai elevato ne rende problematico l'utilizzo in un momento di crisi economica mondiale. La possibilità comunque di poter recuperare il 50% dei pazienti che oggi non sono trattati e di ridurre mortalità ed esiti a lungo termine deve essere attentamente considerata quando viene valutato il rapporto costi-benefici di queste nuove terapie.

*Dott. Stefano Jann
SC Neurologia
Azienda Ospedaliera Niguarda
Cà Granda Milano*

LA NECESSARIA SINERGIA

La presenza in Lombardia di oltre 300.000 pazienti in Terapia Anticoagulante Orale (che ammontano ad oltre 1 milione in Italia) impone una indispensabile sinergia tra le tre figure coinvolte nella gestione del "soggetto scoagulato":

il Centro Ospedaliero di Riferimento, il Medico di Medicina Generale ed il Paziente stesso. È infatti insito nella gestione della farmaco terapia anticoagulante orale una indispensabile stretta "sorveglianza" degli effetti farmacologici sul

singolo paziente con, talvolta immediate indispensabili, correzioni del dosaggio farmacologico e successivo ulteriore controllo dei parametri ematici. I sempre più frequenti contenziosi medico-legali (ormai assurti a valori endemici)

vedono, abitualmente, un rimpallo di responsabilità tra i tre soggetti dianzi esposti con accuse reciproche e conseguenti necessità di dimostrazione della buona fede da parte degli attori chiamati a rispondere in ambito civile o penale di un comportamento sovente non ineccepibile; se è vero infatti che lo stesso sistema sanitario nazionale non sempre agevola decisioni rapide, è altrettanto vero che ciò non potrà, in alcun modo, essere utilizzato come giustificazione di fronte ad una precisa accusa di "mal-practice", né costituire una qualsivoglia attenuante a fronte di, talvolta, ingentissime richieste risarcitorie in ambito civilistico o a ben più gravi accuse (magari di omicidio colposo o di lesioni gravissime) in sede penale. Per quanto attiene, dunque, alla personale responsabilità delle tre figure anzi

citare (Paziente, Medico di Base ed Ospedale) occorre si instauri una sinergia ed una "Compliance" che permetta e porti il primo (Paziente) ad assumere scrupolosamente la terapia prescritta e ad attenersi alle indicazioni con tempestive comunicazioni al medico di medicina generale di eventuali anomalie, il secondo (Medico di famiglia) a gestire sia la routine, sia gli imprevisti con costanti aggiornamenti professionali e collaborazione col centro TAO ospedaliero, ed il terzo (Ospedale) a mettere a disposizione, indipendentemente da disorganizzazioni interne (che, ripeto, non potranno mai essere addotte ad attenuanti), sia del Paziente, sia del Medico di base, tutta la professionalità e competenza necessarie al fine non solo di garantire l'ottimale gestione del paziente (che deve rimanere

priorità assoluta) ma, allo stato attuale, di tutelarsi contro le sempre maggiori richieste risarcitorie in ambito di presunta "mal-practice". È opinione di chi svolge la Professione Medico-Legale, infatti, che la gran parte di contenziosi in ambito sanitario sarebbero evitabili se i soggetti coinvolti in infinite "querelle" giudiziarie si attenessero ai fondamentali principi di collaborazione e comunicazione, sia scritta sia orale, tra le parti in modo da consentire al sanitario di interloquire col paziente per renderlo edotto di tutti i benefici, i rischi e le indicazioni della terapia proposta, ed al paziente di comprendere il da farsi, al fine di porre in essere ogni criterio per tutelare il bene per sé più prezioso, la propria salute.

*Dott. Paolo Galeazzi
Medico- Legale*

I NUOVI FARMACI - RICERCA FARMACOLOGICA - STATO DELL'ARTE

In questi ultimi anni la ricerca farmacologica e i risultati di trials clinici condotti su ampie casistiche hanno portato alla introduzione nella pratica clinica di una serie di farmaci anticoagulanti per uso orale (NOAC), sviluppati con la finalità di ovviare alle limitazioni legate al warfarin e, più in generale, ai farmaci anti-vitamina K (VKA). Al contrario dei VKA, i NOAC hanno la caratteristica comune di agire selettivamente su singoli fattori della coagulazione inibendone l'azione. In particolare, il dabigatran agisce inibendo la trombina, mentre il rivaroxaban, l'apixaban e l'edoxaban agiscono sul fattore Xa, inibendo in questo modo, oltre che l'attività del FXa, anche la generazione della trombina

stessa. I tre NOAC maggiormente studiati (dabigatran rivaroxaban ed apixaban) sono inoltre caratterizzati da una breve latenza nell'inizio della loro azione (1-3 ore) e da una breve emi-vita. Studi di meta-analisi, pubblicati successivamente alla introduzione dei NOAC nella pratica clinica, hanno sostanzialmente dimostrato, nella patologia di maggiore impatto clinico e sociale, la fibrillazione atriale (FA), la superiorità del dabigatran e dell'apixaban nella riduzione degli eventi cardio-embolici e la non inferiorità del rivaroxaban rispetto al warfarin. L'incidenza delle complicanze emorragiche maggiori non era sostanzialmente diversa tra VKA e NOAC, mentre il dato che appariva più eclatante consisteva

nella drammatica riduzione dell'incidenza dei sanguinamenti endocranici associati all'uso di tutti i e tre i NOAC rispetto al warfarin. Studi con i NOAC in altri contesti clinici oltre alla FA, quali ad es., i pazienti con protesi valvolari cardiache, sono in corso ed i risultati saranno disponibili nei prossimi mesi, così come a breve saranno pubblicati i risultati dei trials in corso con un nuovo farmaco anti-Xa, l'edoxaban. Altre molecole ad attività anti-Xa e anti-trombina sono attualmente in corso di sperimentazione in studi di fase II e III.

*Dott. Vincenzo Toschi
Ospedale San Carlo Borromeo
Milano*

DESTINO DEI CENTRI T.A.O. PRESCRIZIONE/ACCESSIBILITÀ AI NUOVI FARMACI

La terapia anticoagulante orale (TAO) è una terapia salva vita: in Italia circa 800.000 - 1.000.000 persone ne fruiscono. In Regione Lombardia la stima è per 200.000 cittadini. La somministrazione di farmaci anticoagulanti rappresenta il cardine di profilassi e terapia di un ampio spettro di patologie trombo-emboliche, tra le quali fibrillazione atriale, trombo-embolismo venoso, protesi valvolari e sindrome coronarica acuta. Storicamente, l'eparina (standard e a basso peso molecolare) congiuntamente agli antagonisti della vitamina K hanno rappresentato i farmaci anticoagulanti maggiormente utilizzati. Più recentemente, l'armamentario terapeutico si è avvalso dell'introduzione di nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO), che pur mantenendo le ottime caratteristiche terapeutiche dei precursori, hanno il vantaggio di non richiedere un monitoraggio stringente al fine di evitare sovra o sotto-dosaggio. Come già evidenziato dai relatori precedenti questi nuovi farmaci si caratterizzano per la ottima bio-disponibilità dopo somministrazione orale e per il rapido inizio e l'altrettanto rapida scomparsa dell'effetto, da cui il vantaggio di una risposta farmaco-cinetica e farmaco-dinamica prevedibile, inoltre non necessita di monitoraggio di laboratorio. Anche se gli studi in corso daranno prove di efficacia e sicurezza per questi nuovi farmaci resteranno comunque poi da valutare importanti aspetti clinici, gestionali e farmaco-economici: Nei pazienti in terapia con NAO, il monitoraggio

di laboratorio non è generalmente necessario, ma vanno gestite con grande attenzione alcune situazioni

- la necessità di un adeguato monitoraggio clinico a fronte della mancanza di un controllo di laboratorio, quindi il rischio di uso inappropriato per la semplificazione eccessiva della terapia;
- la tossicità e gli effetti indesiderati a lungo termine, soprattutto in alcune categorie di pazienti più a rischio;
- la disponibilità di test di laboratorio che in caso di necessità possano valutarne l'intensità di azione (in caso di ingestione incongrua, di ingestione inappropriata ad esempio in pazienti con insufficienza renale grave, di evento trombo-embolico in corso di terapia o di necessità di intervento chirurgico urgente); la disponibilità di adeguate misure di intervento in caso di complicanze emorragiche gravi in corso di terapia.

Ci troviamo quindi con un quesito: quali sono i professionisti e le strutture adeguate a gestire questi aspetti e soprattutto a gestire il paziente in terapia anticoagulante? In termini di programmazione Regione Lombardia si è dotata di alcuni strumenti con un diverso respiro - a lungo, medio e breve termine - quali il PRS, il PSSR e le annuali DGR delle Regole. La programmazione sanitaria e socio sanitaria prende spunto e ovviamente conferma quanto previsto dal PRS della IX legislatura, approvato dal Consiglio regionale con deliberazione n. IX/0056 del 28 settembre 2010, e in particolare

quanto disciplinato nell'area sociale: "Far crescere il benessere sociale e promuovere la salute: sanità d'avanguardia per garantire la salute: dalla cura al prendersi cura". In questo contesto rientrano le reti di patologia istituite al fine di consentire ai professionisti della sanità sinergie e condivisione collegiale dei protocolli di procedura sulla base delle best practice. Costituiscono il modello di integrazione dell'offerta in grado di coniugare esigenze di specializzazione delle strutture sanitarie e socio sanitarie, diffusione sul territorio di centri di eccellenza e di tecnologie ad elevato standard, sostenibilità economica, fabbisogni della collettività e dei professionisti che operano in ambito sanitario e socio sanitario. L'organizzazione in rete delle strutture e dei servizi costituisce un passaggio qualificante che garantisce omogeneità territoriale per le attività di diagnosi e di cura. La Rete favorisce la diffusione di conoscenze tra i professionisti, permettendo loro di indirizzarsi verso le opzioni terapeutiche più appropriate e consente al paziente di accedere a percorsi di cura e assistenziali standardizzati e di elevata qualità. La risposta al quesito è la rete dei professionisti. Una Rete costituita dai MMG e dagli Specialisti dei Centri TAO all'interno della quale il paziente si muove in relazione al suo stato clinico e relativa complessità degli interventi diagnostico terapeutici. I colleghi del territorio e dei Centri ci hanno ben rappresentato esperienze, attività e problematiche. I Centri di sorveglianza del paziente in

terapia TAO sono una grande risorsa del Servizio Sanitario Nazionale. Attualmente in Italia i Centri di sorveglianza sono 240 e seguono circa 150.000 pazienti, appena il 15-20 % dei pazienti in terapia anticoagulante. Sono strutture che nella Rete possono rappresentare la risposta più funzionale e specialistica rispetto al paziente in inquadramento o complesso. I Centri TAO peraltro operano già per la gran parte in una rete altamente specialistica quale FCSA (Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Anti-trombotiche) che ben contribuisce con le sue attività alla necessità di riferimenti altamente qualificati per tutti professionisti che trattano i nostri cittadini e pazienti

Attività FCSA

- Attività Educativa. Corsi di formazione per medici, biologi, tecnici ed infermieri;
- Attività Editoriale. Pubblicazioni rivolte al personale sanitario e ai pazienti;
- Attività Scientifiche. Ricerche cliniche e di laboratorio Standardizzazione e controllo (clinico e di laboratorio) delle terapie anti-trombotiche;

- Coordinare e supportare i Centri per la trombosi già esistenti, armonizzandone la crescita culturale;
- Favorire la nascita di nuovi Centri con l'obiettivo di portare un Centro in ogni ospedale;
- Realizzare Guide e Raccomandazioni in proprio o in collaborazione con altre Società Scientifiche affini;
- Collaborare con il Ministero della Salute sui temi specifici della trombosi;
- Contribuire all'aggiornamento continuo del personale dei Centri;
- Favorire la Standardizzazione della diagnostica di laboratorio;
- Promuovere ed eseguire studi clinici e di laboratorio che possano coinvolgere più Centri.

Ma lasciatemi ora parlare dei pazienti. I nostri pazienti. Hanno diritti: diritto tra gli altri alla libera scelta, alla informazione, all'accesso, alla innovazione, al trattamento personalizzato, alla sicurezza, e al rispetto di standard di qualità. I Pazienti devono poter accedere ai percorsi di diagnosi e cura più idonei e appropriati per il loro bisogno. Percorsi che insieme – programmatori e professionisti – dobbiamo definire per rispondere ai bisogni del

paziente. Prescrizione ed accessibilità sono all'interno di questo contesto che Regione Lombardia ha sempre favorito e favorirà la promozione di questi diritti e sosterrà soprattutto le Associazioni e relative Federazioni – “ i promotori del Convegno odierno ” – essenziali nel loro ruolo per

- aiutare i pazienti ad affrontare la loro condizione di patologia cronica con un'adeguata e specifica assistenza medica e psicologica;
- proporre iniziative che abbiano una funzione educativa permanente, allo scopo di consentire una migliore diffusione delle informazioni sulla terapia anticoagulante ai pazienti ed ai loro familiari;
- rappresentare i pazienti ed i loro diritti, portando a conoscenza delle Autorità governative e delle Istituzioni sanitarie le problematiche mediche e sociali dei pazienti Anti-coagulati. Un grazie per il lavoro che fate. Un grazie anche al Comune di Milano che ci ospita in questa prestigiosa sede.

*Dott. Melazzini
Assessore Sanità
Regione Lombardia*

IL CITTADINO TRA FRAGILITÀ E DISABILITÀ

Ringrazio il Prof. Vercelloni per l'invito e per la qualità del convegno da lui organizzato, confermata dalla autorevolezza dei contributi e dalla numerosità dei partecipanti. Il Comune di Milano, pur non avendo dirette competenze in campo sanitario, è molto attento alle tematiche sanitarie e sociali che riguardano i propri cittadini, come sottolineato

dall'Assessore Majorino, che ha richiamato il documento di sviluppo del Welfare recentemente discusso e approvato. Un documento che mette al centro la persona, e che chiama i servizi ad adeguarsi ai bisogni dei cittadini e alle loro domande di salute. Conosciamo le difficoltà che riguardano, in particolare, la popolazione dei pazienti in terapia

anticoagulante orale (non meno di 30000 cittadini a livello del Comune di Milano): sia per le difficoltà di convivere con tale terapia, sia per la necessità di un monitoraggio continuo, quasi estenuante, presso i centri che se ne occupano. Sappiamo anche (lo posso dire per esperienza professionale, essendomi occupato di Ematologia per una parte del mio

curriculum professionale) che molti miglioramenti sono intervenuti nella organizzazione del monitoraggio e dei controlli: tuttavia siamo sensibili alle richieste che vengono dai malati, indirizzate sia ad ulteriori miglioramenti, sia alla introduzione di farmaci che non necessitino di controlli altrettanto defatiganti. Questo secondo aspetto chiama in causa le responsabilità della Regione Lombardia che, anche in ragione dei costi di questi nuovi farmaci, dovrà attrezzarsi per sperimentarne l'efficacia su categorie selezionate di pazienti, allargandone poi

progressivamente l'uso sulla base di una corretta valutazione del rapporto costo/benefici. Quanto al primo problema, di maggiore attinenza con il Comune, ricordo che a Milano è stata recentemente introdotta una "Carta dei diritti del cittadino malato" che, tra gli altri punti, indica come diritto quello del rispetto dei tempi. Da questo punto di vista crediamo che, anche guardando alla situazione attuale, alcuni miglioramenti siano possibili. Ad esempio implementando i servizi per la domiciliarità (prelievo a domicilio e invio a domicilio dell'esito e dell'assestamento terapeutico

necessario). Crediamo sia una strada percorribile (risolvendo le questioni organizzative e di ordine medico-legale) innanzitutto a vantaggio dei pazienti e delle categorie più fragili. L'augurio è di poter ripetere tra qualche tempo questa iniziativa, indicando problematiche e temi più specifici, per verificare l'evoluzione della situazione e proporre soluzioni concrete. Ringrazio per l'attenzione..

*Dott. Landonio
Direzione Centrale Politiche Sociali
e Cultura della Salute del Comune di
Milano*

LO SPORT E LA FRAGILITÀ RUOLO SOCIALE E SENSIBILIZZAZIONE DEI GIOVANI

Voglio innanzitutto ringraziare, a nome di Regione Lombardia e mio personale, per l'invito a questo convegno, che mi dà modo di focalizzare l'attenzione su uno degli aspetti meno evidenti ma più interessanti legati alla pratica dello sport. Ovvero, l'attività sportiva intesa come un generatore di benessere psicofisico, che gioca un ruolo importante nell'aiutare a combattere la fragilità e a migliorare la qualità della vita.

Credo, inoltre, che i passi più significativi di questo convegno si dovrebbero divulgare affinché un gran numero di persone comprendano l'importanza degli anticoagulanti orali, quali ad esempio il Sintrom e il Coumadin, come efficaci strumenti per combattere emorragie e trombosi, in grado di salvare la vita e di permettere a chi è stato vittima di ictus, di tornare a condurre un'esistenza normale. E sarebbe auspicabile che ad essere

raggiunti fossero molti di coloro che vivono di sport, atleti e rappresentanti di un mondo in cui non sono pochi gli sciagurati che assumono in modo scriteriato questi farmaci per supportare o mascherare il ricorso a sostanze proibite come l'EPO.

L'importanza dello sport è fondamentale per il già citato ruolo nella formazione dei ragazzi e nel combattere patologie quali l'obesità, il diabete e l'anoressia.

L'elenco dei benefici del movimento, soprattutto durante l'adolescenza, è lungo: uno studio su oltre 2300 tredicenni ha dimostrato che praticare sport migliora benessere psicologico e qualità della vita dei ragazzini; ha inoltre mostrato che bastano tre settimane di esercizio fisico regolare (30 minuti di corsa al mattino, tre volte a settimana) per migliorare la qualità del sonno e la performance scolastica dei diciottenni; dati statunitensi documentano inoltre che l'attività sportiva regolare riduce l'aggressività

degli adolescenti. L'esercizio costante migliora l'attività neuromuscolare e la capacità aerobica, il senso di benessere e la capacità di affrontare gli stress. La consapevolezza delle proprie capacità, non soltanto fisiche, si traduce in ulteriori vantaggi psicologici. E non vanno sottovalutate le conseguenze sociali: il ragazzino che non fa sport, quando viene coinvolto in un'attività fisica di gruppo, si trova spesso in difficoltà, con il rischio di essere emarginato e quindi di isolarsi. Ciò innesca un circolo vizioso (solitudine, sedentarietà, aumento di peso) da cui può diventare difficile uscire.

Purtroppo, però, la scuola è uno degli anelli deboli della catena. Basti pensare che ai nostri ragazzi sono dedicate solo due ore di educazione fisica alla settimana, seguendo ancora la normativa introdotta dal ministro De Sanctis nel 1878... Cito solo un dato: anche in Bulgaria, le ore dedicate all'educazione motoria

sono più del doppio!

Da parte sua, il CONI ha portato avanti i progetti "Gioco Sport" e "Alfabetizzazione Motoria", dedicati ai ragazzi delle scuole Elementari, ma è troppo poco rispetto alle e spetta invece al Ministero della Pubblica Istruzione fare una legge seria. L'intervento specifico di regione Lombardia si è invece orientato prevalentemente su due temi di straordinaria importanza. Il controllo preventivo della salute dei giovani atleti e la fruibilità, per i cittadini, degli impianti esistenti

Nel primo caso, grazie a un'azione congiunta con l'assessorato alla Sanità, sono stati reperiti i fondi necessari ad assicurare la gratuità delle visite medico-sportive per gli under 18, un servizio importantissimo, perché rappresenta l'unico check che, dopo la scomparsa della visita di leva, esiste in Italia. Si tratta di

un momento determinante non solo per indagare se esistono alcune patologie, ma anche per poterle affrontare per tempo evitando di lasciar maturare situazioni che, nel futuro, possano avere effetti accrescitivi sulla spesa sanitaria. Nel secondo caso, alla base dell'intervento della Regione ci sono i dati scaturiti dal censimento degli impianti sportivi sul territorio lombardo, i quali dicono che, su 6000 complessi scolastici, 5.000 hanno la palestra e il 40% di queste chiude prima delle 17.30. Se si posticipasse la chiusura alle 23:30, si potrebbero garantire oltre 10.000 ore giornaliere in più di accessibilità. In questo modo, le 16.000 società lombarde, ma soprattutto le 12.000 che hanno problemi di strutture, potrebbero beneficiare di palestre per 4 ore in più la settimana. Il progetto 'Palestre Aperte in Lombardia',

sviluppato grazie a un'intesa tra Regione Lombardia e Ufficio Scolastico Regionale, supportati da ANCI Lombardia e UPL, è nato proprio con lo scopo di far sì che questo patrimonio impiantistico poco utilizzabile sia sottoposto a interventi di riqualificazione, messo a norma e reso autonomo e disponibile. Concludo dunque con l'auspicio che lo Sport riesca sempre più a permeare la nostra società e che lo faccia come stile di vita, capace non solo di trasmettere quei valori indispensabili per affrontare le sfide di ogni giorno con una marcia in più, ma anche di accrescere il benessere psicofisico di ciascuno e concorrere concretamente al ridimensionamento della spesa sanitaria.

*Dott. Grassia
Assessore allo Sport
Regione Lombardia*

SALUTI E RINGRAZIAMENTI DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Gentile Prof. Vercelloni, la ringrazio davvero per l'invito all'evento in cui si può testimoniare un buon esempio di collaborazione tra cittadini e istituzioni. Mi scuso ma motivi di "salute" mi impediscono di essere presente con Voi oggi. Ci tenevo però a manifestare con queste poche righe, che lascio a Lei decidere se leggere nel corso del convegno, come l'esempio del Centro Tao del nostro Ospedale si dimostri positivo con dati oggettivi: il numero di pazienti è aumentato del 400% nel giro di dieci anni ed oggi sono circa 1400 le persone seguite presso l'ambulatorio. Si è passati dalle 6600 visite effettuate nel 2009 alle oltre 8000 del 2012. Credo che, oltre all'evoluzione dei percorsi diagnostici terapeutici, tale risultato sia da ascrivere

anche alla consolidata collaborazione con l'associazione di volontariato AELLE Anticoagulati Lombardi. La sua presenza preziosa, in questo senso, risulta fondamentale perché ci permette di accompagnare "passo a passo" le persone dal momento del loro ingresso in ospedale per la terapia fino alla loro uscita. Alla attenzione per il "percorso" si aggiunge l'estrema disponibilità dei Volontari e del nostro Personale Sanitario che spesso oltrepassa i confini del mero "servizio istituzionale" adoperandosi per comprendere le esigenze del paziente e calibrare al meglio la terapia (ad esempio attraverso il colloquio effettuato il giorno del prelievo di controllo che consente tra l'altro di fornire informazioni importanti riguardo stili di vita e

norme dietetiche da seguire quando si ricorre alla terapia anticoagulante). La stretta e collaborativa vicinanza di attività ed intenti di Medici, Infermieri, Amministrativi e Volontari ci consente di dare un concreto esempio attuativo di servizio integrato dal concetto di sussidiarietà. Il Centro riesce a far fronte, alle diverse esigenze dei pazienti, ottimizzando le risorse a disposizione e gravando il meno possibile sui bilanci dell'azienda. Gli spazi dell'ambulatorio, ad esempio - funzionali e accoglienti - sono stati ampliati e rinnovati proprio grazie anche al contributo prezioso dell'Associazione "Anticoagulati Lombardi". Il supporto concreto nelle fasi di accoglienza ed indirizzo offerto dai Volontari, integra e completa

quanto organizzato in Azienda, incrementandone il livello qualitativo al pari risorse economiche investite. La forza ed il valore dell'associazionismo di volontariato, oltre che nell'indubbia occasione di crescita sul piano umano e relazionale che offre, risiede nel dare

un concreto segnale di energia civile indirizzata a migliorare ed a definire una via praticabile verso un welfare solidaristico basato sul reciproco aiuto tra cittadini. Questa collaborazione è certamente un bell'esempio per tutti noi. Un cordiale saluto a tutti, istituzioni

e cittadini, e buon proseguimento dei lavori.

*Dott. Michele Brait
Direttore amministrativo
Azienda ospedaliera
Fatebenefratelli e Oftalmico*

INFORMAZIONI DA AIPA REGIONE LOMBARDIA

Siamo stati invitati a partecipare nella giornata del 26 Gennaio in Regione Lombardia ad un Convegno che trattava la Fibrillazione Atriale ed i NOA (nuovi farmaci anticoagulanti) intervenendo nel pomeriggio alla Tavola Rotonda che ha permesso ad Associazioni di Pazienti provenienti da diverse strutture di conoscersi e confrontarsi con le Autorità sulle proprie aspettative ed attività svolte. Analogamente il 2 Febbraio presso il Comune di Milano si è svolta una mattinata di incontro con i Medici ed i Rappresentanti delle Istituzioni, organizzata da un'altra Associazione di pazienti anticoagulati "FEDERAL AELLE ONLUS", per approfondire eventuali cambiamenti con l'introduzione dei NOA nella gestione dei pazienti nei centri TAO. In queste due giornate le conclusioni sono poi state condivise da tutti e sostanzialmente concordate con gli interventi dei Medici, Autorità e Associazioni dei Pazienti.

DATI: in Italia ci sono circa 1 milione i pazienti anticoagulati, di questi circa il 20% è seguito presso i centri TAO che sono oltre 300; i pazienti in sorveglianza in detti Centri hanno per il 50% la F.A. mentre l'altro 50% TVP (trombosi venose profonde), PVM (protesi valvolari meccaniche) od altra patologia. In Italia solo il 50% dei pazienti in Fibrillazione Atriale è in

Terapia Anticoagulante, l'altra metà per svariate ragioni risulta quindi essere a rischio di TIA (attacchi ischemici transitori) o ICTUS, soprattutto i pazienti anziani. In Lombardia ci sono oltre 200mila pazienti anticoagulati, i pazienti con fibrillazione atriale 125mila; nella nostra Regione ci sono più di 60 Centri TAO FCSA (con 14 Sezioni AIPA); i pazienti seguiti presso tali Centri sono meglio gestiti (ad es. in Range Terapeutico il 70% come evidenziato dal Prof.Mannucci) verso altre competenze e medicina sul territorio che mostravano dei dati con il 44% dei pazienti in TAO non in Range Terapeutico. L'introduzione prossima dei NOA, che riguarda solo i pazienti con Fibrillazione Atriale (che in Italia sono per lo più anziani, con più patologie e numerosi farmaci in assunzione); dai vari relatori e studi mostravano che solo 1/3 di questi pazienti con F.A. potrebbero poi essere quelli a cui somministrare i NOA e sospendergli la TAO. Si deduce da tutto questo che per solo il 15-20% dei pazienti in TAO presso i Centri FCSA, i nuovi farmaci potranno essere disponibili per appropriatezza terapeutica a pazienti in F.A. In conclusione il Dr.Bersani (Funzionario della Reg.Lombardia) spiegava il ruolo di sorveglianza dei Centri FCSA, che dovranno svolgere in collaborazione con altri Med. Specialisti (Cardiologi, Internisti,Chirurghi,Neurologi) per

l'introduzione dei NOA e la fondamentale integrazione con i Medici di Medicina Generale dove sul territorio per i pazienti non sono facilmente accessibili laboratori analisi ed ospedali. Nel tempo sia i Centri TAO che i MMG dovranno pianificare e verificare che i pazienti assumano la Terapia, quanto i Med. Specialisti dovranno evidenziare quali essere le analisi di laboratorio scegliere per il monitoraggio dei pazienti. È stato evidenziato dall'AIPA:

1) la funzione di assistenza ai Pazienti (es. prelievi domiciliari, che determinano un risparmio per l'ASL sull'assistenza domiciliare o trasporto non richiesto dai malati); così come l'impiego di fax-mail Terapia TAO per i Soci che effettuano il prelievo INR, fa risparmiare le ore di attesa ai Pazienti presso gli ambulatori

2) la professionalità dei medici FCSA e della Siset, da un ventennio rappresentano un esempio e modello di assistenza, sorveglianza e ricerca scientifica a favore dei pazienti trombofilici ed in TAO.

*Dott. Fabio Pricolo
Presidente AIPA Regione Lombardia
A.I.P.A. (Associazione Italiana Pazienti
Anticoagulati)
FEDER-AIPA (federazione con 70
Sezioni in Italia, Presidente Granucci)*



FEDERAL

Federazione Anticoagulati Lombardi
Federal o.n.l.u.s.

La Terapia Anticoagulante Orale

TAO

SI RINGRAZIA

Milano



Comune
di Milano

**Segreteria
Organizzativa**
*Dott.ssa Rossi Omini
(Idea Promotion)*

**Segreteria
Federal - Aelle**
*Sig.ra Monopoli
Dott. Ferraresi
Dott. Bajoni*

Direzione Tecnica
Sig. Dugaria

Studio Grafico
*Sig.ra Caimi
Dott. Tosi
Dott. Bajoni*

Stampa
ARTICROM S.r.l.

www.federal.lombardia.it

*Sede Operativa c/o A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico
C.so P.ta Nuova, 23 - 20121 Milano - tel/fax 02 6363 2977*