

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia “B” VI anno - 2° semestre – A. A. 2019-20

**Corso Integrato di Medicina Interna e Chirurgia Generale III
Coordinatore: Prof. Maria Del Ben**

TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE (TAO) CON DICUMAROLICI

Prof. Daniele Pastori

Centro di Aterotrombosi – I Clinica Medica

Day Service Malattie Metaboliche – 7° padiglione

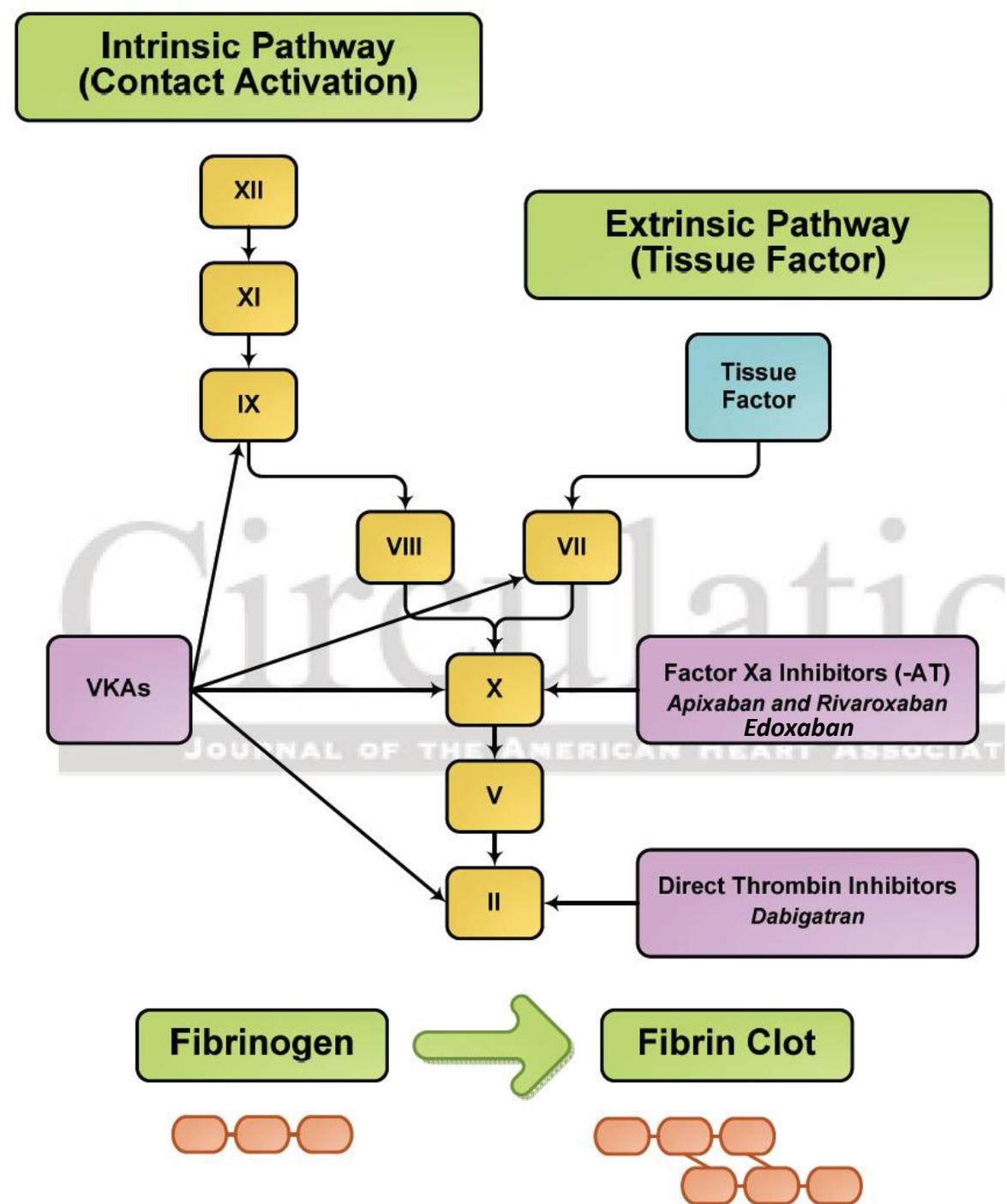
daniele.pastori@uniroma1.it

I Clinica Medica - Torre di Ricerca - Stanza 40



Azione dei farmaci anticoagulanti

Warfarin (Coumadin 5mg)
Acenocumarolo (Sintrom 4 mg/ 1mg)
Fenprocumone (Marcoumar)



Pazienti in cui l'unica TAO attualmente indicata è quella con i dicumarolici

- Pazienti con protesi valvolare meccanica mitralica
- Pazienti con protesi valvolare meccanica aortica/tubo valvolato
- Pazienti con FA e stenosi mitralica moderata-severa
- Pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (triplici positivi)
- Pazienti in dialisi (sia con FA che con TEV)
- Grandi obesi (BMI >40 Kg/m²)
- Pazienti con cirrosi epatica (CTP-C)
- Altre indicazioni (Sd Budd-Chiari, trombosi portale, trombosi arti superiori, trombosi cerebrali)

Range terapeutico dell'INR per indicazione

Indicazione	Range INR
Protesi valvolare meccanica mitralica Protesi valvolare meccanica mitro-aortica Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (eventi ricorrenti in corso di TAO)	2.5-3.5 (target 3.0)
Protesi valvolare meccanica aortica/tubo valvolato Sindrome da anticorpi antifosfolipidi Pazienti in dialisi (sia con FA che con TEV) Grandi obesi (BMI >40 Kg/m ²) Pazienti con cirrosi epatica (CTP-C) Altre indicazioni (Sd Budd-Chiari, trombosi portale, trombosi arti superiori, trombosi cerebrali) Stenosi mitralica moderata-severa (con FA)	2.0-3.0 (target 2.5)

Terapia antitrombotica nel paziente con FA

- A. Qualità della TAO: range terapeutico e TTR
- B. Problematiche relative alla TAO: prescrizione e aderenza nel tempo
- C. Raccomandazioni per la TAO

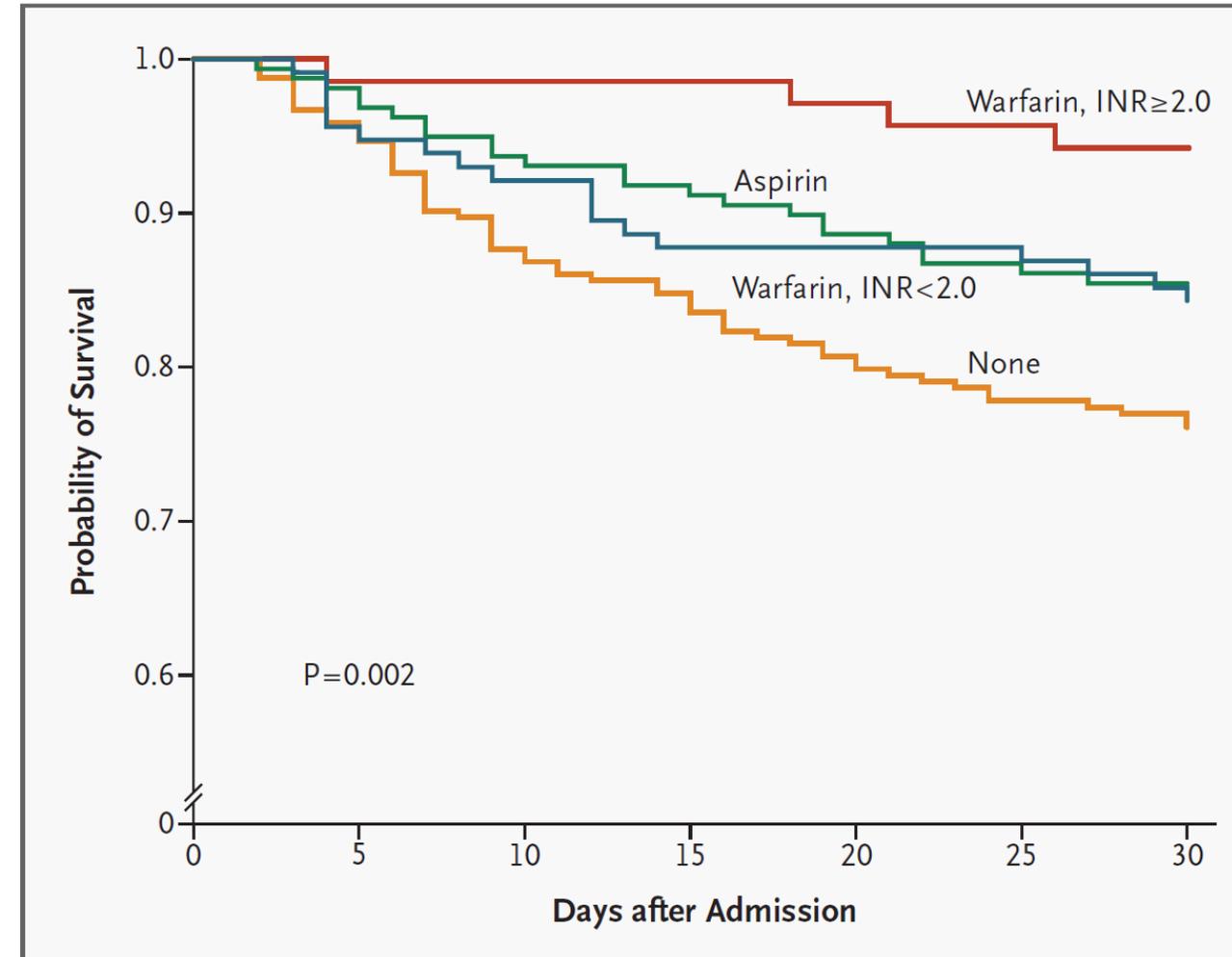
Qualità della TAO con AVK: concetti vecchi e nuovi.

Il range terapeutico

Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation

Coorte di 13,559 pazienti con FA

Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Antithrombotic medication at admission		
Neither aspirin nor warfarin	2.2 (1.3–3.8)	0.004
Aspirin	1.3 (0.7–2.3)	0.40
Warfarin, INR <2.0	1.9 (1.1–3.4)	0.03
Warfarin, INR ≥2.0†	1.0	—
Age (per decade)	1.5 (1.2–1.8)	<0.001
Female sex	1.1 (0.8–1.5)	0.54
Heart failure	1.6 (1.1–2.2)	0.009



Qualità della TAO: il Time in Therapeutic Range (TTR)

Per **TTR** si intende il **T**ime in **T**herapeuc INR **R**ange (%)

Esprime la qualità della TAO, indicando quanto tempo il paziente passa all'interno del suo range terapeutico.

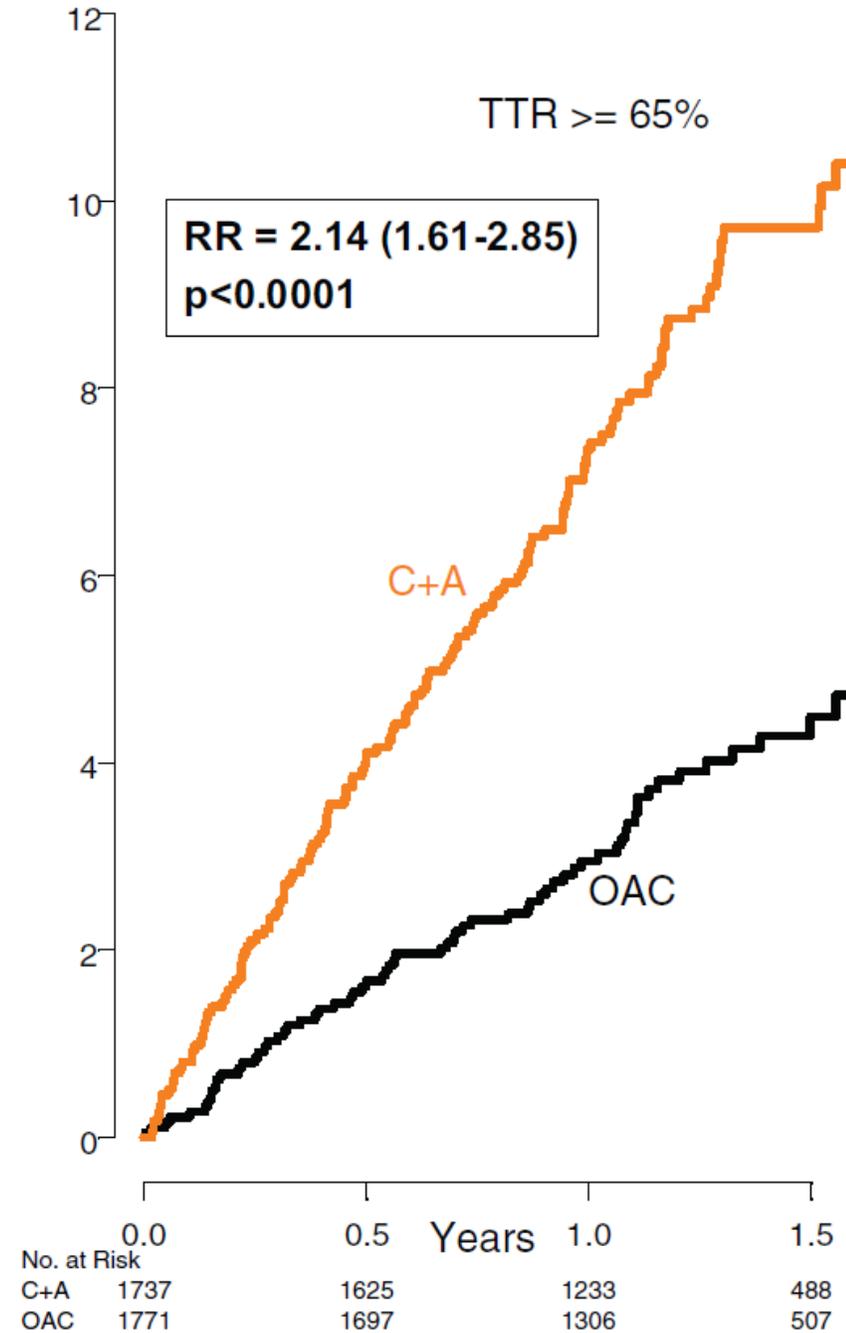
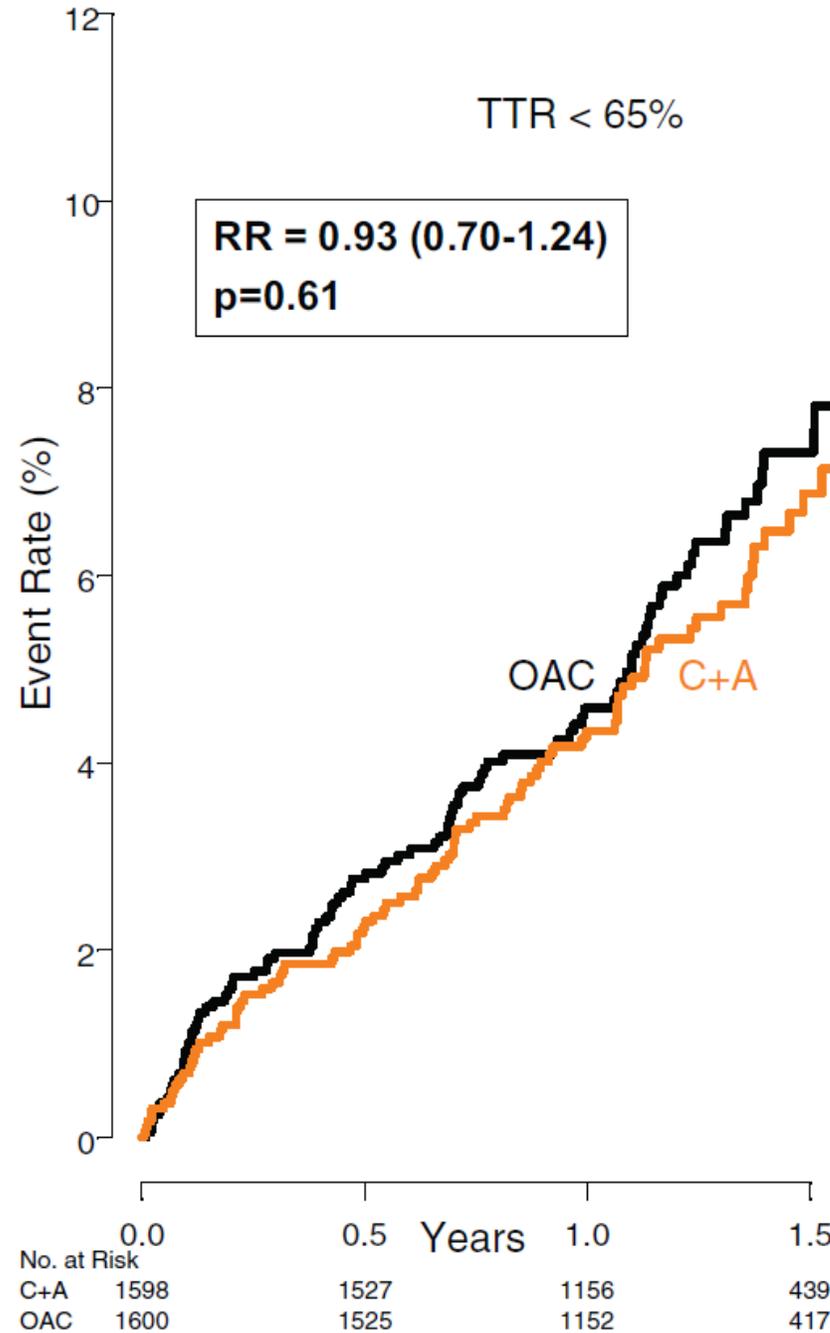
Si calcola con un piccolo programma (col metodo di Rosendaal) su un tempo di terapia stabile di almeno 6 mesi.

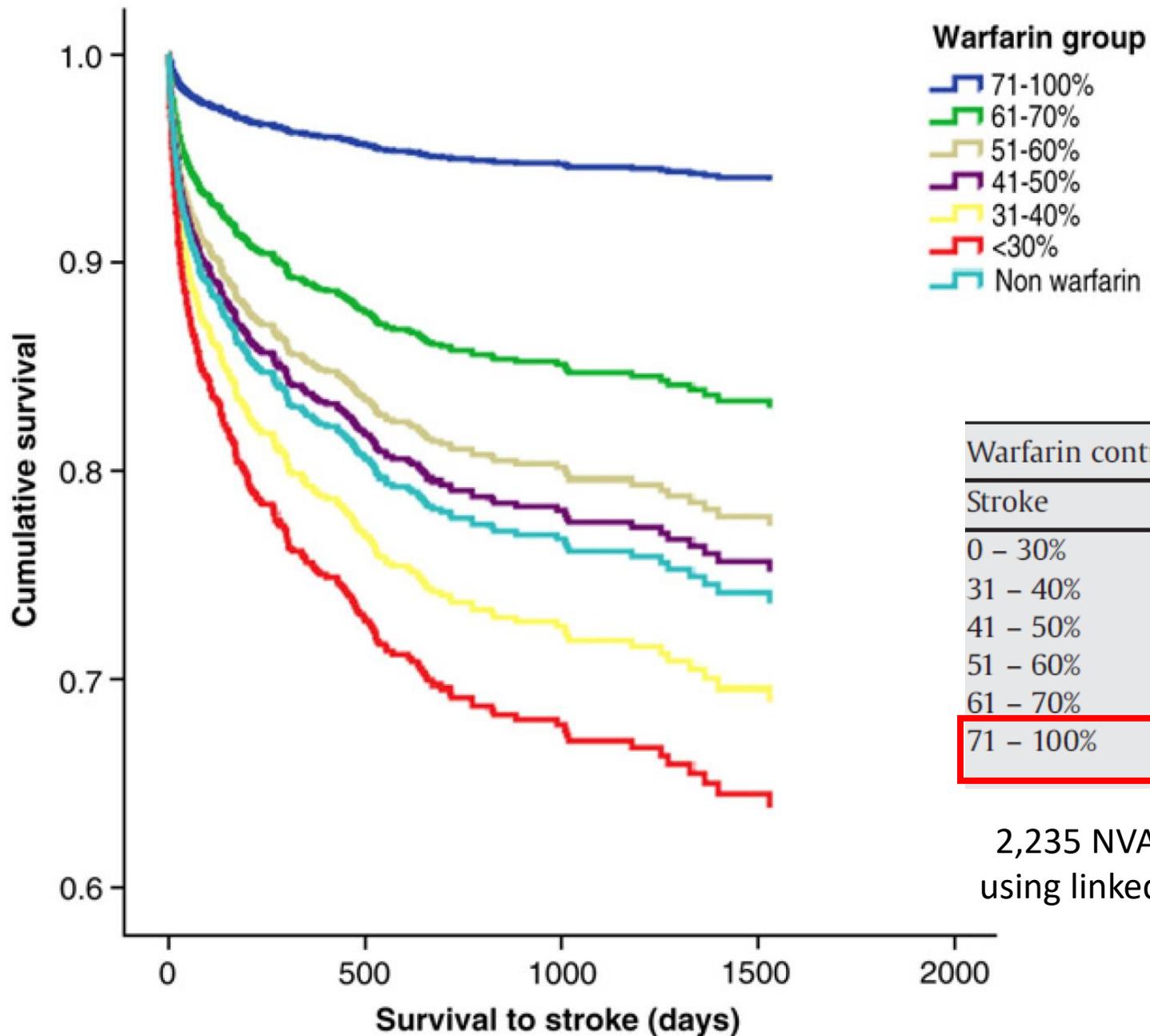
È complesso da calcolare e (forse) più preciso della percentuale di controlli in range:

$$\left[\frac{\text{n. controlli in range}}{\text{n. totale dei controlli}} \right] \times 100$$

TTR vs. doppia terapia antiplastrinica

A:Aspirina
C:Clopidogrel





Qual è il livello minimo di TTR da mantenere per ridurre il rischio di ictus ischemico?

Warfarin control	CHADS ₂ score ≥ 2		
Stroke	Exp(B)	95% CI	p
0 - 30%	1.468	(0.844-2.551)	0.174
31 - 40%	1.215	(0.767-1.926)	0.407
41 - 50%	0.933	(0.628-1.385)	0.729
51 - 60%	0.837	(0.554-1.265)	0.399
61 - 70%	0.608	(0.335-1.105)	0.103
71 - 100%	0.203	(0.050-0.820)	0.025

2,235 NVAF PATIENTS FROM A retrospective cohort design using linked inpatient, haematology and mortality data from Cardiff and the Vale of Glamorgan, UK

TTR e rischio di sanguinamento

Ischemic Event	Poor Control Group (n = 1190)	P Value (Poor vs Good)	Moderate Control Group (n = 1207)	P Value (Moderate vs Poor)	Good Control Group (n = 1190)	P Value (Good vs Moderate)
Stroke or systemic embolism	2.10	.02	1.34	.09	1.07	.48
Ischemic stroke	1.84	.06	1.06	.06	1.02	.91
Hemorrhagic stroke	0.20	.26	0.28	.64	0.06	.11
Systemic embolism	0.07	.29	0.06	.88	0.00	.31
Transient ischemic attack	0.53	.03	1.01	.10	1.20	.60
Myocardial infarction	1.38	.04	0.89	.22	0.62	.35
Death, all cause	4.20	<.01	1.84	<.01	1.69	.74
Death, stroke, or systemic embolism	5.98	<.01	3.01	<.01	2.76	.67
Death, stroke, systemic embolism, or major bleeding	9.32	<.01	4.89	<.01	4.31	.41
Major bleeding†	3.85	<.01	1.96	<.01	1.58	.38
Major or minor bleeding	43.64	<.01	41.81	.91	34.05	<.01

Good control [$>75\%$], moderate control [$60\%-75\%$], poor control [$<60\%$]) according to the percentage time with an INR of 2.0 to 3.0.

SPORTIF III e V trials

Altre variabili associate alla qualità della TAO: abitudini alimentari

- Per anni è stato sconsigliato ai pazienti che assumevano warfarin di mangiare vegetali, soprattutto verdure a foglia larga poiché ricche di vitamina K.

MA

- Tutti gli studi che dimostrano una interazione tra TAO e alimentazione sono studi di supplementazione con preparati vitaminici.
- Infatti non vi sono evidenze che la vitamina K alle concentrazioni contenute nei cibi possa influenzare sostanzialmente il valore di INR (>10%) o la stabilità della TAO.

C. Dieta Mediterranea e TTR: la nostra esperienza su 553 pazienti con FA

Follow-up medio di circa 30 mesi. Numero mediano di INR per paziente 63.0; media dei giorni tra 2 controlli 18.9 ± 7.1 . Totale: 38,730 campioni analizzati.

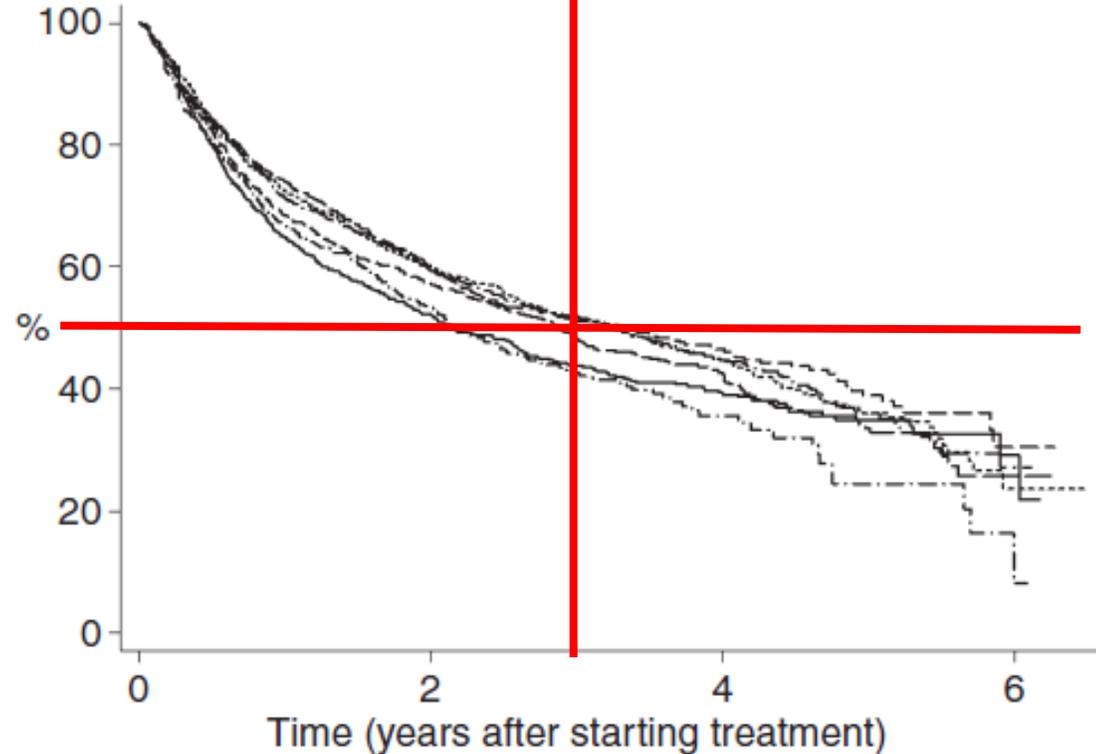
Table 2 Food frequencies and mean TTRs according to the consumption different food components of the Med-Diet

	Consumptions (%)	Mean TTR (%)		P
		Yes	No	
1. Olive oil (≥ 1 spoon/day)	90.1	65.6 ± 18.0	64.4 ± 15.9	0.618
2. Fruit (≥ 1 serving/day)	88.4	66.0 ± 18.0	62.2 ± 16.5	0.115
3. Vegetables or salad (≥ 1 serving/day)	69.3	65.5 ± 18.4	65.6 ± 16.5	0.942
4. Fruits (≥ 1 serving/day) and vegetables (≥ 1 serving/day)	67.1	65.6 ± 18.5	65.3 ± 16.4	0.875
5. Legumes (≥ 2 servings/week)	40.7	66.2 ± 17.6	65.0 ± 18.0	0.451
6. Fish (≥ 3 servings/week)	17.9	66.1 ± 18.5	65.4 ± 17.7	0.708
7. Wine (≥ 1 glass/day)	36.0	65.6 ± 17.2	65.5 ± 18.2	0.913
8. Meat (< 1 serving/day)	71.2	66.3 ± 17.9	63.7 ± 17.6	0.124
9. [White bread (< 1 /day) and rice (< 1 /week)] or whole-grain bread (> 5 /week)	38.0	66.8 ± 17.6	64.7 ± 18.0	0.181

Problematiche relative alla TAO: Aderenza nel tempo

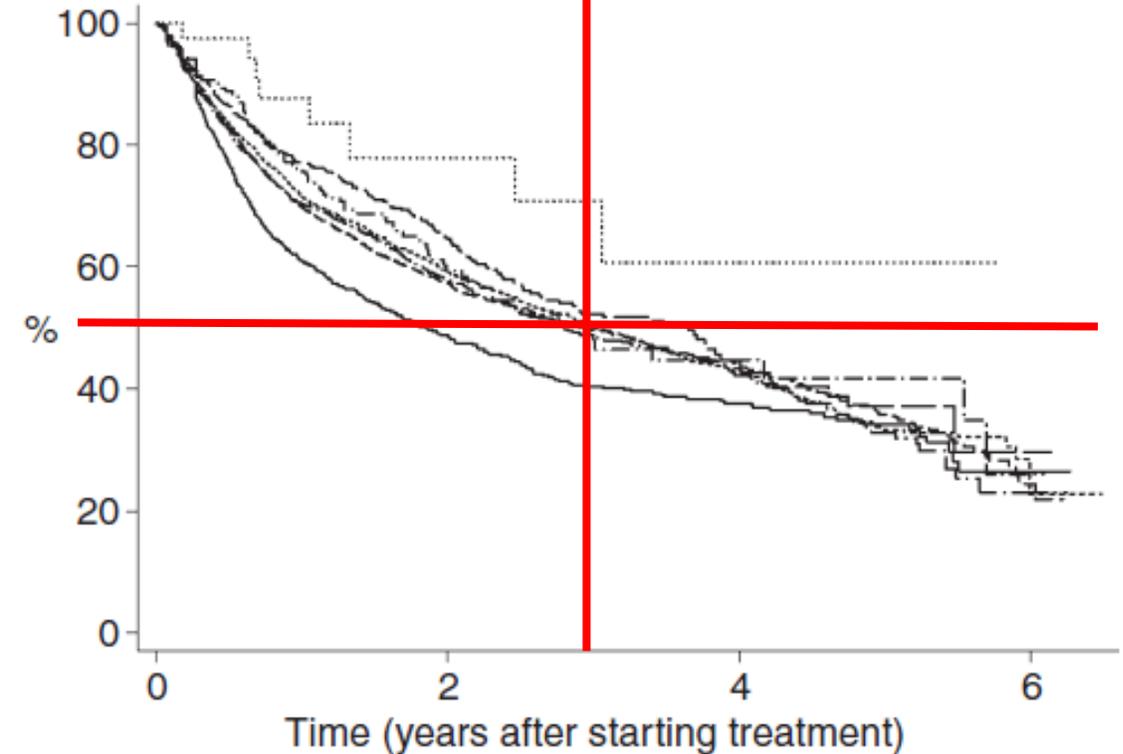
41 910 pazienti con FA permanente

Warfarin by age



— Age 40–64 - - - - - Age 65–69 ······ Age 70–74
- - - - - Age 75–79 - - - - - Age 80–84 - · - · - Age 85+

Warfarin by CHADS2 score



— CHADS2 = 0 - - - - - CHADS2 = 3 ······ CHADS2 = 6
- - - - - CHADS2 = 1 - - - - - CHADS2 = 4
····· CHADS2 = 2 - · - · - CHADS2 = 5

Problematiche relative alla TAO: effetto della durata della TAO sul TTR

124 619 patients who received oral anticoagulation from the Veterans Health Administration

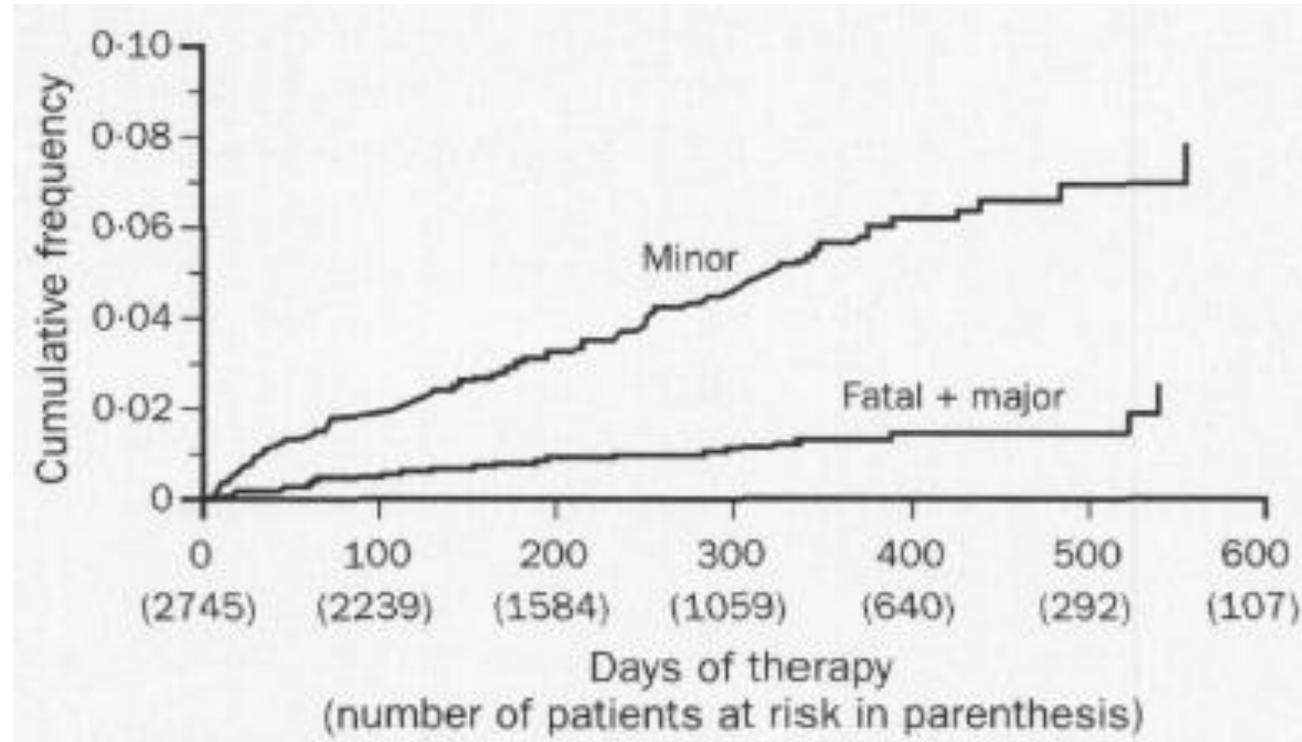
Inception Cohort (first 6 months of therapy; 39 447 patients)

Experienced Cohort (any time thereafter; 104 505 patients).

Mean TTRs were 48% for inception management

Mean TTRs were 61% for experienced management

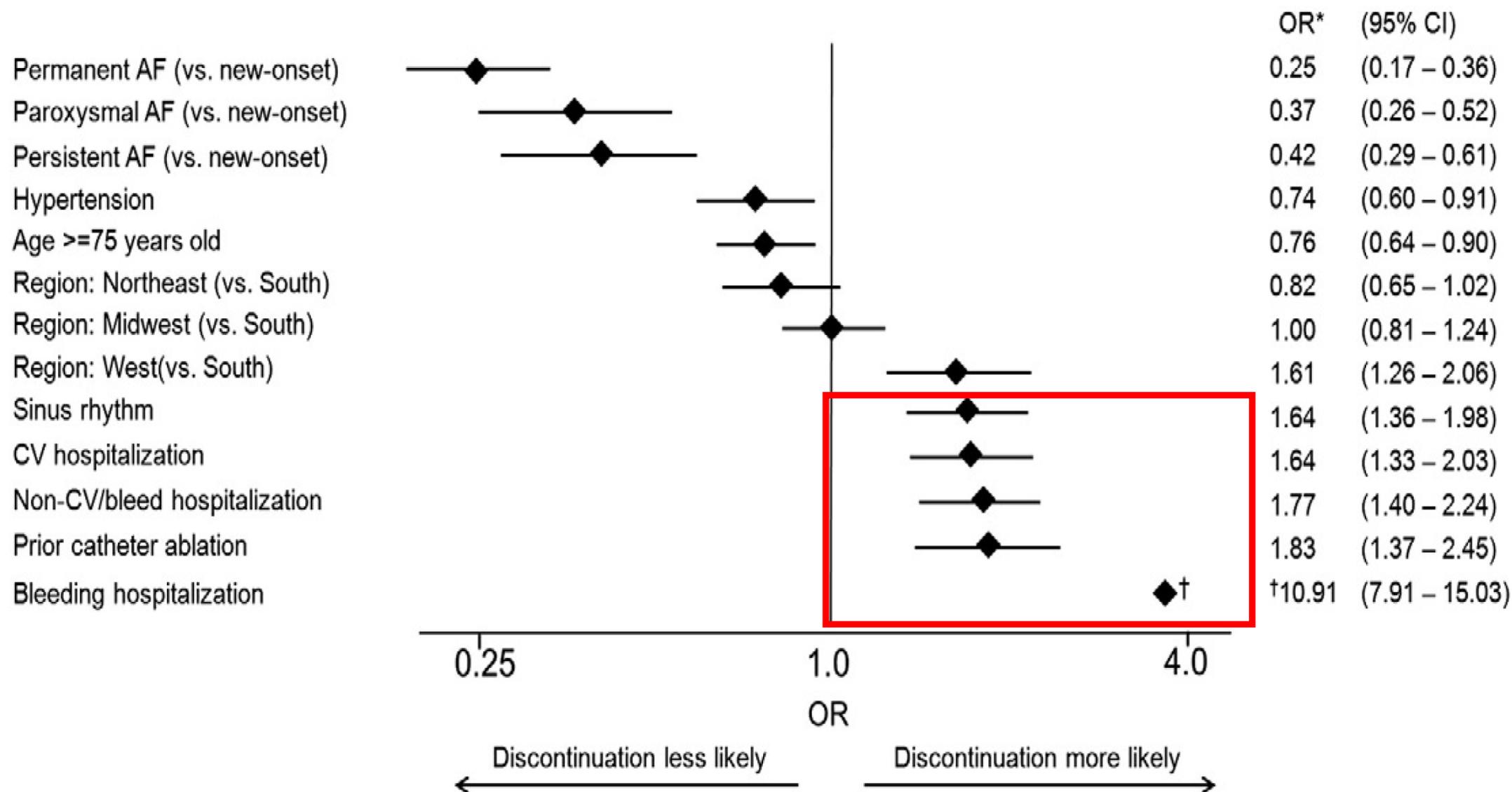
Problematiche relative alla TAO: effetto della durata della TAO sul sanguinamento



Tasso di sanguinamento maggiore nei primi 90 giorni di trattamento
(rate 11 vs 6,3 per 100 pazienti/anno; RR 1,75; $p < 0,001$)

Motivi per interruzione TAO: 6110 pazienti studio ORBIT-AF

Reason for discontinuation[†] **Overall (n = 407)**



Correzione del sovradosaggio asintomatico: valori elevati del PT-INR in assenza di manifestazioni emorragiche

PT-INR	Comportamento consigliabile
< 5	Ridurre la dose del 1° (dal 50% fino alla sospensione in relazione al rischio emorragico) e continuare con una dose ridotta del 10-20%; controllo PT-INR entro 7 gg
5 – 7.5	Sospendere TAO per 1 giorno e somministrare 1 gtt di vit. K per os (Konakion ® 1ggt=1mg): controllo PT-INR il giorno successivo o comunque non appena possibile. Continuare con una dose ridotta del 20% e controllo PT-INR entro 4-7 gg
7.5 – 10	Sospendere TAO per 1 giorno e somministrare 2 gtt di vit. K per os (Konakion ® 1ggt=1mg): controllo PT-INR il giorno successivo o comunque non appena possibile riprendendo dal 2° giorno con dose ridotta del 20%. Controllo PT-INR entro 4 gg
> 10	Sospendere TAO per 1 giorno e somministrare 3 gtt di vit. K per os (Konakion ® 1ggt=1mg): controllo PT-INR il giorno successivo o comunque non appena possibile riprendendo dal 2° giorno con dose ridotta del 20%. Controllo PT-INR entro 4 gg

Raccomandazioni per la TAO (2016 ESC)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2 or more.	I	A
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended in all female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 3 or more.	I	A
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B
Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.	I	B
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.	I	A
When patients are treated with a vitamin K antagonist, time in therapeutic range (TTR) should be kept as high as possible and closely monitored.	I	A
AF patients already on treatment with a vitamin K antagonist may be considered for NOAC treatment if TTR is not well controlled despite good adherence, or if patient preference without contra-indications to NOAC (e.g. prosthetic valve).	IIb	A

Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation

CHEST Guideline and Expert Panel Report



Gregory Y. H. Lip, MD; Amitava Banerjee, MD, DPhil; Giuseppe Boriani, MD, PhD; Chern en Chiang, MD, PhD; Ramiz Fargo, MD, FCCP; Ben Freedman, MD, PhD; Deirdre A. Lane, PhD; Christian T. Ruff, MD, MPH; Mintu Turakhia, MD; David Werring, PhD; Sheena Patel, MPH; and Lisa Moores, MD, FCCP

10. For patients with non-valvular AF, when VKAs are used, we suggest the target should be INR 2.0-3.0, with attention to individual TTR, ideally $\geq 70\%$ (Ungraded consensus-based statement).

Remark: Action required if TTR sub-optimal (ie, <65-70%) - implement additional measures (more regular INR tests; review medication adherence; address other factors known to influence INR control;