

# Gli amministratori della sanità sbagliano a chiudere i centri TAO/Trombosi e Incrementare sicurezza ed efficacia con i nuovi anticoagulanti

Gualtiero Palareti

Malattie Cardiovascolari, Università di Bologna, f.r.  
Fondazione Arianna Anticoagulazione, Bologna

## Alcuni amministratori della sanità pensano che:

- Per gli AVK bastano i MMG  
(pensano che sia facile regolare la dose con l'INR)
- I DOAC sono più facili da usare, meno emorragie, non richiedono competenze
- Il costo dei DOAC è la preoccupazione principale
- Cercano di controbilanciare questa spesa con chiusura dei centri TAO

# Visione sbagliata! Sia dal punto di vista sanitario che economico

## Quanti sono i pazienti anticoagulati

Nel 2018 in Emilia-Romagna **131146** pazienti (**2,94%** della popolazione)  
estrapolando all'Italia  $\approx$  1.500.000 cittadini  
(con parenti coinvolti)

In Emilia-Romagna i NAO:        2014 = **10%**  
  2018 = **48%**

(dati della Regione Emilia-Romagna)

## Dimensioni e costi delle complicanze in corso di terapia anticoagulante

- **Complicanze emorragiche maggiori:**  
1.25 a 3.5 per 100 anni-paziente  $\approx$  17.000-35.000 eventi/anno
- **Complicanze tromboemboliche: 2.5 per 100** anni-paziente  $\approx$  35.000 eventi/anno
- **Chirurgia/manovre invasive** sono 4 volte più frequenti negli anziani che nella popolazione più giovane.
- Si stima che il numero **di interventi crescerà del 25% entro il 2020** e che nello stesso periodo la **popolazione anziana sarà** cresciuta del 50%.

## Attività essenziali per l'efficacia e la sicurezza dei pazienti anticoagulati

- Informazione dei pazienti
- La gestione dei problemi nella vita reale dei pazienti
- La gestione ottimale delle complicanze
- Problemi di aderenza e persistenza

## Problemi della gestione quotidiana

Cosa fare in caso di:

- **Manovre invasive o chirurgia**
- **Ricovero per malattie intercorrenti**
- **Emorragie minori**
- **Emorragie maggiori**

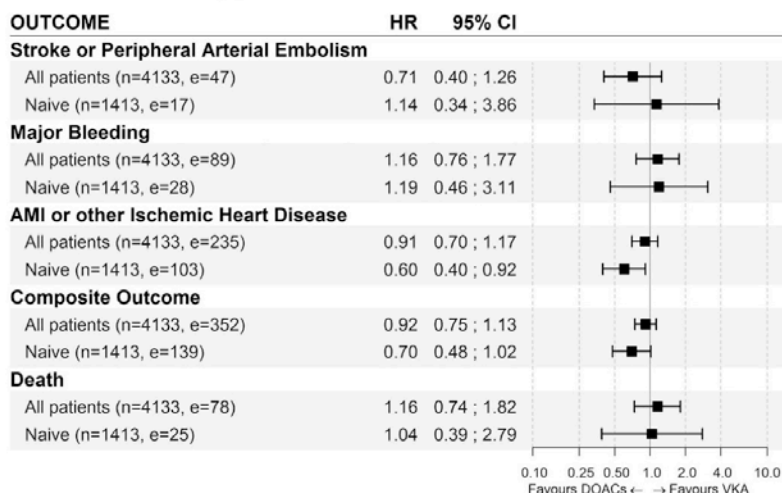
I pazienti in DOAC hanno meno bisogno di questa sorveglianza?

# Direct oral anticoagulants vs non-vitamin K antagonist in atrial fibrillation: A prospective, propensity score adjusted cohort study

Eur J Intern Med  
2019

Marco Marietta<sup>a,\*</sup>, Federico Banchelli<sup>a</sup>, Piercamillo Pavesi<sup>b</sup>, Cesare Manotti<sup>c</sup>,  
Roberto Quintavalla<sup>c</sup>, Tiziana Sinigaglia<sup>d</sup>, Giuliana Guazzaloca<sup>e</sup>, Corrado Pattacini<sup>f</sup>,  
Stefano Urbinati<sup>g</sup>, Vincenzo Livio Malavasi<sup>h</sup>, Giuseppe Boriani<sup>h</sup>, Claudio Voci<sup>i</sup>, Roberto D'Amico<sup>j</sup>,  
Nicola Magrini<sup>k</sup>

(a) Crude HR for DOACs vs VKA



In 7 Anticoagulation Clinics  
Emilia-Romagna region  
Italy

## Pazienti con Fibrillazione Atriale trattati con DOAC nel Registro-START (dati non pubblicati)

	% anni paz.
Emorragie Maggiori	4,5
Emorr. Cerebrale	0,55
Eventi trombotici	0,83

# Pazienti con Tromboembolia Venosa trattati con DOAC nel Registro START

(dati non pubblicati)

	% anni paz.
Emorragie Maggiori	1,1
CRNMB	1,7
Eventi trombotici	2,5

Area urbana di Modena:  
Complicanze tromboemboliche in pazienti anticoagulati con warfarin, seguiti da rete di centri TAO (Rete-TAO) o da MMG (dati preliminari)

Pazienti	Rete-TAO n. 9418 anni paz. 22.070	MMG n. 5508 anni paz. 12.570	RR: Rete-TAO vs MMG
	Incidenza x 100 anni paz	Incidenza x 100 anni paz	
Tutti i paz	1,25	1,9	0,67 (0,56-0,80)
Paz nuovi	1,1	2,1	0,52 (0,36-0,76)
Paz esperti	1,3	1,8	0,72 (0,59-0,89)

(De Girolamo G, Sarti L, Cecoli S, Bonora K, Ajolfi C, Bellelli F, Marietta M, Palareti G)



## The effect of management models on thromboembolic and bleeding rates in anticoagulated patients: an ecological study

Alberto Tosetto<sup>1</sup> · Sophie Testa<sup>2</sup> · Gualtiero Palareti<sup>3</sup> · Oriana Paoletti<sup>2</sup> · Ilaria Nichele<sup>1</sup> · Francesca Catalano<sup>2</sup> · Rossella Morandini<sup>2</sup> · Maria Di Paolo<sup>1</sup> · Maurizio Tala<sup>2</sup> · Pilar Esteban<sup>2</sup> · Francesco Cora<sup>4</sup> · Salvatore Mannino<sup>5</sup> · Anna Maroni<sup>6</sup> · Maria Sessa<sup>7</sup> · Giancarlo Castaman<sup>8</sup>

### Thrombotic complications

	Cremona			Vicenza			Incidence rate ratio (95% CI)
	N	Person/years	Incidence rate	N	Person/years	Incidence rate	
VKA, total	13	3555	0.36	41	4606	0.89	0.41 (0.20–0.78)

## Commenti

- Una gestione dell'anticoagulazione da parte di Centri riduce di circa il 40% il rischio di complicanze trombotiche
  - > informazione?
  - effetto dei contatti ripetuti?
  - > aderenza alla terapia?
  - > paura delle emorragie?
  - gestione migliore delle manovre?



## Aumento del costo annuo per paziente con 1 evento

(da Amin et al., J Thromb Thrombolysis 2014)

complicanza	Costo (\$)
Ictus ischemico	39,511
Ictus emorragico	51,659
Embolia sistemica	19,756
Emorragia maggiore	34,617
Emorragia non-maggiore C.R.	522
Emorragia minore	97
TVP/EP	19,532

Costi secondo il sistema Americano calcolati nel 2010

**È necessario definire una rete di servizi per i pazienti in**  
**- terapia anticoagulante**  
**- o con problemi di trombosi**  
**- o di emorragie**



## I punti cruciali della «buona» terapia con DOAC

- Spiegare motivo/necessità della terapia
- Spiegare la durata di effetto del farmaco
- Fare i test ematici iniziali
- Prescrivere il dosaggio giusto (età, funzione renale, farmaci associati, ecc)
- Programmare i controlli (chi fa i controlli e cosa fa)
- Dare un punto di riferimento «accessibile e informato» in caso di problemi (non necessariamente: il prescrittore iniziale) e chi fa i controlli periodici

## Informazione dei pazienti

## Antithrombotic patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: results of a conjoint analysis

(Lane et al. Clin Cardiol 2018)

- Una survey internazionale su: conoscenza del problema dell'ictus

- 937 pazienti,

Conoscenza:

- 19.5%, buona
- 27.9%, moderata
- 29.8%, bassa;
- 22.8%, nessuna.

**Le dosi diverse:  
prescrizioni talvolta non  
corrette**

Dosaggi raccomandati dei DOAC  
Nella FA

DOAC	Dose usuale	Quando la dose ridotta
Pradaxa (dabigatran)	<u>150 mg x 2</u>	110 mg x 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• considerare se ra 75 e 80</li> <li>• sempre <math>\geq</math> 80 anni</li> </ul>
Xarelto (rivaroxaban)	<u>20 mg x 1</u>	15 mg x 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• se ClCr = 15-49 ml/min</li> </ul>
Eliquis (apixaban)	<u>5 mg x 2</u>	2,5 mg x 2 se due di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• eta <math>\geq</math>80 anni</li> <li>• peso <math>\leq</math> 60 kg</li> <li>• creatinina <math>\geq</math> 1,5 mg/dl</li> </ul>
Lixiana (edoxaban)	<u>60 mg x 1</u>	30 mg x 1 se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCL= 15 - 50 ml/min)</li> <li>• peso corporeo <math>\leq</math> 60 kg</li> <li>• uso di inibitori della glicoproteina P (ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo)</li> </ul>

## Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction



JACC 2017

Xiaoxi Yao, PhD,<sup>1,2</sup> Nilay D. Shah, PhD,<sup>1,2,3</sup> Lindsey R. Sangaralingham, MPH,<sup>4</sup> Bernard J. Gersh, MB, ChB, DPhD,<sup>4</sup> Peter A. Noseworthy, MD<sup>1,4</sup>

**14,865 pazienti con FA** che iniziavano un DOAC è stata esaminata la funzione renale (da un database amministrativo USA)

### Funzione renale:

#### A) Ridotta in 1473:

**ERRORE nel 43.0%**, con dose normale (sovradosaggio), associata a > rischio di emorragia maggiore HR: 2.19 (95% 1.07-4.46); non variazione rischio di ictus.

#### B) Normale nei rimanenti:

**ERRORE nel 13.3%**, con dose ridotta (sottodosaggio), associata a > rischio di ictus HR: 4.87; (95% 1.30 -18.26)

**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency



## Apixaban Levels in Octogenarian Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation

Ran Nissan<sup>1,2,3</sup> · Galia Spectre<sup>4,5</sup> · Avital Hershkovitz<sup>2,6</sup> · Hefziba Green<sup>1,6</sup> · Shai Shimony<sup>1</sup> · Lisa Cooper<sup>1</sup> · Sigal Nakav<sup>5</sup> · Tzippy Shochat<sup>6,8</sup> · Alon Grossman<sup>1,6</sup> · Shmuel Fuchs<sup>7,8</sup>

- I livelli di apixaban sono molto influenzati dall'età > 80 anni.
- I livelli del farmaco dovrebbero essere misurati e prospetticamente valutati per il rischio clinico in questa popolazione ad alto rischio.

# Il follow-up

Dopo 1 mese dall'inizio

Dopo 6 mesi

Annuale (se non problemi clinici)



## European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel<sup>1\*</sup>, Peter Verhamme<sup>1</sup>, Marco Alings<sup>2</sup>, Matthias Antz<sup>3</sup>, Werner Hacke<sup>4</sup>, Jonas Oldgren<sup>5</sup>, Peter Sinnaeve<sup>1</sup>, A. John Camm<sup>4</sup>, and Paulus Kirchhof<sup>7,8</sup>

## Recommended follow-up

(see EHRA at [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu) for information & practical advice )

**Check each visit:**

1. Compliance (pt. should bring remaining meds)?
2. Thrombo-embolic events?
3. Bleeding events?
4. Other side effects?
5. Co-medications and over-the-counter drugs.

**Blood sampling:**

- monitoring of anticoagulation level is not required!
- yearly: Hb, renal and liver function
- if CrCl 30-60 ml/min, >75y, or fragile:  
6-monthly renal function
- if CrCl 15-30 ml/min:  
3-monthly renal function
- if intercurring condition that may have impact:  
renal and/or liver function

# Perché fare un controllo precoce (a 1 mese)

## Safety profile of non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) from a patient perspective: a web-based cohort event monitoring study

Expert Opinion on Drug Safety  
2019

Leàn Rolfes, Corine Ekhart, Judith Hendriks, Petra van der Horst & Eugène van Puijenbroek

Uno studio prospettico, osservazionale, olandese, con questionario ripetuto su reazioni avverse al farmaco

Il 38% di 1748 pazienti ha segnalato almeno 1 reazione avversa, > nella 1° settimana di terapia, solitamente senza conseguenze

Il 9% di questi pazienti ha abbandonato la terapia

# Aderenza e costanza nella terapia

Alto livello di aderenza (media 94%) in 7 Centri dell'Emilia Romagna  
(Marietta et al. EJIM 2019)

Ma cosa succede per chi non è seguito dai Centri?

**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

# Primary Nonadherence to Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Data from a Population-Based Cohort

J Manag Care Spec Pharm.  
2018;24(5):440-48

Clara L. Rodriguez-Bernal, PhD; Salvador Peiró, PhD; Isabel Hurtado, PhD;  
Anibal García-Sempere, MSc; and Gabriel Sanfélix-Gimeno, PhD

Non-aderenza primaria: non ottenere il farmaco dopo la prescrizione di un nuovo farmaco

Retrospettivo; Regione di Valencia (Spagna)

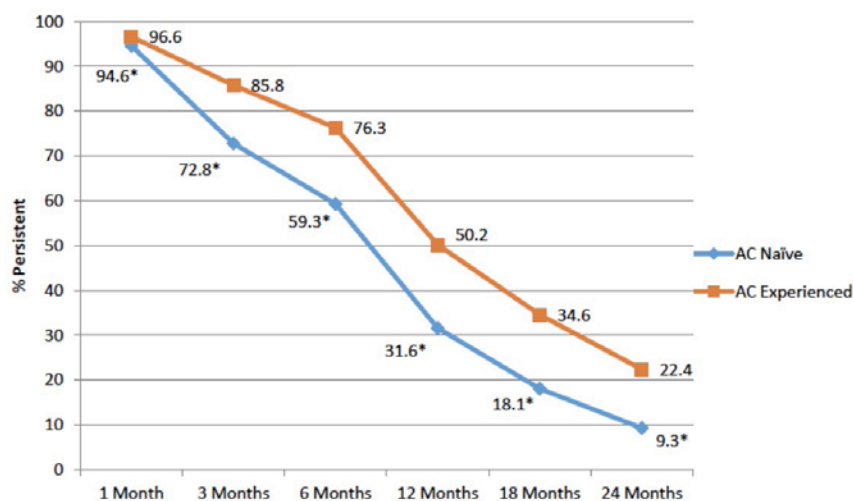
Non-aderenza: differenza tra data di prescrizione e reale fornitura del farmaco

Non aderenza: VKA 4.29% vs. DOAC 10.81%; P < 0.001

## Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in Adults with Atrial Fibrillation

Manzoor et al. University of Illinois at Chicago, College of Pharmacy, Chicago, Illinois;  
Pharmacotherapy 2017

Figure 1: Persistence with Initial DOAC Treatment, Overall (All DOACs)



**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

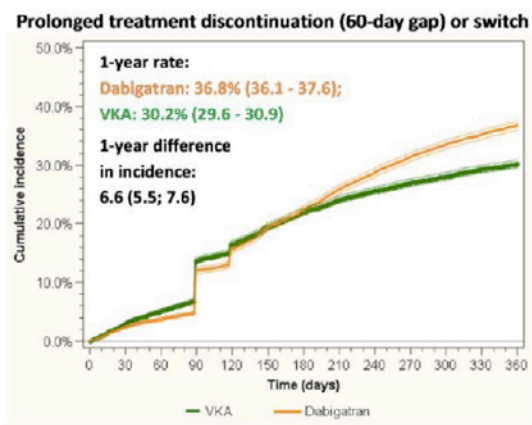
Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency



## Comparison of treatment persistence with dabigatran or rivaroxaban versus VKA oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: a competing risk analysis in the French nationwide healthcare databases

Maura et al., French National Health Insurance Pharmacotherapy 2017



Abbandono della terapia ad 1 anno dalla prescrizione:  
 dabigatran vs VKA: 36.8% vs 30.2%;  
 rivaroxaban vs VKA: 33.4% vs 30.4%

## Punti negativi della nostra situazione

- C'è tempo per un'informazione adeguata dei pazienti?
- Confusione tra chi fa piano terapeutico e chi «dovrebbe» fare il FU
- Chi gestisce il paz per manovre invasive/chirurgia?
- A chi il paz può rivolgersi se problemi?
- Uso degli antidoti (a chi? dopo dosaggio specifico? costo molto alto)
- Necessario un personale «esperto» sull'insieme di questi problemi