

# LA GESTIONE DEL PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE IN UN CENTRO EMOSTASI E TROMBOSI

SOPHIE TESTA  
*CENTRO EMOSTASI E TROMBOSI  
LABORATORIO ANALISI CHIMICO-CLINICHE E MICROBIOLOGICHE  
Istituti Ospitalieri di Cremona*

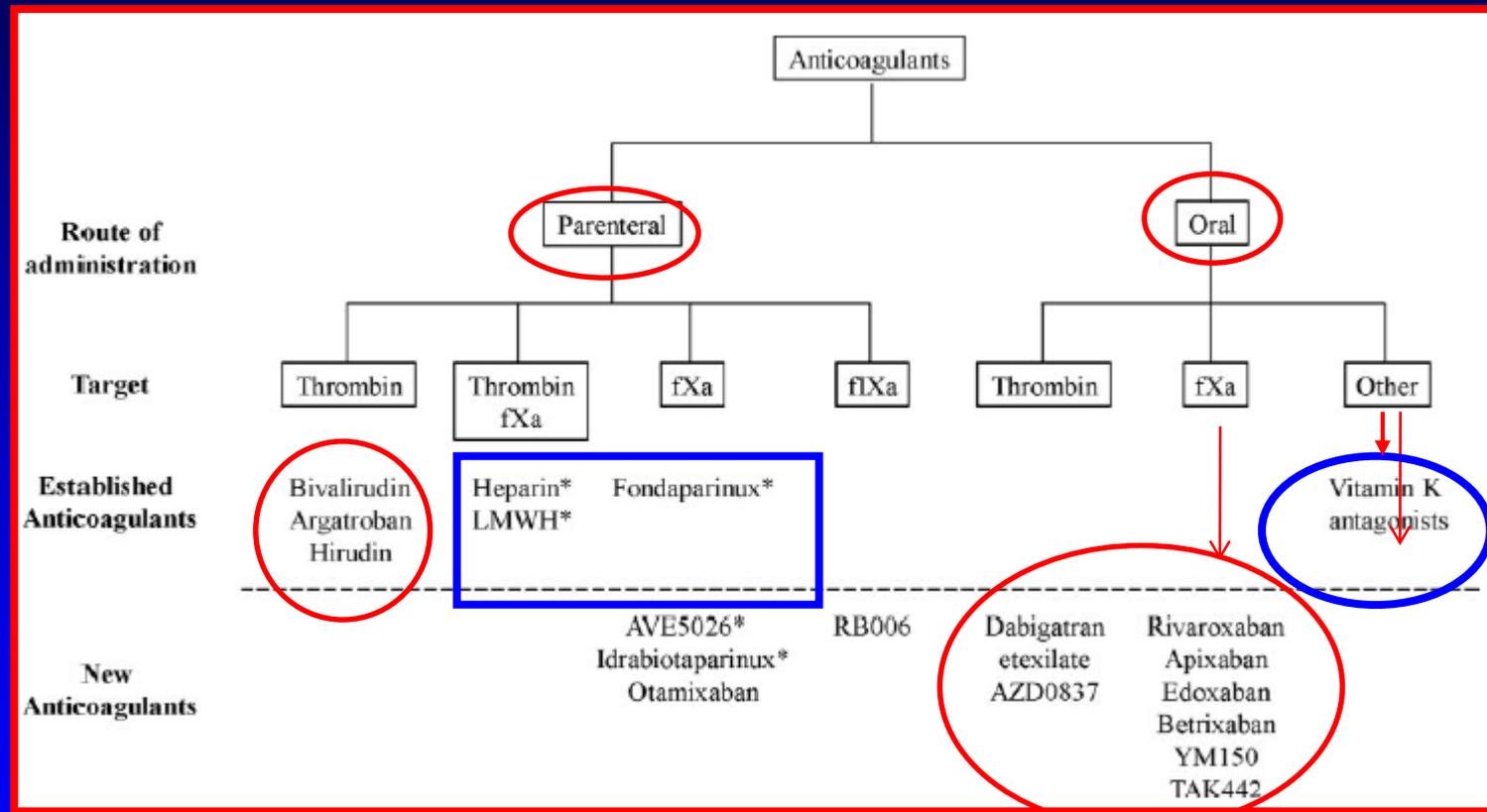
# CENTRI EMOSTASI E TROMBOSI

- I Centri Emostasi e Trombosi sono strutture sanitarie specialistiche ospedaliere che gestiscono a vari livelli di integrazione con il territorio, pazienti affetti da Malattie tromboemboliche, pazienti affetti da Malattie emorragiche e pazienti in terapia antitrombotica.
- I CET operano in modo multidisciplinare con lo scopo di ridurre l'incidenza e l'impatto sociale e economico delle malattie emorragiche e tromboemboliche nella popolazione generale e nella popolazione ospedalizzata.

# LE ATTIVITA' DI UN CENTRO EMOSTASI E TROMBOSI IN RISPOSTA ALLE ESIGENZE SANITARIE DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE

- Prevenzione
- Diagnosi
- Terapia : fase acuta intra-ospedaliera e la fase cronica ambulatoriale
- **Gestione** dei trattamenti antitrombotici nelle diverse condizioni cliniche
- **Gestione** dei pazienti da sottoporre a chirurgia e manovre invasive
- **Gestione** delle complicanze emorragiche e tromboemboliche

# ANTICOAGULANTS



**Table. Major Advances in the Treatment of Venous Thromboembolism**

1960s	<p>Barritt and Jordan demonstrate that anticoagulant therapy reduces death and recurrent venous thromboembolism in patients with pulmonary embolism</p> <p>The Mobin-Uddin umbrella is introduced</p>
1970s	<p>Recurrent venous thromboembolism is found to occur more often in patients who have subtherapeutic activated partial thromboplastin times within the first 24 hours of treatment</p> <p>The Kimray-Greenfield filter is introduced</p> <p>Low-molecular-weight heparin is discovered</p>
1980s	<p>Lower-intensity oral anticoagulation is shown to be as effective as but safer than high-intensity regimens</p> <p>The international normalized ratio is introduced for oral anticoagulant monitoring</p>
1990s	<p>4 to 5 days of initial heparin therapy is found to be as effective as 10 days</p> <p>The combination of initial heparin therapy and oral anticoagulation is demonstrated to be more effective than oral anticoagulation alone in deep venous thrombosis</p> <p>Low-molecular-weight heparin is found to be as effective as intravenous unfractionated heparin in deep venous thrombosis and pulmonary embolism</p> <p>Outpatient treatment with low-molecular-weight heparin is shown to be safe and effective</p> <p>It is recognized that patients with idiopathic venous thromboembolism are at higher risk for recurrence than those with thrombosis secondary to transient risk factors</p> <p>A randomized trial demonstrates that inferior vena caval filters increase the long-term risk for recurrent venous thrombosis and do not reduce long-term mortality rates in patients who receive 3 months of anticoagulant therapy</p>
2000	<p>Designer anticoagulants are compared with established anticoagulants</p>

LAB

aPTT

PT INR

FXa

FXa,  
dTT etc

DRUGS

UH

LMWH

AVK

LMWH,  
pentasaccarid  
e

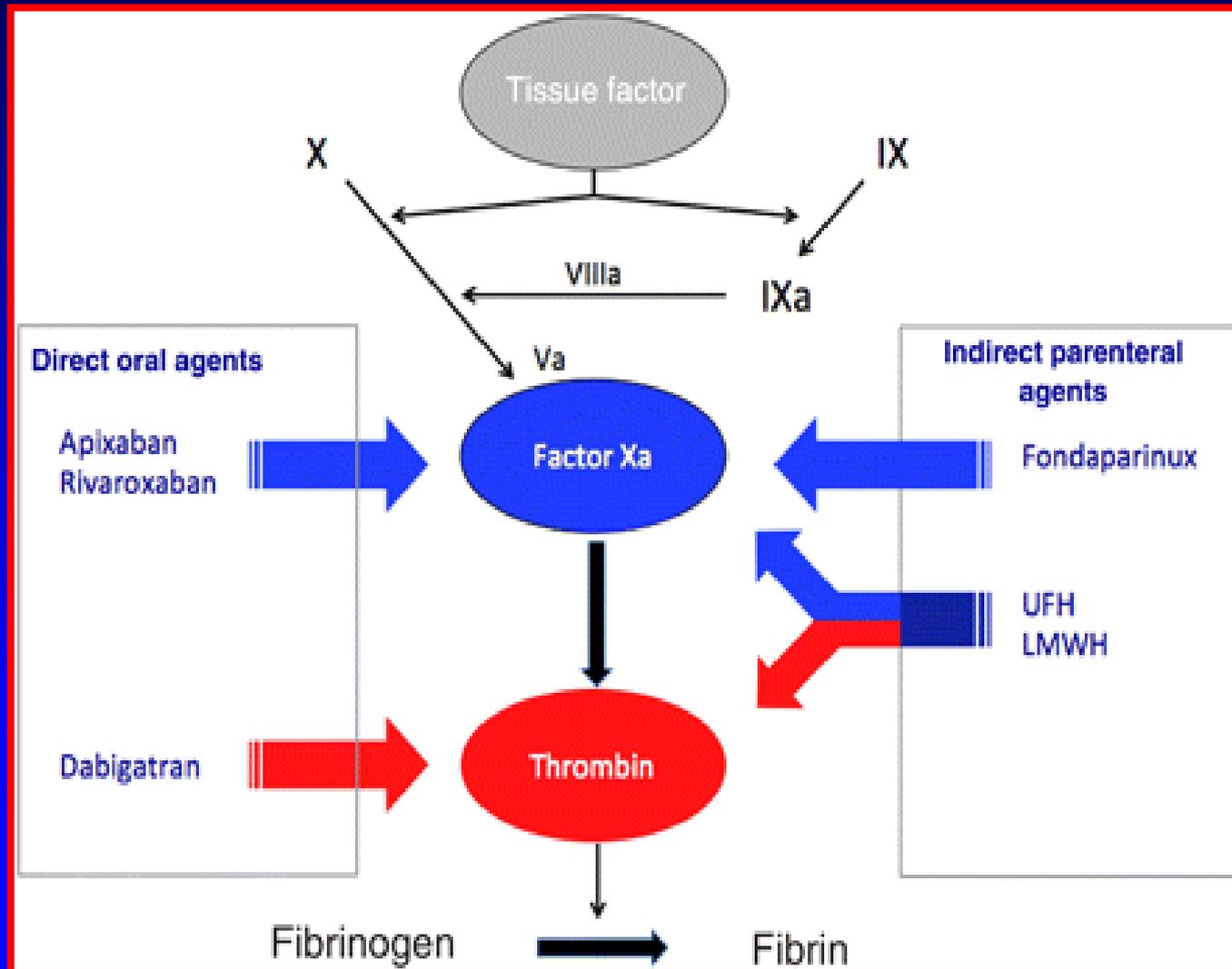
DOAC

**LE PRINCIPALI INDICAZIONI  
CLINICHE AL TRATTAMENTO  
CON FARMACI  
ANTICOAGULANTI**

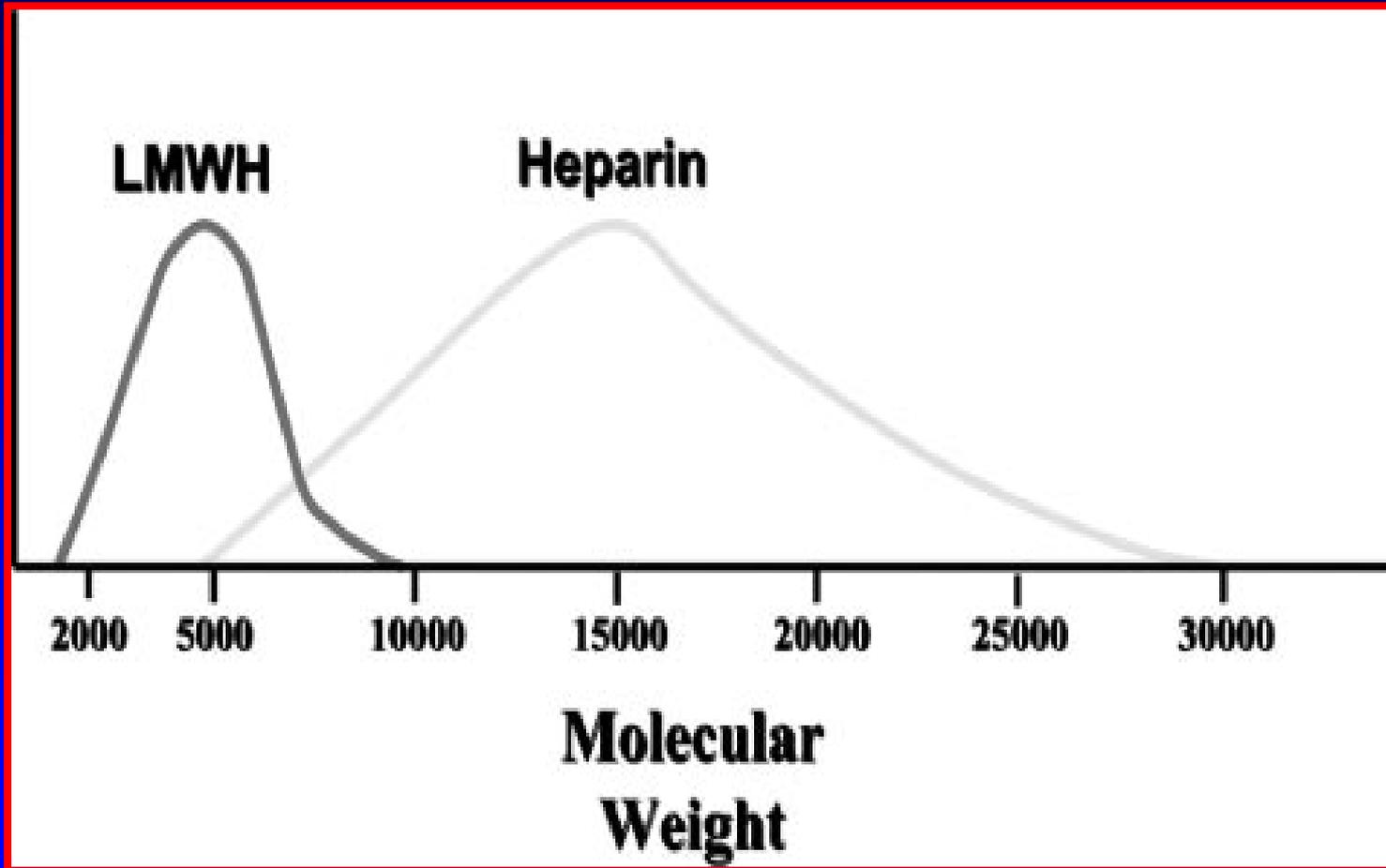
<b>PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AVK</li> <li>- DOAC in chir. ortopedica elettiva</li> <li>- LMWH (UH)</li> </ul>
<b>TRATTAMENTO TROMBOSI VENOSA PROFONDA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AVK</li> <li>- DOAC sec. Piano terapeutico</li> <li>- LMWH (UH)</li> </ul>
<b>TRATTAMENTO EMBOLIA POLMONARE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AVK</li> <li>- DOAC sec. Piano terapeutico</li> <li>- LMWH (UH)</li> </ul>
<b>FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AVK</li> <li>- DOAC sec P.T. specifico</li> </ul>
<b>MIOCARDIOPATIA DILATATIVA</b>	AVK
<b>VALVULOPATIE</b>	AVK
<b>FIBRILLAZIONE ATRIALE VALVOLARE</b>	
<b>PROTESI VALVOLARI CARDIACHE (BIOL E MECC)</b>	AVK
<b>PREV. SECONDARIA IMA</b>	AVK

# I PRINCIPALI FARMACI ANTICOAGULANTI

# EPARINE E FONDAPARINUX



# UFH-LMWH MOLECULAR DISTRIBUTION



Hirsh J et al, Chest 2008

From: Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest. 2012;141(2\_suppl):e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291

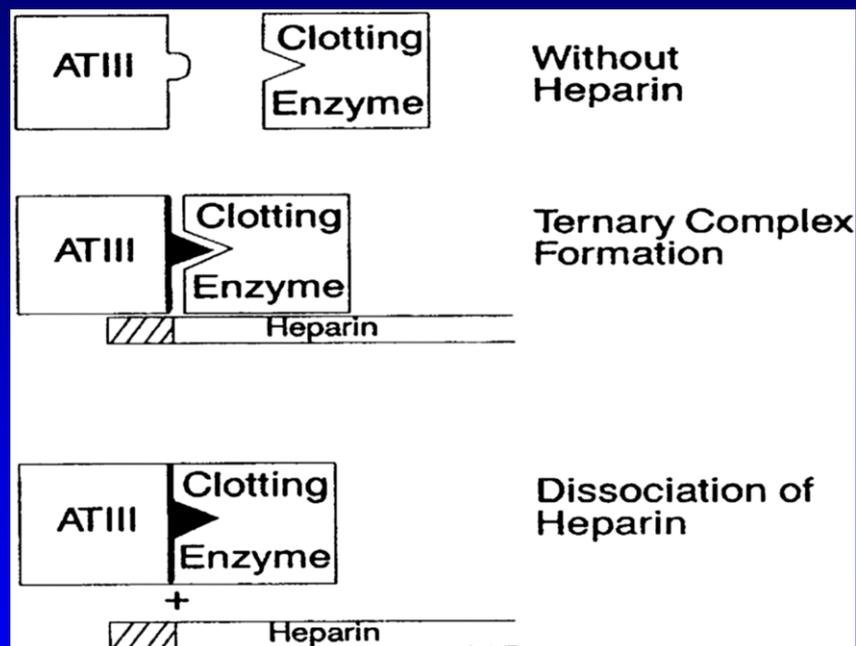


Figure Legend:

Inactivation of clotting enzymes by heparin. Top, ATIII is a slow inhibitor without heparin. Middle, Heparin binds to ATIII through a high-affinity pentasaccharide and induces a conformational change in ATIII, thereby converting ATIII from a slow inhibitor to a very rapid inhibitor. Bottom, ATIII binds covalently to the clotting enzyme, and the heparin dissociates from the complex and can be reused. AT = antithrombin. (Reprinted with permission from Hirsh et al.<sup>7</sup>)

# IL DOSAGGIO DELL' EPARINA NON FRAZIONATA

## COAGULATIVI

Misurano il tempo necessario per ottenere la coagulazione di un campione di plasma citratato dopo aggiunta di opportuno reattivo.

aPTT

## CROMOGENICI

Valutano la concentrazione eparinica attraverso la capacità di inibire il fattore Xa (o il fattore IIa).

Anti-Xa  
(Anti-IIa)

# EPARINA NON FRAZIONATA: MONITORAGGIO DI LABORATORIO

- L'aPTT ratio rappresenta il test piu' diffuso per il monitoraggio della terapia eparinica.
- Range terapeutico ottimale = 1.5-2.5 v.n., corrispondenti a livelli di attività anti-Xa = 0.3-0.7 U/ml.

## PROBLEMI DI LABORATORIO

- Modalita' del prelievo
- Diversa sensibilita' dei reagenti in uso all'eparina
- Valore di aPTT del plasma normale di riferimento.

# LMWH MONITORING

1. Anti-FXa is the recommended test
  2. Anti-FXa with chromogenic assay , measured at 4h after dosing (peak levels)
- Therapeutic range
    - Twice daily : 0.5-1.1 IU anti Xa/ml \*
    - Once-daily: 0.8-1.6 IU anti Xa/ml \*
  - Prophylaxis range
    - 0.2-0.4 UI anti-Xa /ml

Laposata M, Arch Pathol Lab Med 1998; Samama M, Clin Lab Med 1995 in

# TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

VAO

Vecchi Anticoagulanti Orali



AVK

Farmaci Anti Vitamina K

Warfarin = Coumadin®

Acenocumarolo = Sintrom®

NOA

Nuovi Anticoagulanti Orali



DOA

Anticoagulanti Orali ad azione Diretta

Dabigatran = Pradaxa®

Rivaroxaban = Xarelto®

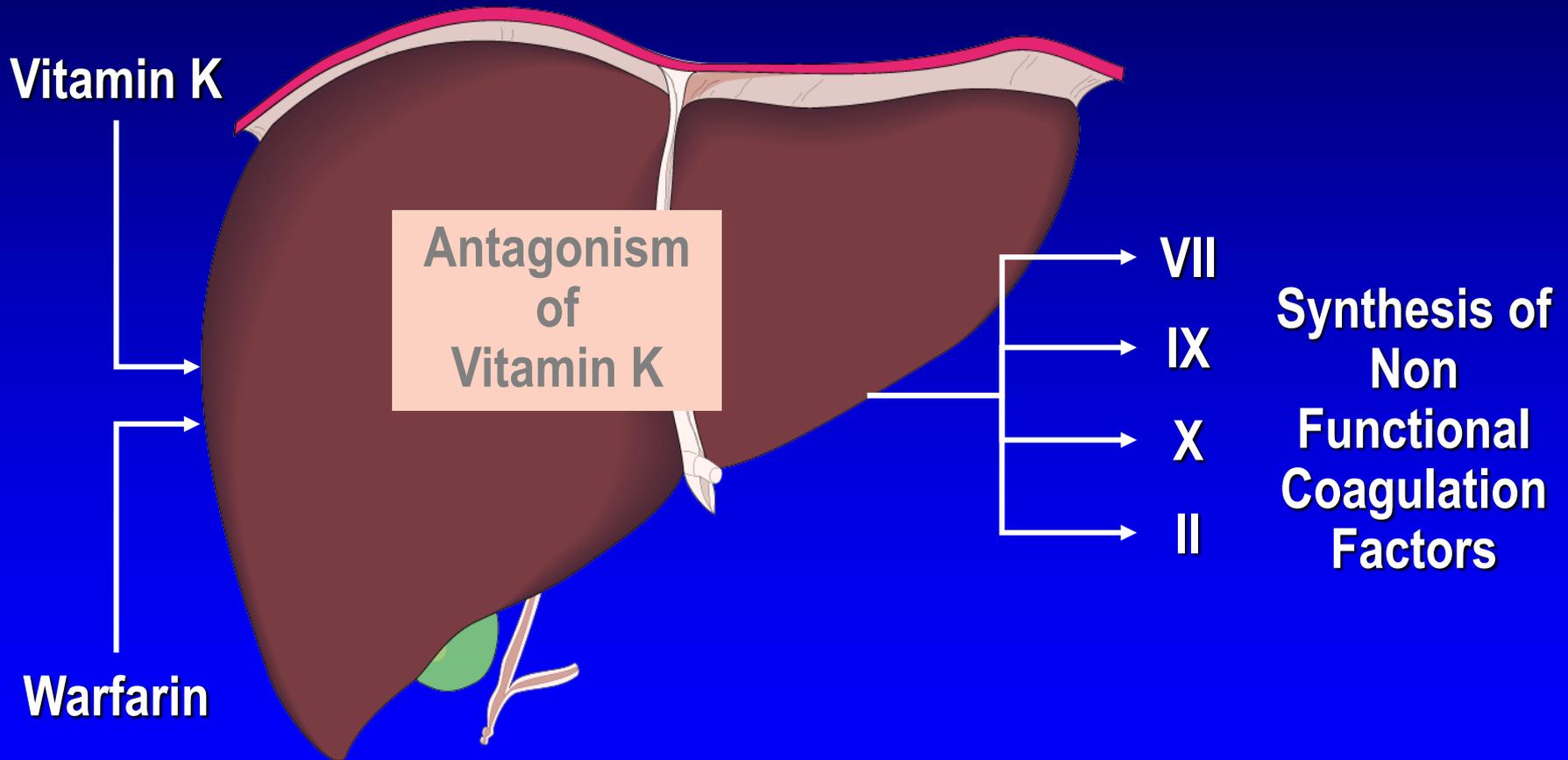
Apixaban = Eliquis®

Edoxaban = Lixiana®

# AVK: FARMACI DISPONIBILI

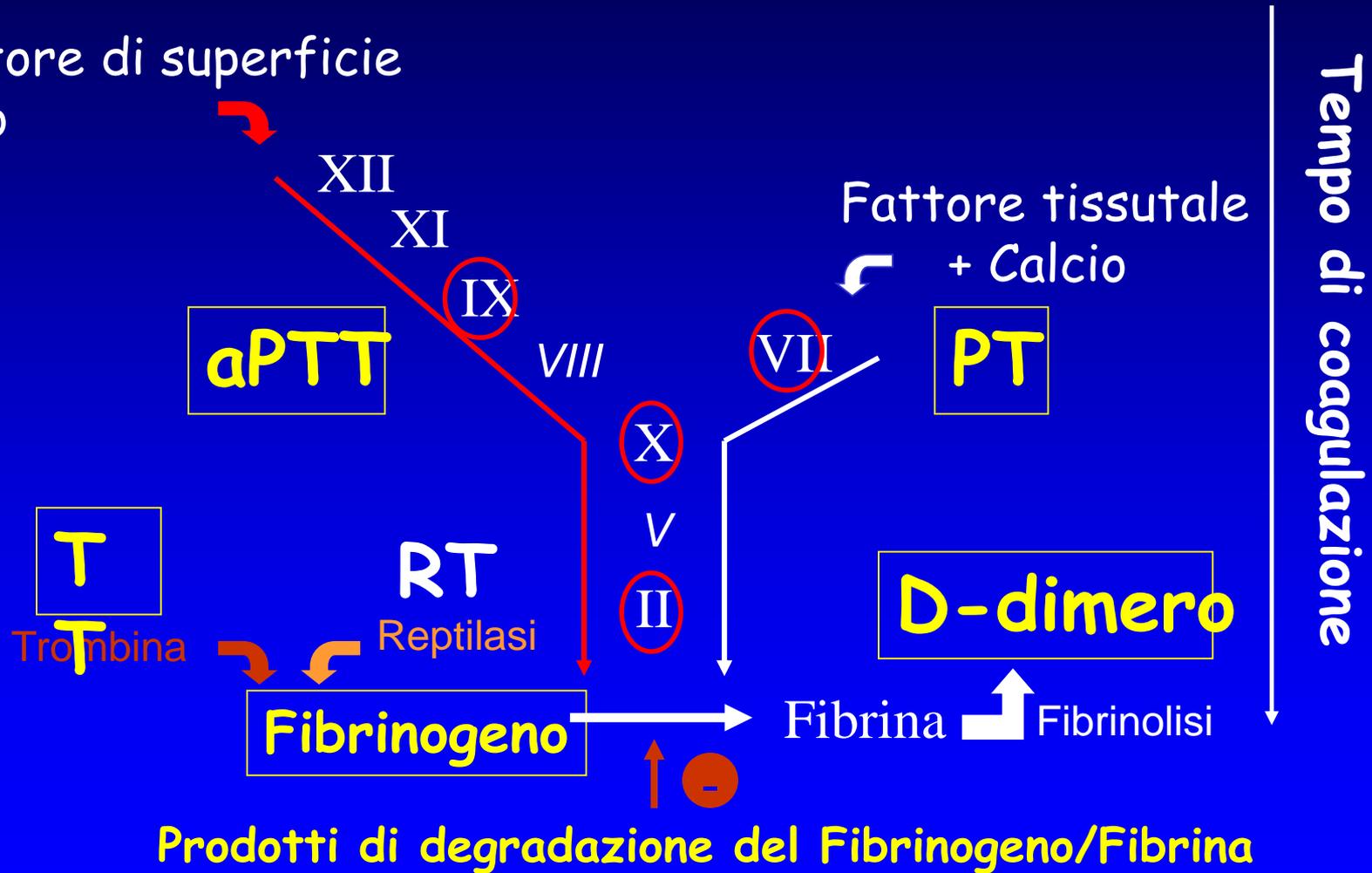
- Warfarin (half-life: 32 - 46h)= COUMADIN 5mg
- Acenocumarol (half-life: 12 ore)= SINTROM 4mg, 1mg

# AVK: MECCANISMO D'AZIONE



# I TEST DI SCREENING DELLA COAGULAZIONE

Attivatore di superficie  
+ Calcio



# PT INR

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{PT del paziente in Secondi}}{\text{PT medio normale in Secondi}} \right)^{\text{ISI}}$$

INR = International Normalized Ratio

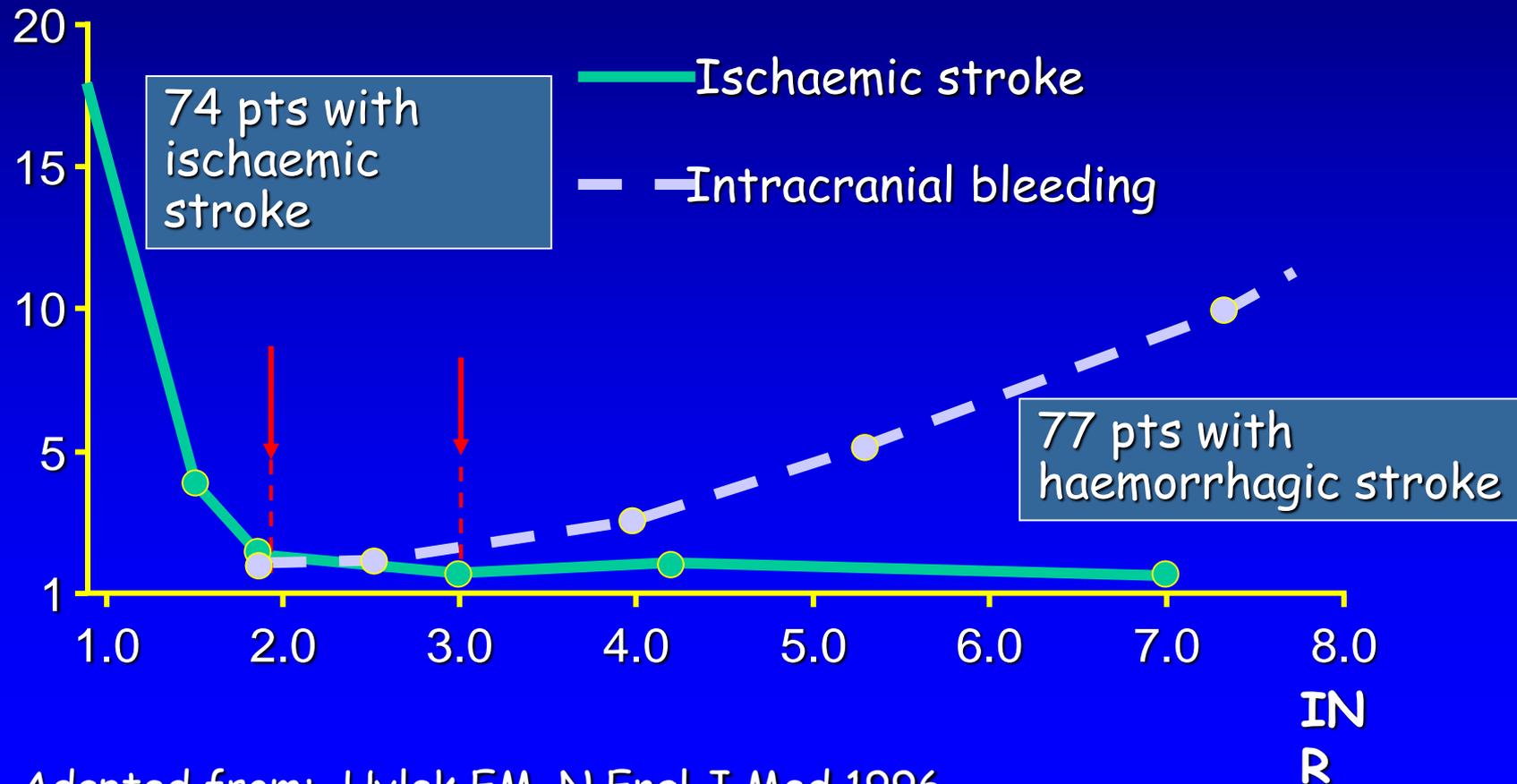
ISI = International Sensitivity Index

# AVK e PT INR

Quando è utile conoscere i livelli di anticoagulazione?

- Monitoraggio terapeutico
- In preparazione ad interventi chirurgici manovre invasive
- Nelle condizioni di emergenza ( complicanze e chirurgia)

# SCOPO DEL MONITORAGGIO DI LABORATORIO DELLA TERAPIA AVK.... TRA SCILLA E CARIDDI....

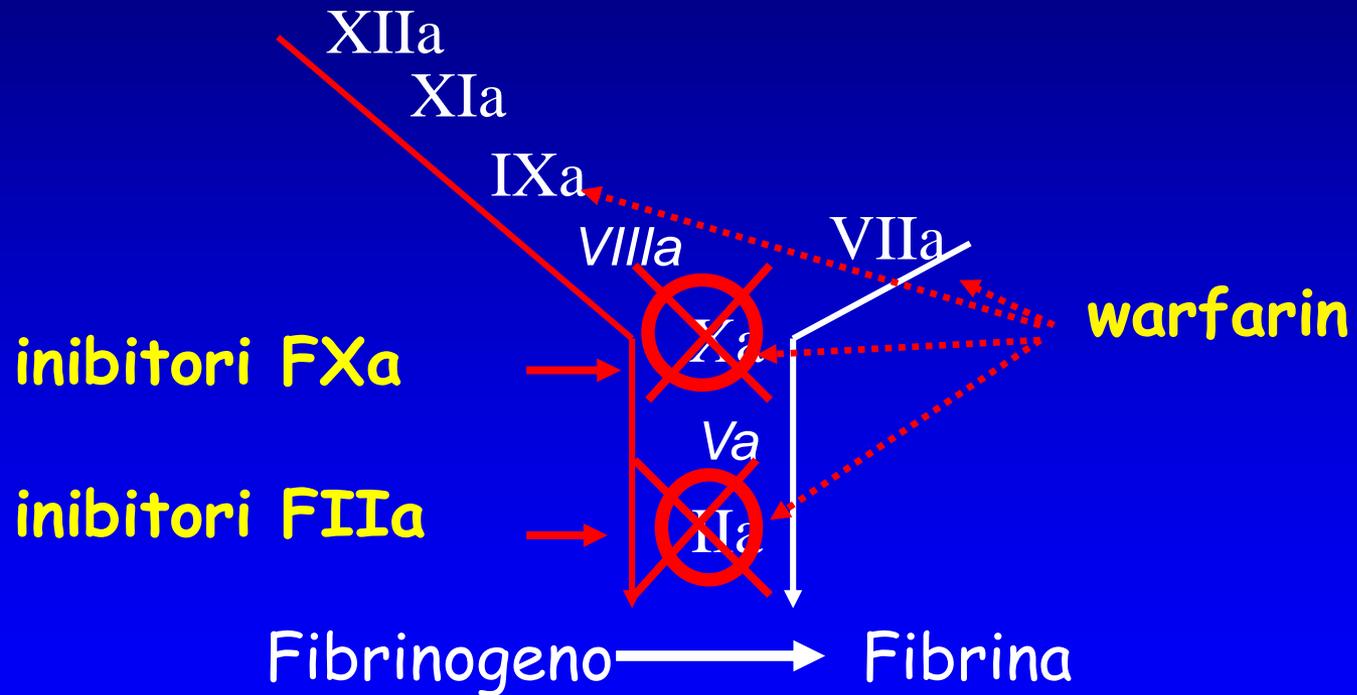


Adapted from: Hylek EM. N Engl J Med 1996

# AVK: INDICAZIONI/INTENSITA'

- Profilassi del tromboembolismo	1.5-2.5	2.0
- Trattamento DVT /EP - Fibrillazione Atriale - Miocardiopatia Dilatativa - Valvulopatie - Protesi valvolari a doppio emidisco aortiche a RS	2.0-3.0	2.5
- Protesi Valvolari meccaniche in generale	2.5-3.5	3.0
- Prevenzione secondaria IMA	3.0-4.5	3.7

# DOAC: MECCANISMO D'AZIONE



# FARMACOLOGIA

**Table II.** Pharmacokinetics of warfarin and the new oral anticoagulants

Characteristics	Warfarin	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Betrixaban	Edoxaban
Molecular weight (Da)	308	628	460	436	452	548
Bioavailability (%)	98	6-7	66	63-79	40-80 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
t <sub>max</sub> (h)	72-120	2-3	1-3	2-4	NR	2-3
t <sub>1/2</sub> (h)	20-60	7-17	8-15	7-13	5 <sup>a</sup>	9-11
Protein binding (%)	99	35	87	95	NR	54
Food effect	Yes	Delayed absorption	No	Delayed absorption	No	No
Dosing regimen	od	bid	bid	od	od	od
Metabolism/elimination	100% liver	80% renal 20% liver	27% renal	35% renal	5% renal	35% renal
Substrate CYP	2C9, 3A4	No	3A4	3A4, 2J2	No	3A4
Substrate P-gp	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Food interaction	Yes	No	No	No	No	NR
Monitoring required	INR	No	No	No	No	No
Target	II, VII, IX, X, P-S, P-C	II	Xa	Xa	Xa	Xa

a 33% unchanged and 33% inactive metabolite.

b In animals.

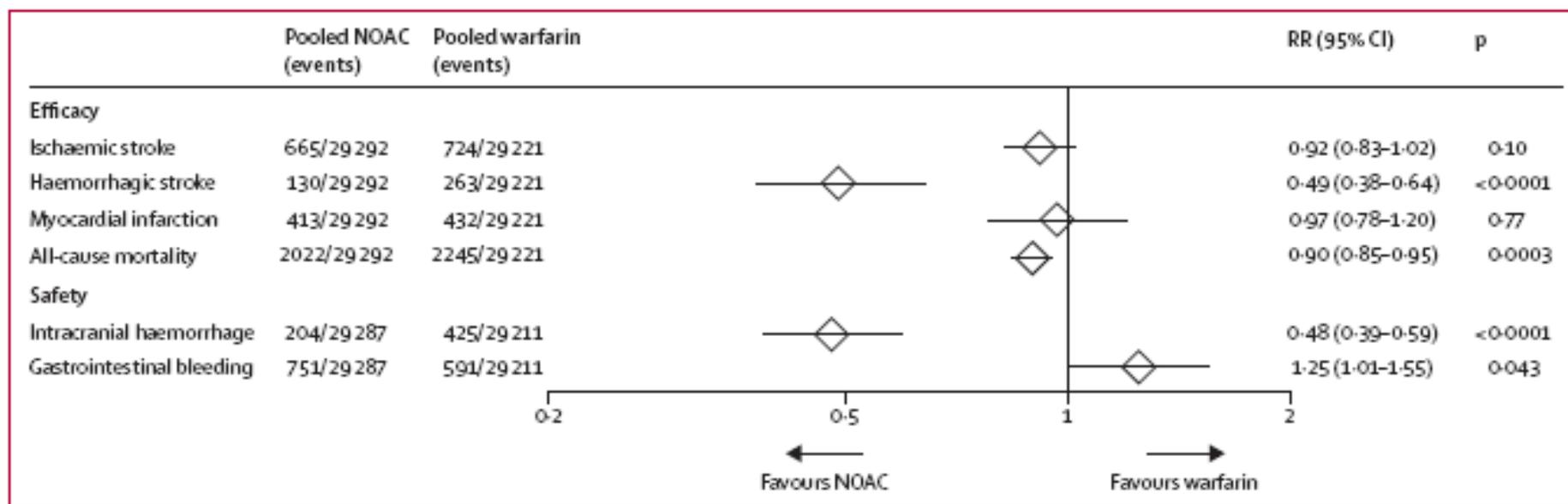
**AVK**

**αIIa**

**αXa**

# Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

## SICUREZZA ED EFFICACIA



# DOAC

Studi di farmacologia hanno mostrato che la risposta anticoagulante e' prevedibile in condizioni cliniche "standard"

Da ciò derivava:

- 1) Somministrazione a dosaggio fisso giornaliero
- 2) *La non indicazione al monitoraggio di laboratorio*
- 3) *Non "necessita" di antidoti (breve emivita)*



1. Diversa percezione delle necessità sanitarie dei pazienti in trattamento cronico con DOAC
2. Le indicazioni date dal Piano Terapeutico (procedura amministrativo) vengono considerate come modello

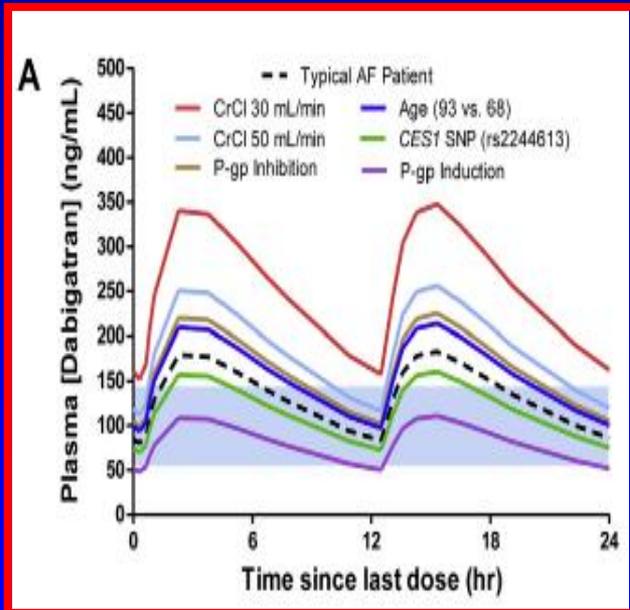
# MA

Si evidenzia che:

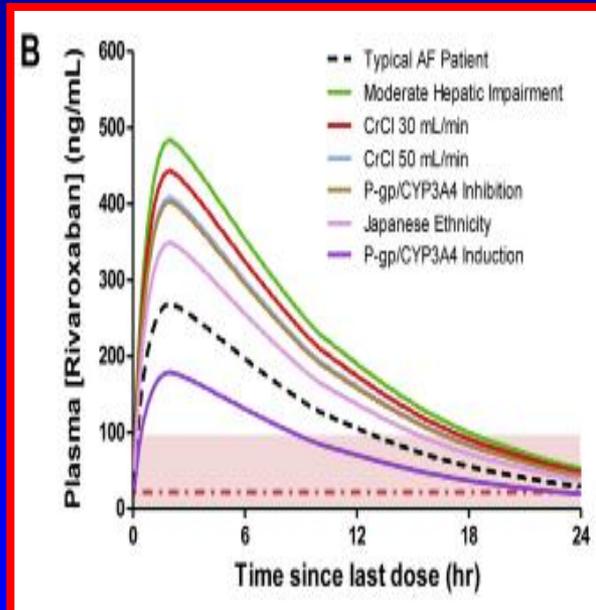
1. Esiste ampia variabilità intra/inter individuale
2. Modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche in relazione a: interazioni farmacologiche, insuff. renale, insuff. epatica, età, peso.

# VARIABILITA'

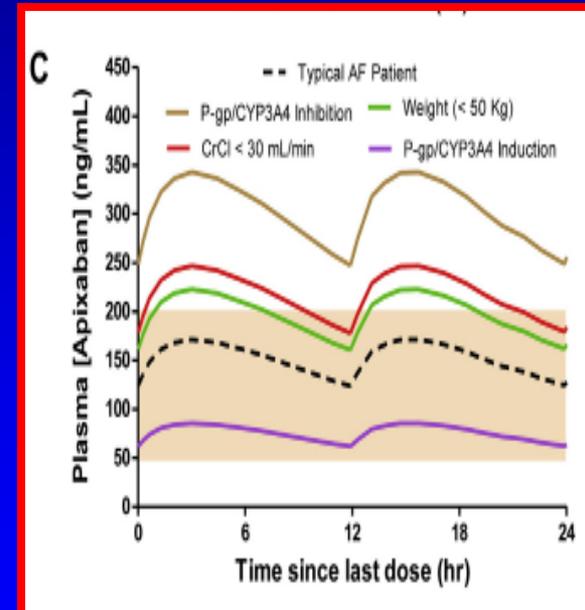
Dipende da: Sesso, Età, Peso, Interazioni farmacologiche, Funzione renale, Funzione epatica, Polimorfismi dei sistemi enzimatici



Dabigatran



Rivaroxaban



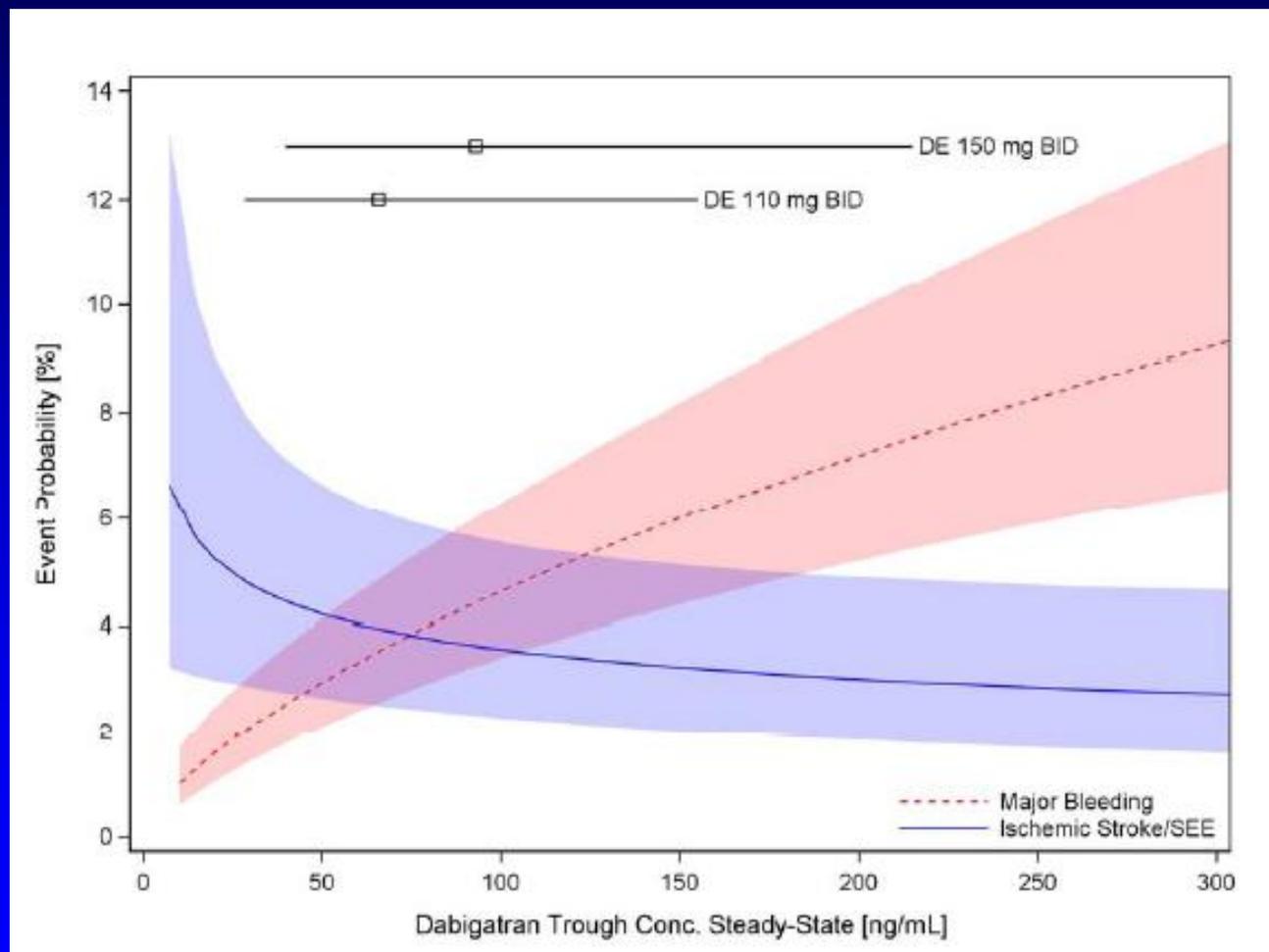
Apixaban

Quale farmaco? A che ora è stata assunta l'ultima dose?

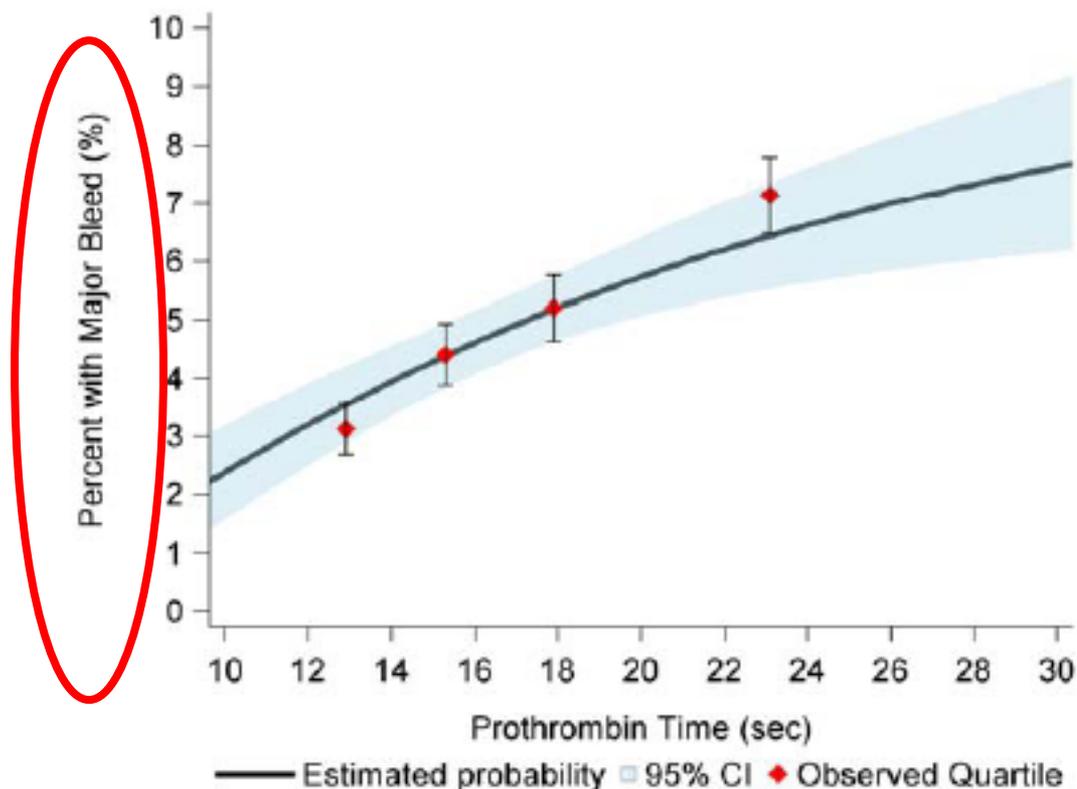
PERCHE' E' CLINICAMENTE  
UTILE CONOSCERE I LIVELLI  
DI ANTICOAGULAZIONE?



# The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients in the RE-LY Trial

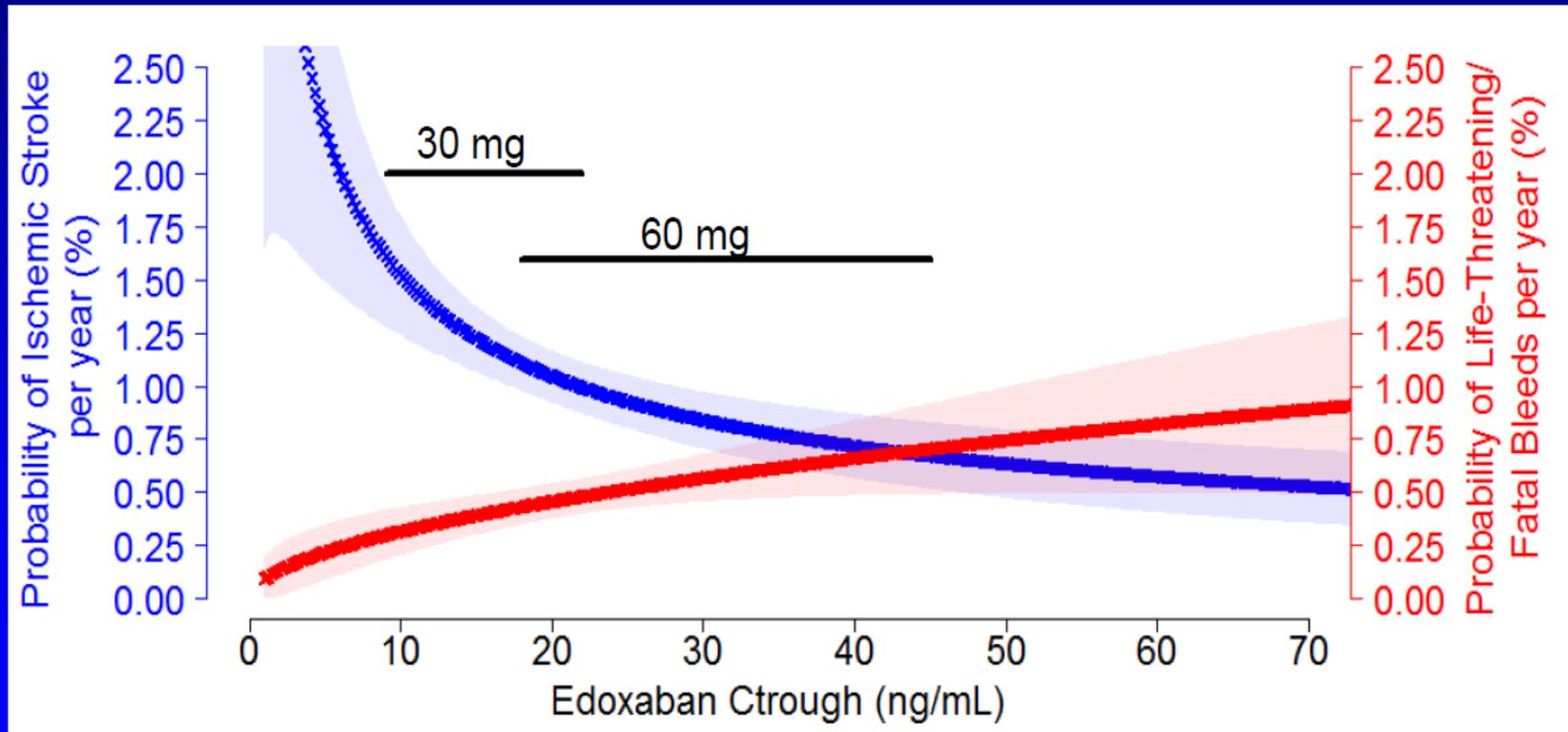


Meeting Date: 8 September 2011



**Figure 9** Probability of major bleeding as a function of pre-dose PT for rivaroxaban. The solid line represents the predicted probability from an  $E_{max}$  logistic regression and the shaded region represents the 95% confidence interval. The point represents the observed probability at the median value of pre-dose PT for a given quartile and error bars represent standard errors.

# EDOxabAN : CORRELATION OF DRUG LEVELS AND OUTCOMES IN PHASE III TRIALS



# IL DOSAGGIO DEI DOAC

Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA)

Vittorio Pengo<sup>1</sup>; Luciano Crippa<sup>2</sup>; Anna Falanga<sup>3</sup>; Guido Finazzi<sup>4</sup>; Francesco Marongiu<sup>5</sup>; Gualtiero Palareti<sup>6</sup>; Daniela Poli<sup>7</sup>; Sophie Testa<sup>8</sup>; Eros Tiraferri<sup>9</sup>; Alberto Tosetto<sup>10</sup>; Armando Tripodi<sup>11</sup>; Cesare Manotti<sup>12</sup>

- Perioperative management
- Patients presenting in emergency with adverse events (Thrombosis, Bleeding)
- Immediate reverse of anticoagulation
- Renal Disease
- Liver Disease
- Suspicion or known interaction with other drugs
- Elderly patients
- Under/over weight

# COME MISURARE I DOAC?

- Tutti i test coagulativi di screening possono essere variamente influenzati dai DOAC a seconda del tipo di reagente
- PT, aPTT e TT, per la scarsa o eccessiva sensibilità, NON SONO TEST UTILI per esprimere l'attività anticoagulante dei DOAC
- PT/PTT nella norma non escludono presenza di concentrazioni significative di DOAC così come PT/PTT allungati si osservano in assenza di farmaco.
- Sono disponibili test specifici per ogni molecola, semplici, di facile esecuzione e a basso costo

# DOAC: QUALI TEST?

FARMACO	METODO DI DOSAGGIO DELL'ATTIVITA' ANTICOAGULANTE
dabigatran (ng/ml)	dTT ECT /ECA
rivaroxaban (ng/ml) apixaban (ng/ml) edoxaban (ng/ml)	aXa

La misura dell'attività anticoagulante deve essere espressa in ng/ml. In condizioni stabili le concentrazioni farmacologiche devono essere misurate prima della somministrazione successiva del farmaco.

CON QUESTE PREMESSE COME  
SI ORGANIZZA UN CENTRO  
EMOSTASI E TROMBOSI?

E QUALE RUOLO HANNO GLI  
INFERMIERI?

# INIZIO DEL TRATTAMENTO

- Visita medica ed esecuzione degli esami di laboratorio
- (Piano terapeutico per DOAC)
- **Consenso informato** alla gestione dei dati personali e al modello gestionale proposto
- **Tesserino identificativo**: indicazione al trattamento, tipo di farmaco, dosaggio, contatto sanitario
- **Documento informativo** - specifico per il farmaco prescritto- per il paziente
- **Documento informativo** - specifico per il farmaco prescritto- per il MMG
- **Istruzione alla somministrazione di eparina sc**

# DOCUMENTAZIONE CLINICA DISPONIBILE PRESSO IL CENTRO TROMBOSI

## 1. CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA DEL PAZIENTE:

- dati anagrafici e anamnestici
- esame obiettivo
- dati di laboratorio
- sezione relativa alle complicanze emorragiche/tromboemboliche
- gestione della sospensione del trattamento per interventi/procedure invasive: tipo di intervento, giorni di sospensione, test di lab alla sospensione, eventuale bridging

## 2. SCHEDA INFERMIERISTICA (RILEVAZIONE DATI E FOLLOW UP)

## 3. COPIA PIANO TERAPEUTICO E COPIA DEL CONSENSO INFORMATO

# EDUCAZIONE E FORMAZIONE

In prima visita il paziente effettua:

- Visita e Colloquio con il medico specialista
- Prelievo e Colloquio con infermiere

Inoltre riceve il materiale informativo AIPA

- L'AIPA, mensilmente, organizza corsi di formazione per i pazienti che iniziano il trattamento anticoagulante ("rinforzo educativo")

# LE NECESSITA' SANITARIE DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON AVK O DOAC

AVK	IL PAZIENTE	DOAC
Si	Visita di prescrizione (anamnesi, condizioni cliniche, assetto emostatico, funzione epatica e renale)	Si
Si	Giusta indicazione e dose (o range terapeutico di INR)	Si
Si	Informazione/Educazione completa	<u>Si</u>
Si (12-15/anno) Monitoraggio	Routinari prelievi ematici per controlli di lab.	No? (3-4/anno) Controllo
Si	Aggiustamenti "esperti" delle dosi	No
No	Controllo compliance/aderenza	<u>Si</u>
Si	Guida per condizioni a rischio/complic.	<u>Si</u>
No (routine)	Controlli clinici periodici	<u>Si</u>

# LE NECESSITA' SANITARIE DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON AVK O DOAC

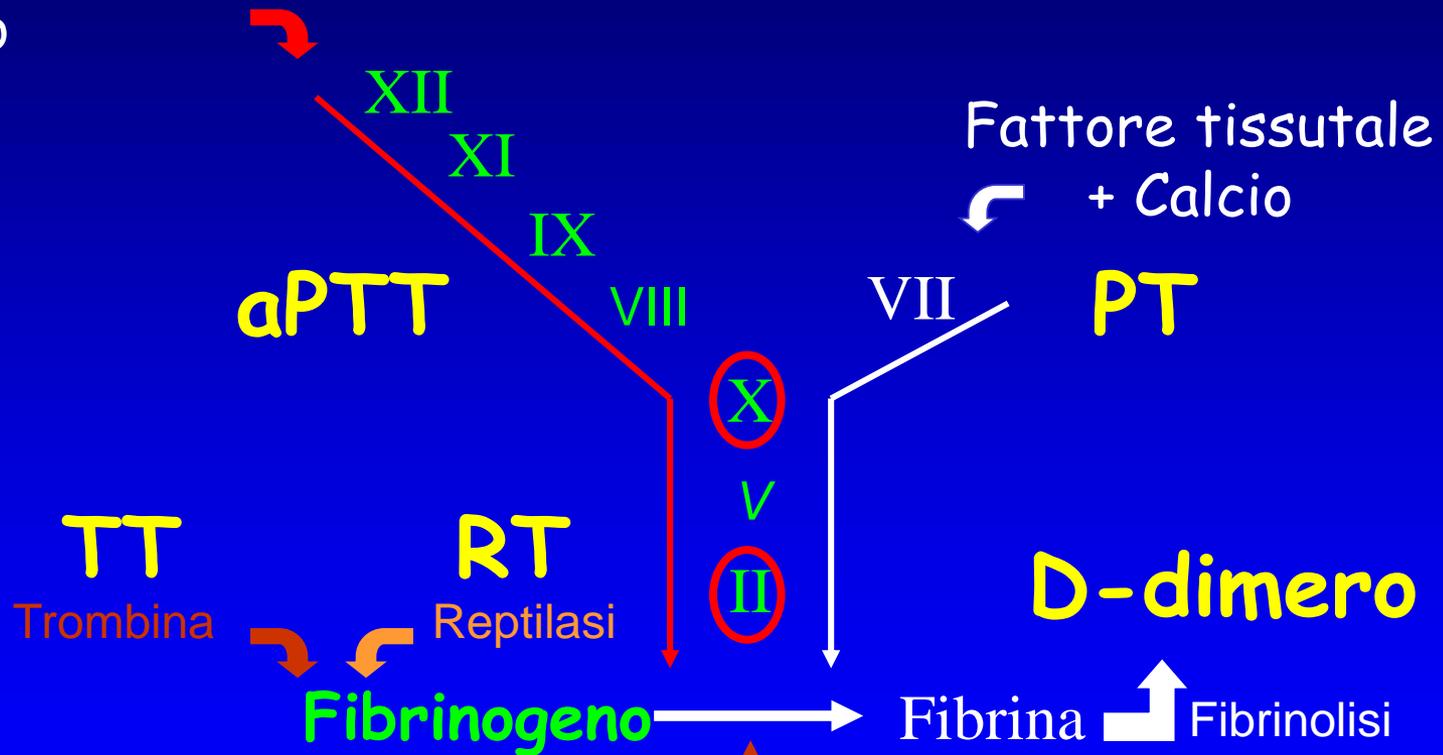
AVK		DOAC
Si	Preparazione interventi chirurgici/manovre invasive (tempi di sospensione e/o eventuale bridging therapy)	Si
Si	Gestione delle complicanze maggiori	Si
Si	Gestione delle complicanze minori	Si
Si	Rivalutazione clinico/terapeutica in caso di cambiamenti dello stato di salute	Si





# I TEST DI SCREENING DELLA COAGULAZIONE

Attivatore di superficie  
+ Calcio



Tempo di coagulazione

Prodotti di degradazione del Fibrinogeno/Fibrina

# LA SOMMINISTRAZIONE DI LMWH

## THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry

### BLEEDING RATES PER 100 PATIENT-YEARS

	All patients	SPAF	VTE	P value: SPAF vs VTE
n (%)	1775 (100)	1200 (67.6)	575 (32.4)	
Any bleeding, % (95% CI)	59.4 (55.2-63.9)	59.3 (54.4-64.6)	59.6 (51.7-68.4)	.4989
Minor bleeding, % (95% CI)	36.3 (33.2-39.7)	35.8 (32.2-39.7)	37.8 (31.8-44.6)	.4199
NMCR bleeding, % (95% CI)	19.7 (17.6-22.1)	20.7 (18.1-23.5)	17.2 (13.5-21.6)	.1585
Major bleeding, % (95% CI)	3.4 (2.6-4.4)	3.1 (2.2-4.3)	4.1 (2.5-6.4)	.2849

# PUBMED, 2016: PIU' DI 160 CASE REPORT

Fatal intracerebral bleeding under rivaroxaban

Claudia Stöllberger \*, Adam Bastovansky, Josef Finsterer

Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: Implications for emergency surgery and resuscitation

The Use of Dabigatran in Elderly Patients

Martine Legrand, MD; Joaquim Mateo, MD; Alice Aribaud; Stéphanie Goussy, MD; Parvaneh Eftekhari, MD; Patrice Tran Ba Hai, MD, PhD; Ludovic Drouot, MD, PhD; Didier Payen, MD, PhD

Dabigatran-Induced Gastrointestinal Bleeding in an Elderly Patient with Moderate Renal Impairment

Maura K Wychowski and Peter A Kouides

Acute-onset severe gastrointestinal tract hemorrhage in a postoperative patient taking rivaroxaban after total hip arthroplasty: a case report

*Journal of Medical Case Reports* 2012, 6:129 doi:

CASE REPORT

Open Access

Spontaneous splenic rupture associated with apixaban: a case report



Lacy E. Lowry<sup>1\*</sup> and Jonathan A. Goldner<sup>2</sup>