

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

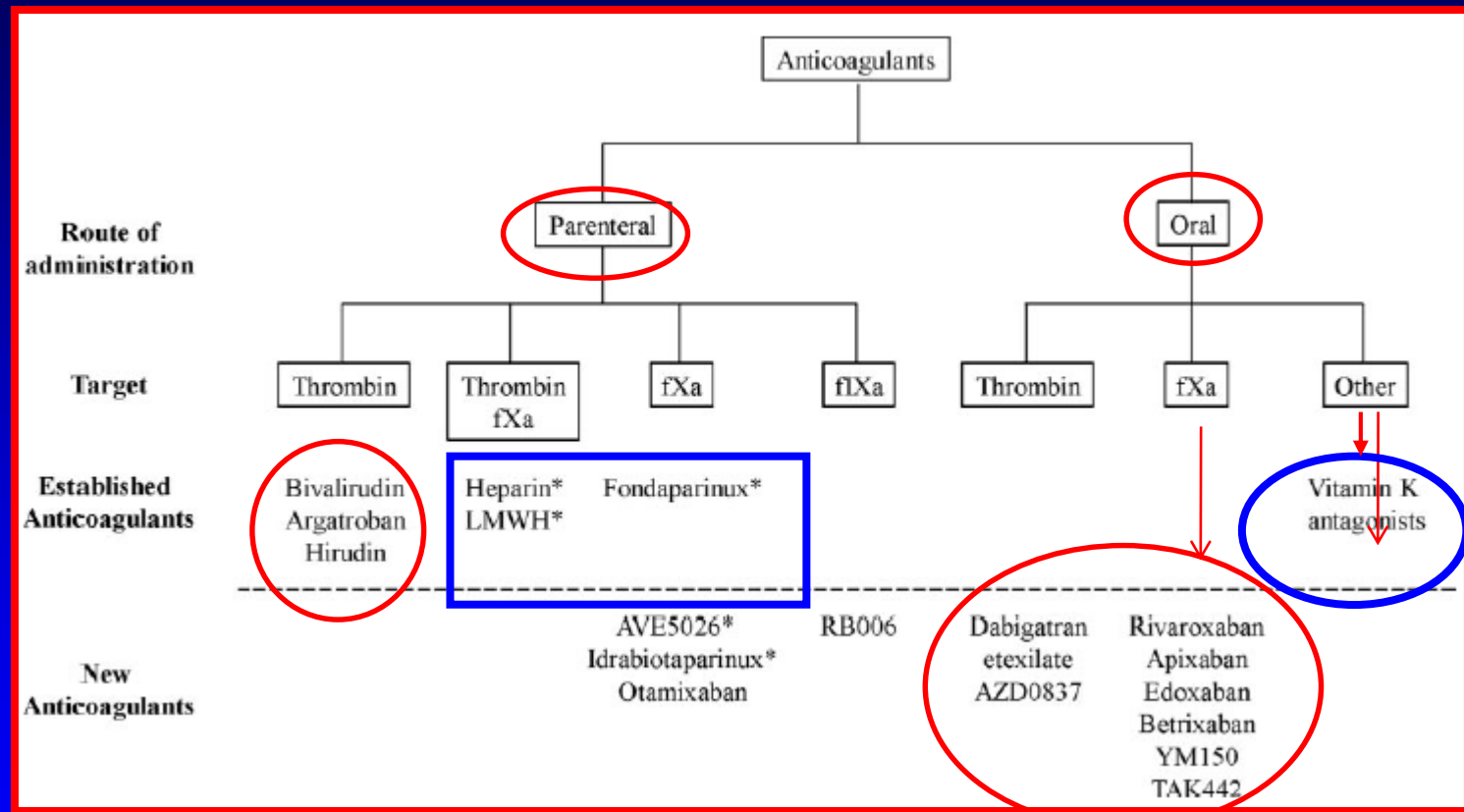


Table. Major Advances in the Treatment of Venous Thromboembolism

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

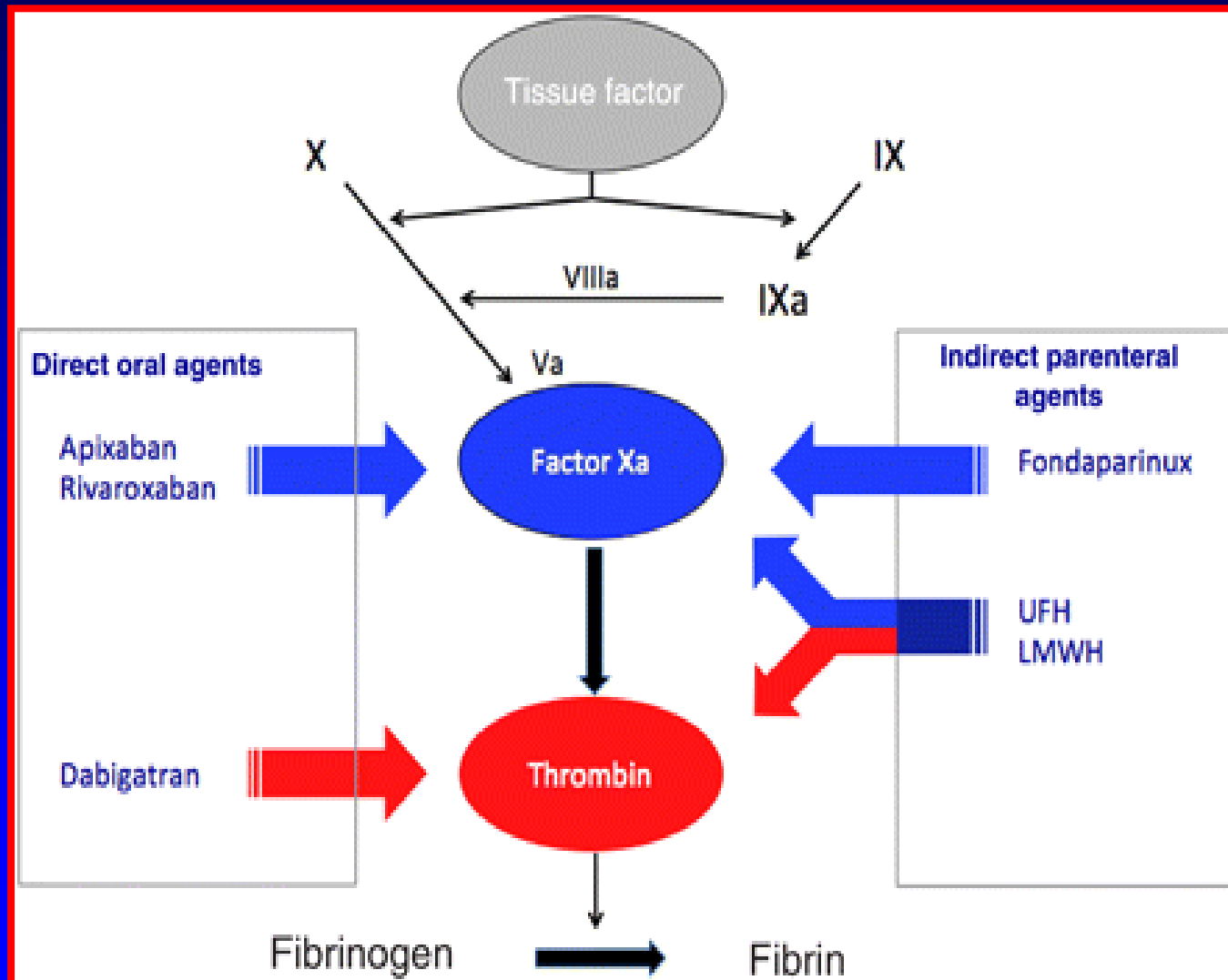
DOAC

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

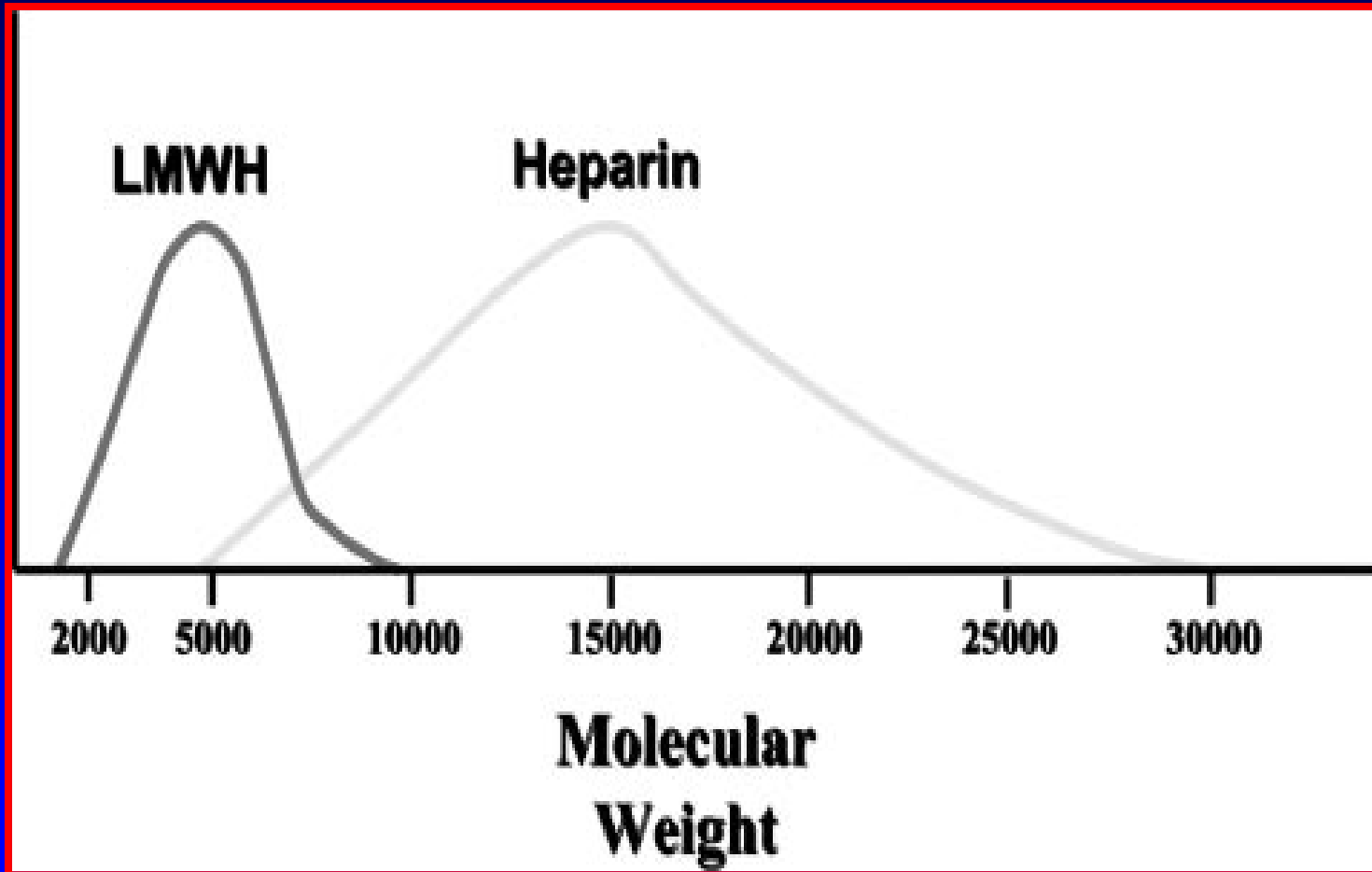
PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO	<ul style="list-style-type: none"> - AVK - DOAC in chir. ortopedica elettiva - LMWH (UH)
TRATTAMENTO TROMBOSI VENOSA PROFONDA	<ul style="list-style-type: none"> - AVK - DOAC sec. Piano terapeutico - LMWH (UH)
TRATTAMENTO EMBOLIA POLMONARE	<ul style="list-style-type: none">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

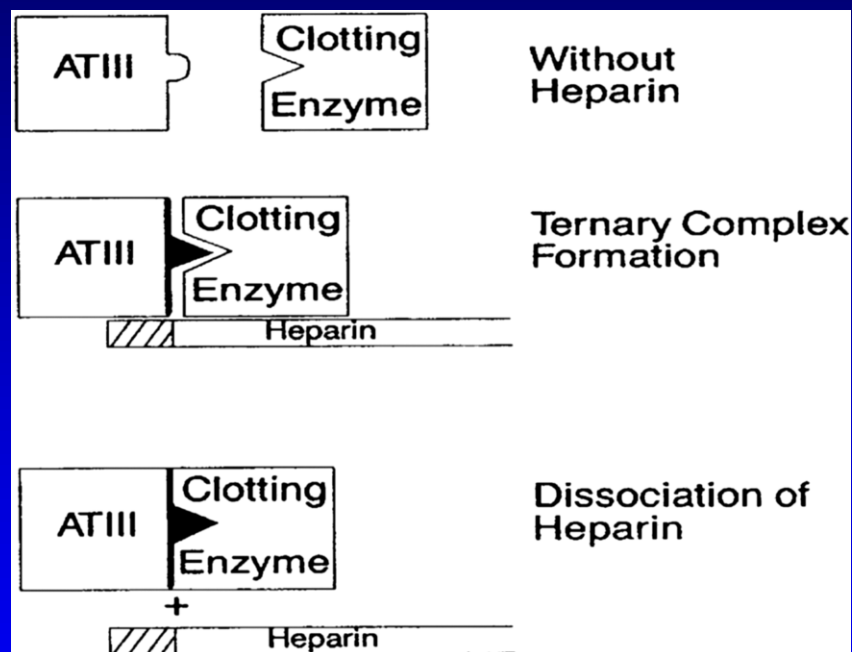


Figure Legend:

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.⁷)

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®

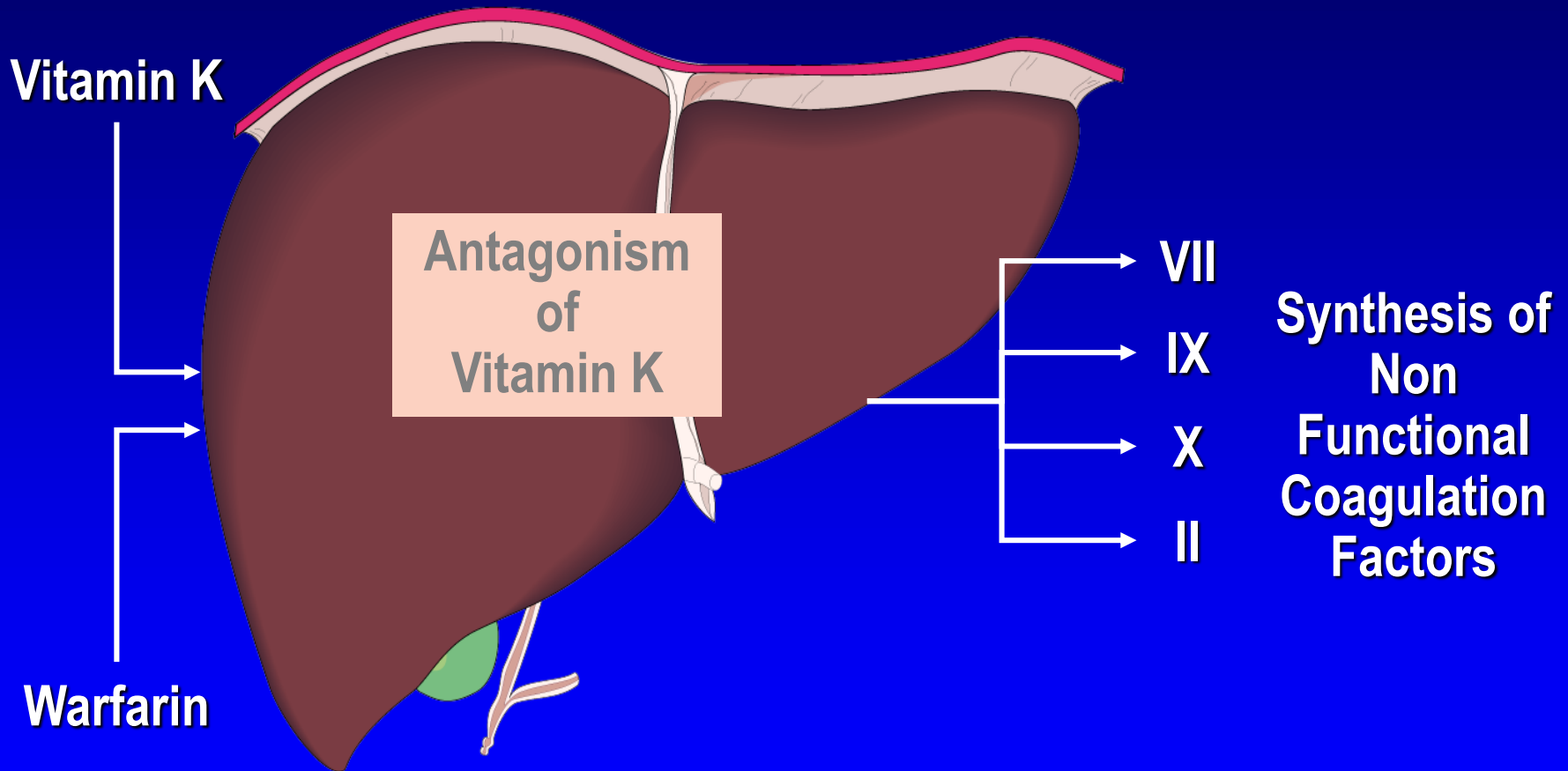
Apixaban = Eliquis®

Edoxaban = Lixiana®

AVK: FARMACI DISPONIBILI

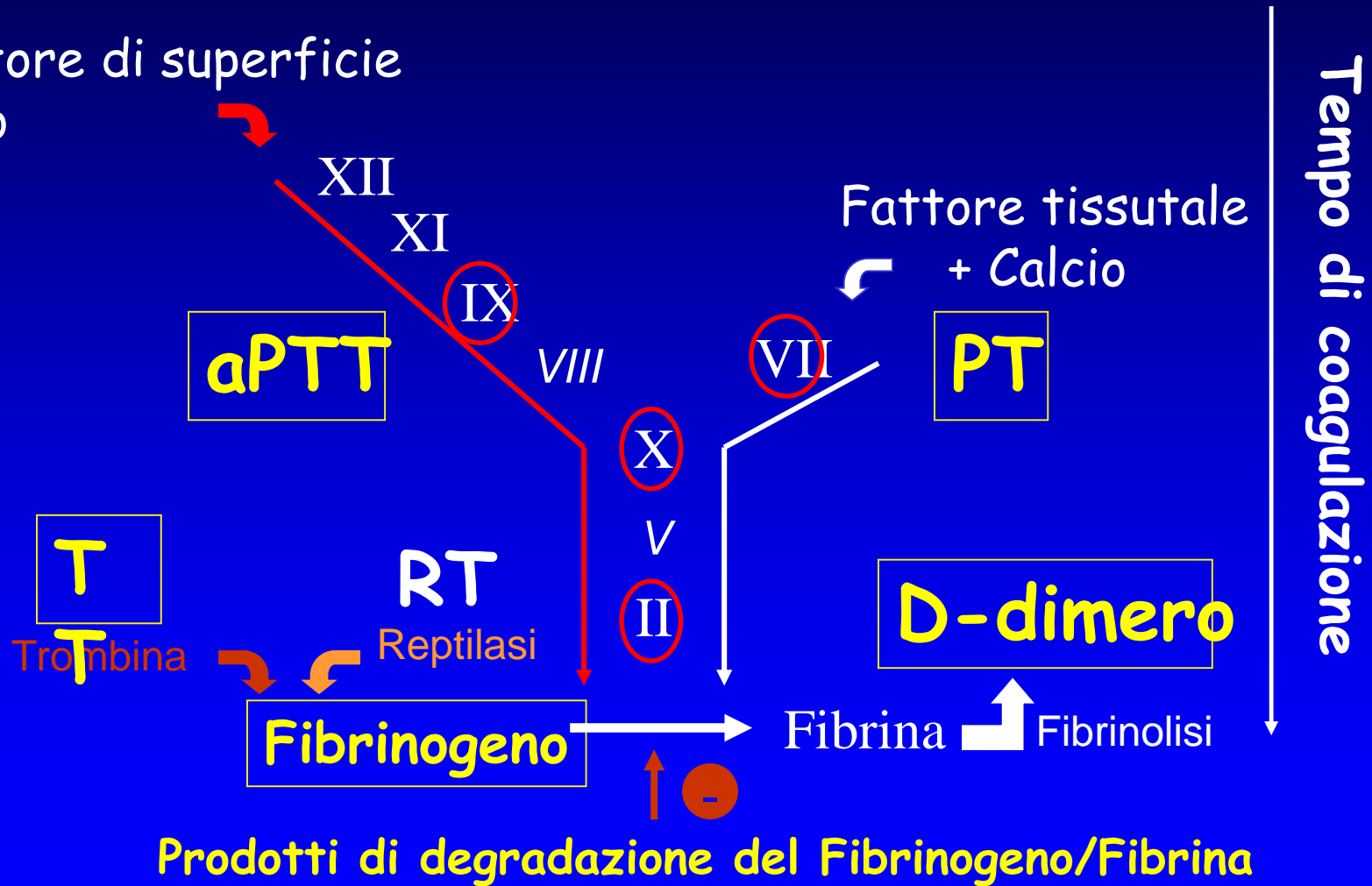
- Warfarin (half-life: 32 - 46h)= COUMADIN 5mg
- Acenocumarol (half-life: 12 ore)= SINTROM 4mg, 1mg

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

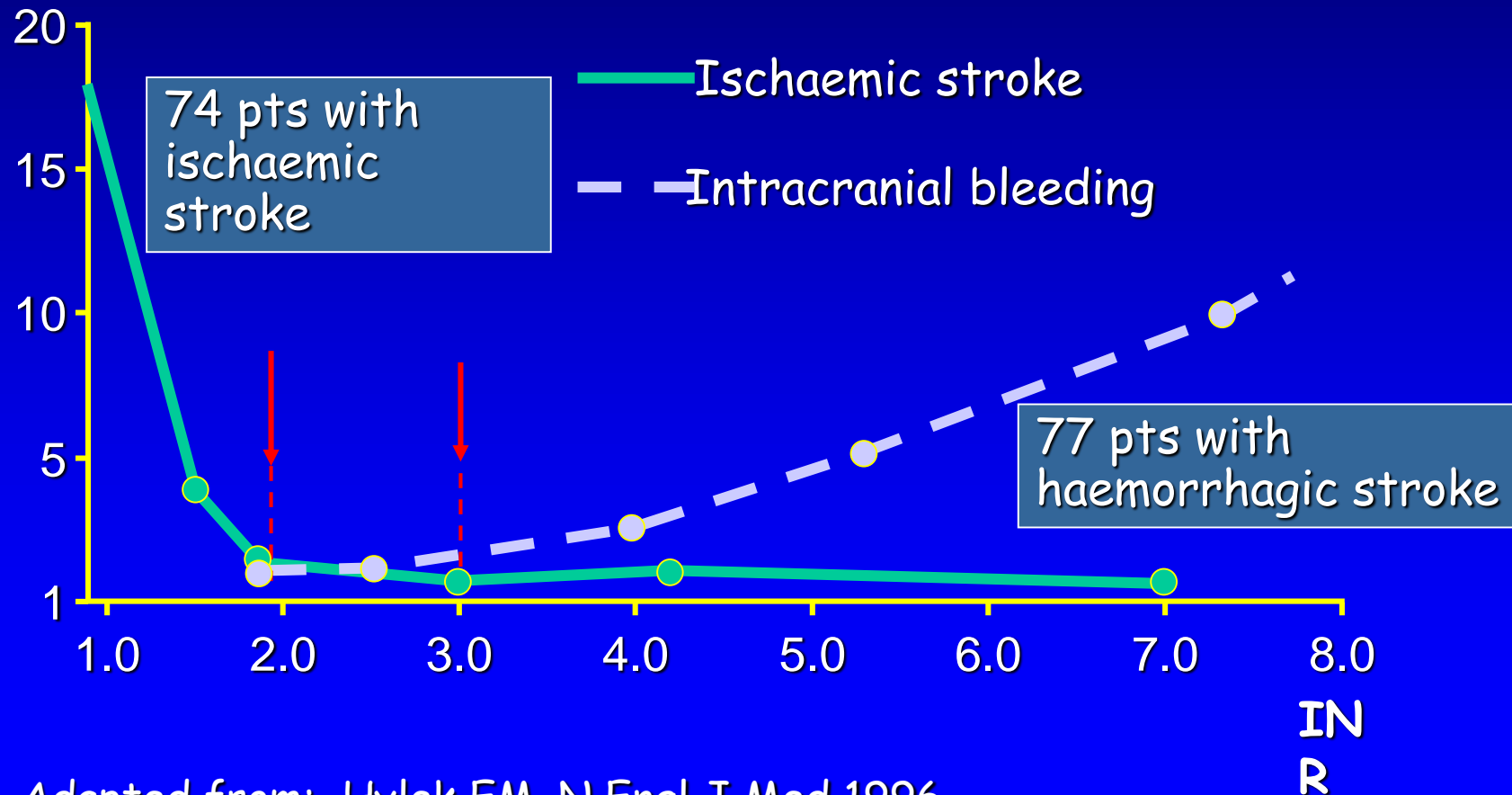
ISI = International Sensitivity Index

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....

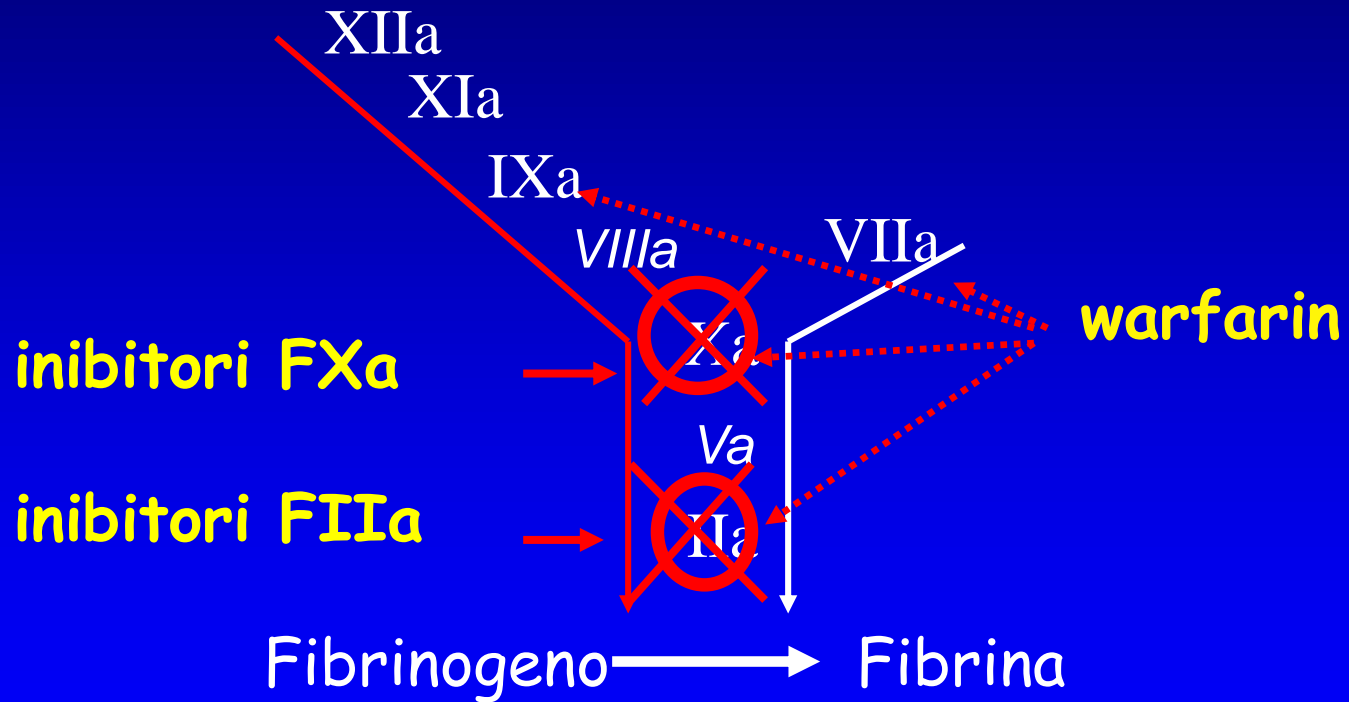


Adapted from: Hylek EM. N Engl J Med 1996

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 ^a	50 ^a
t _{max} (h)	72-120	2-3	1-3	2-4	NR	2-3
t _{1/2} (h)	20-60	7-17	8-15	7-13	5 ^a	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.

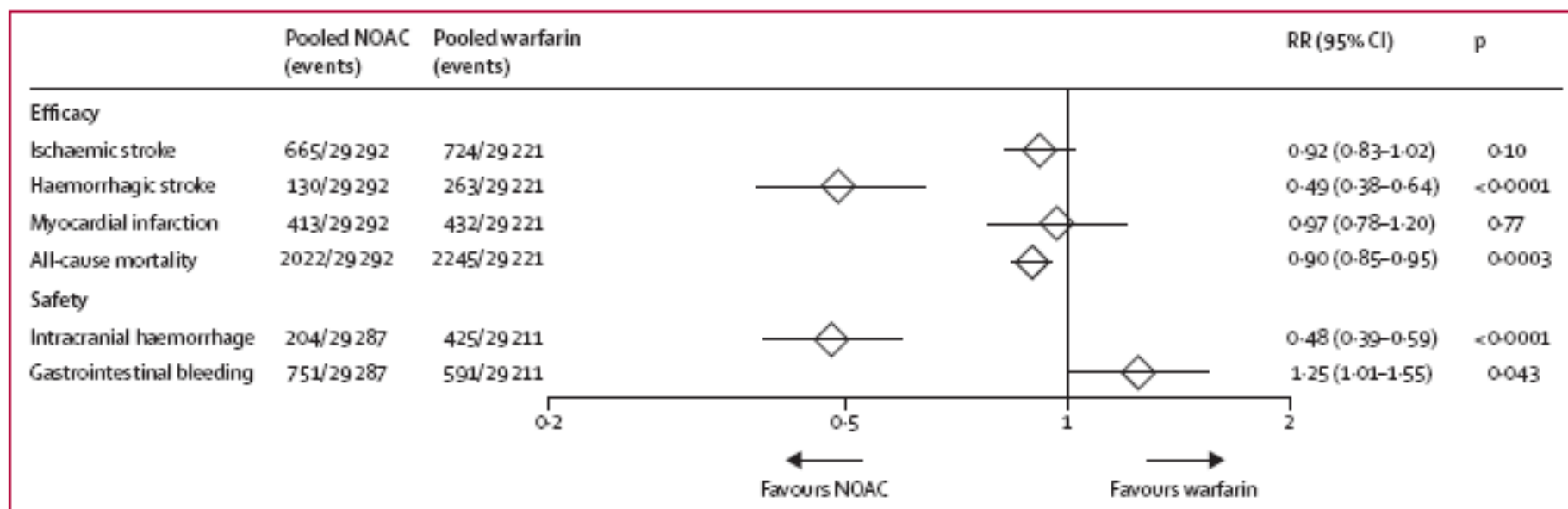
AVK

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

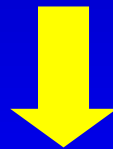


DOAC

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

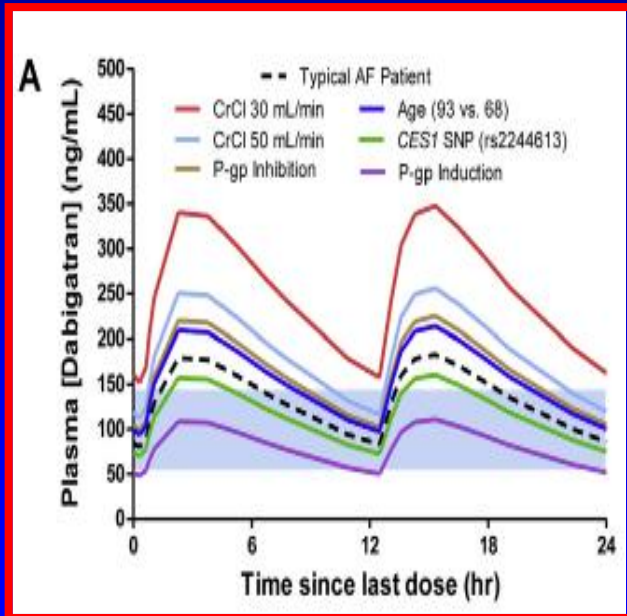
MA

Si evidenzia che:

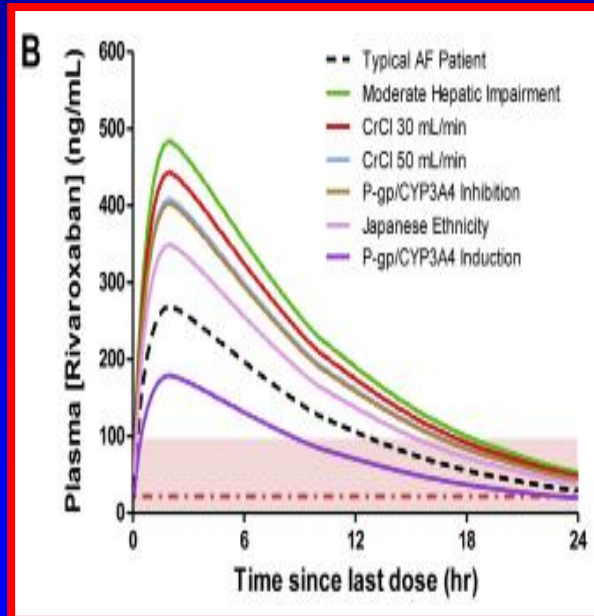
1. Esiste ampia variabilità intra/inter individuale
2. Modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche in relazione a: interazioni farmacologiche, insuff. renale, insuff. epatica, età, peso.

VARIABILITA'

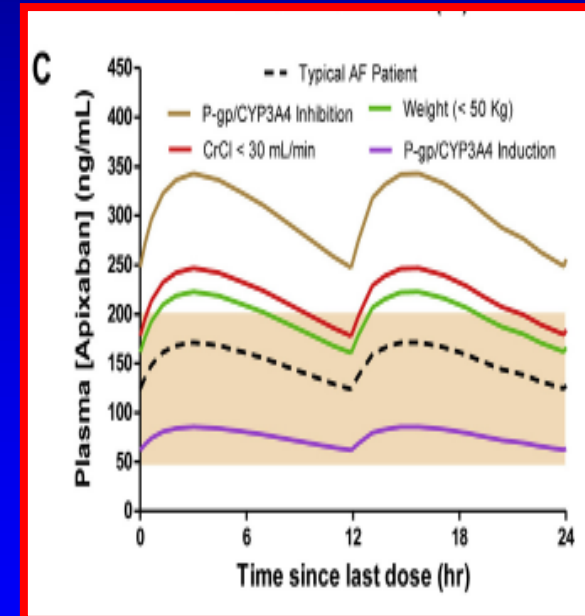
Dipende da: Sesso, Età, Peso, Interazioni farmacologiche, Funzione renale, Funzione epatica, Polimorfismi dei sistemi enzimatici



Dabigatran



Rivaroxaban



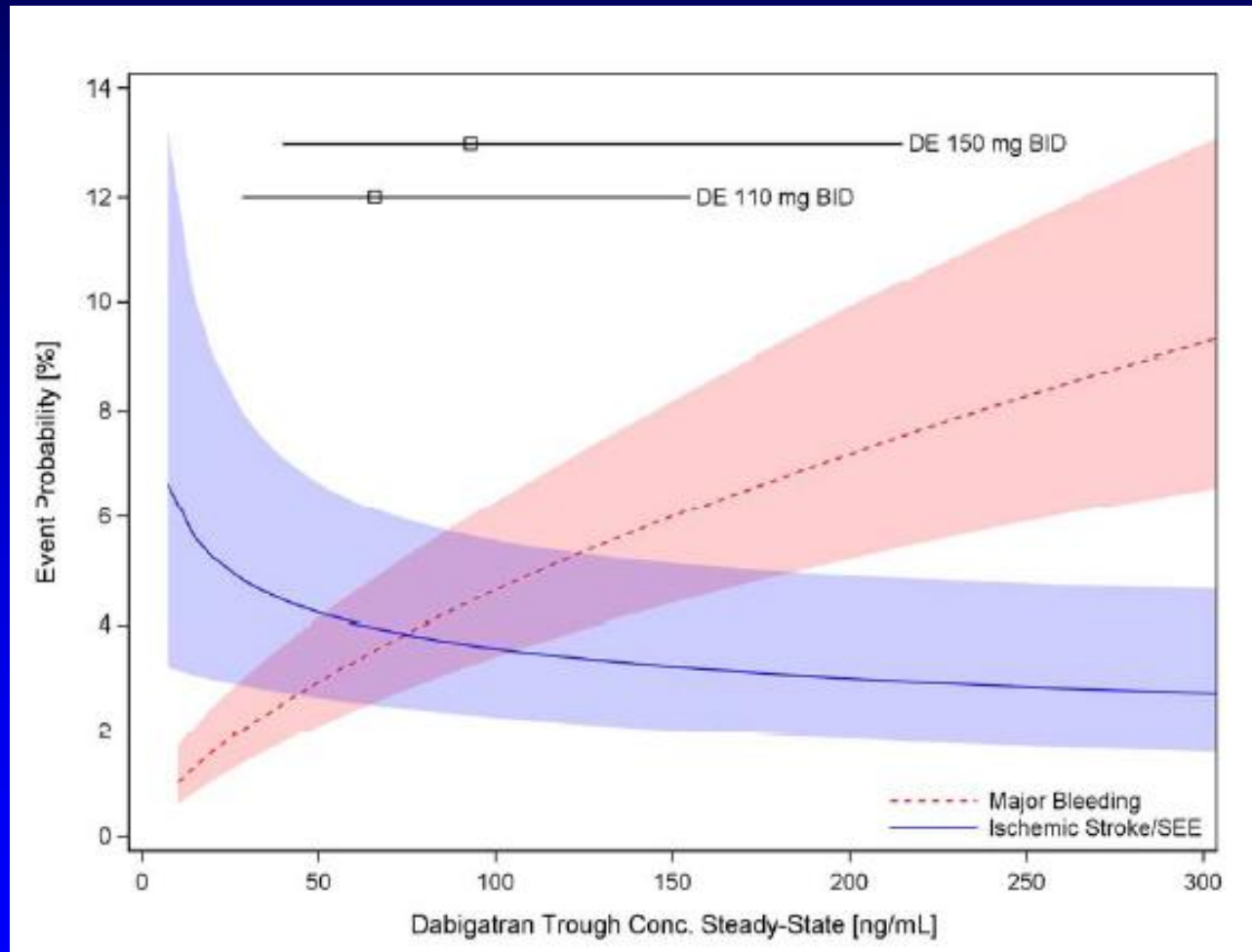
Apixaban

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

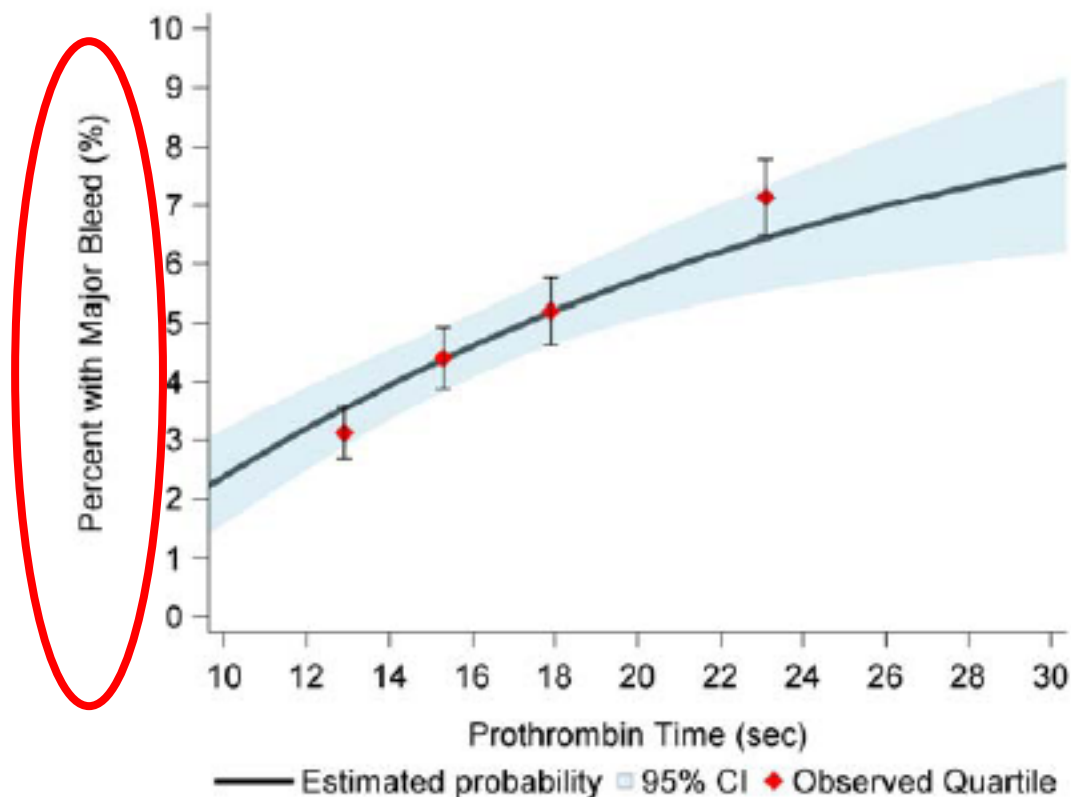
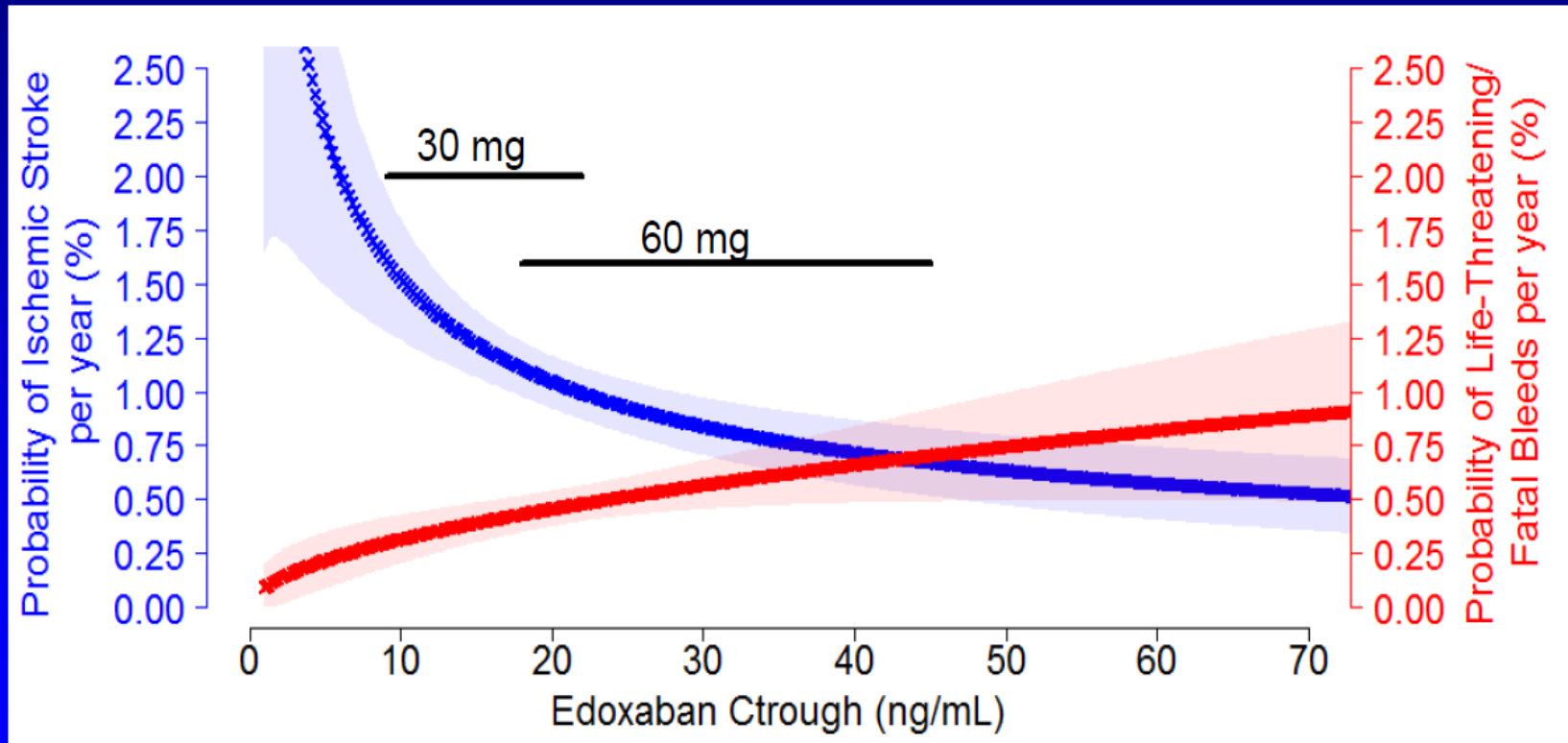


Figure 9 Probability of major bleeding as a function of pre-dose PT for rivaroxaban. The solid line represents the predicted probability from an E_{max} logistic regression and the shaded region represents the 95% confidence interval. The point represents the observed probability at the median value 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 Pengo¹; Luciano Crippa²; Anna Falanga³; Guido Finazzi⁴; Francesco Marongiu⁵; Gualtiero Palareti⁶; Daniela Poli⁷; Sophie Testa⁸; Eros Tiraferri⁹; Alberto Tosetto¹⁰; Armando Tripodi¹¹; Cesare Manotti¹²

- 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

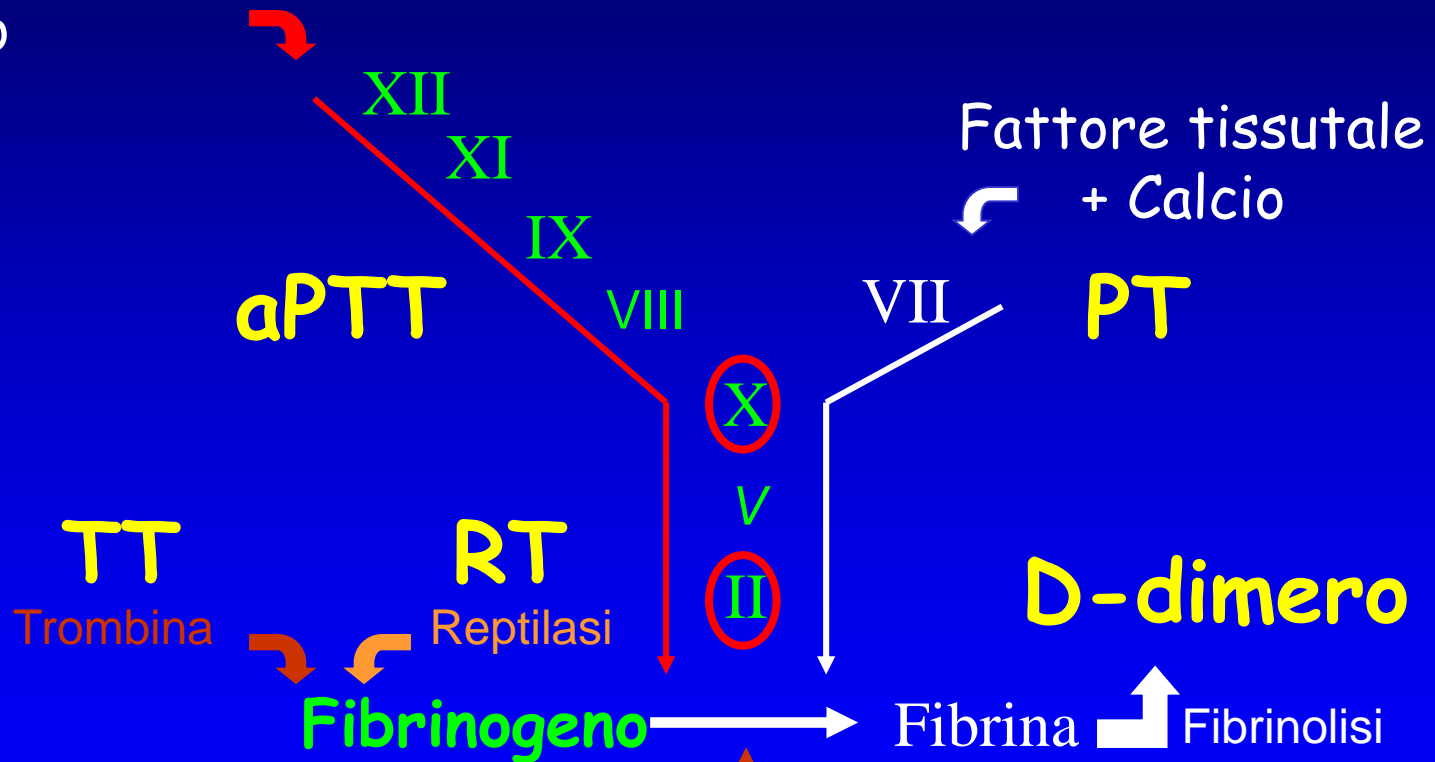
AVK	IL PAZIENTE	DOAC
Si	Visita di prescrizione (anamnesi, condizioni cliniche, assetto emostatico, funzione epatica e renale)	Si
Si	Giusta indicazione e dose (o range terapeutico di INR)	Si
Si	Informazione/Educazione completa	<u>Si</u>
Si (12-15/anno) Monitoraggio	Routinari prelievi ematici per controlli 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^{1*} and Jonathan A. Goldner²