

## La terapia anticoagulante orale: stato dell'arte ed esperienze personali

**Roberto Facchinetti**

Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera di Verona, Centro 186 della Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA)

### ABSTRACT

**Oral anticoagulant therapy: state of the art and personal experiences.** This paper outlines the main problems concerning the current management of patients taking oral anticoagulant therapy. Leading on from the historical background, we deal with the mechanism of action of these drugs, the laboratory approach towards patients and blood samples, the significant steps in the development of laboratory tests, and the current clinical applications of anticoagulant drugs. We then describe the experience of our Anticoagulation Clinic, with special regards to the quality outcome and its assessment, and the emerging problem of therapy monitoring and decentralization managing. We conclude summarizing the expected outcomes in the development of new drugs, identifying the prospects and the future role of Anticoagulation Clinics.

### LA SCOPERTA DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI: CENNI STORICI

La nascita della terapia anticoagulante orale (TAO) e la comprensione della sua azione farmacologica si basano su due scoperte: la scoperta della vitamina K e quella dei dicumarolici.

Nel 1929 Carl Henrik Dam osservò che pulcini nutriti con dieta "priva di colesterolo" svilupparono una malattia emorragica che non veniva corretta dalla reintegrazione di colesterolo: la dieta priva di colesterolo privava quindi i pulcini anche di una sostanza che egli chiamò "koagulations vitamin", la quale, se somministrata, era in grado di correggere la malattia emorragica e di far tornare a livelli fisiologici il tempo di protrombina (PT) (1). Nel 1940 la sostanza venne caratterizzata chimicamente da Edward Doisy e venne trovata in alte concentrazioni nell'erba medica, nella farina di pesce, in numerosi vegetali e nelle feci (prodotta dalla flora batterica intestinale). Attualmente si identificano tre classi di vitamina K: il menadione, il fillochinone (vitamina K1) e il menachinone (vitamina K2).

Gli studi decisivi per lo sviluppo dei farmaci anticoagulanti orali si svolsero negli anni '40 (2-4). Link identificò nel gruppo di sostanze delle "idrossicumarine", presenti nel trifoglio dolce (*Melilotus alba* e *Melilotus officinalis*), la causa della malattia emorragica del bestiame che se ne cibava. L'autore estrasse dalla pianta la sostanza responsabile della azione emorragica e poi sintetizzò più di cento composti chimicamente analoghi, ad attività anticoagulante, della famiglia delle 4-idrossicumarine, di cui il più potente era la 3,3'-metilenebis-(4-idrossicumarina), più tardi chiamata dicumarolo. Si dimostrò che la sostanza ingerita provocava allungamento del PT nel coniglio. Successive osservazioni evidenziarono che il composto aveva struttura simile a quella della vitamina K, dalla quale poteva essere antagonizzato. Il composto entrò subito nella pratica medica come anticoagulante e divenne famoso nel 1955 quando fu usato per

trattare l'attacco di cuore del presidente americano Eisenhower. Link successivamente identificò un altro composto ad azione anticoagulante, la [3-( $\alpha$ -acetoni-benzil)-4-idrossicumarina], chiamata successivamente warfarin dal nome della fondazione che aiutò le ricerche ("Wisconsin Alumni Research Foundation"). Anche questa sostanza entrò presto nella pratica clinica come anticoagulante; essa venne anche largamente usata come rodenticida e tuttora molti veleni per roditori si basano su potenti anticoagulanti derivati dal warfarin (detti superwarfarine). Sostanze di tipo cumarinico possono essere contenute anche in altri vegetali, tra cui erba medica, arnica, anice, camomilla, ippocastano, rafano, liquirizia, ortica e prezzemolo.

Anche i derivati dell'indanedione (tutt'ora impiegato come sostanza per rilevare le impronte digitali) diedero origine ad altri anticoagulanti, diversi chimicamente dalle cumarine ma con lo stesso meccanismo di azione: tra questi l'anisindione (nome commerciale Miradon®), impiegato in clinica ma ritirato poi per tossicità midollare ed epatica, e rodenticidi come il difenadione, il pindone ed il valone (tuttora usati).

### MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI (5)

La sintesi dei fattori plasmatici della coagulazione avviene nel fegato. Alcuni fattori della coagulazione (II, VII, IX e X) e le proteine inibitorie C, S e Z richiedono per esplicare la loro attività la carbossilazione in posizione  $\gamma$  dei loro residui di acido glutammico. Questa carbossilazione è necessaria per il loro legame, tramite gli ioni calcio, ai fosfolipidi a carica negativa. L'enzima responsabile della carbossilazione è la  $\gamma$ -glutamylcarbossilasi, che ha come coenzima la vitamina K in forma ridotta. La carbossilazione è una reazione accoppiata con l'ossidazione della vitamina K, che diventa vitamina K epossido. La vitamina K epossido viene di nuovo resa disponibile mediante sua riduzione da parte dell'enzima epossido-

reduccasi (vitamin K epoxide reductase, VKOR). I farmaci anticoagulanti orali svolgono una azione antagonista verso la vitamina K sulla sub-unità 1 del complesso enzimatico VKOR (VKORC1), provocando uno stato di deficit di vitamina K che ha come conseguenza la sintesi di fattori vitamina K-dipendenti con ridotta carbosilazione e funzionalità ("proteins induced by vitamine K antagonists, PIVKA).

## FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI PER USO CLINICO

Sono disponibili in Italia i seguenti farmaci:

- Warfarin sodico [3-( $\alpha$ -acetoniibenzil)-4-idrossicumarina], miscela di composto destro- e levogiro (Coumadin®). Il composto destrogiro ha emivita di 46 ore, il levogiro di 36 ore.
- Acenocumarolo [3-( $\alpha$ -acetoniil-p-nitrobenzil)-4-idrossicumarina] (Sintrom®). Emivita 12 ore.

Molto diffuso in Europa è anche il fenprocumone [3-(fenil-propil)-4-drossicumarina] (Marcumar®) Emivita 60 ore.

Il warfarin, data l'emivita più lunga rispetto all'acenocumarolo ha il vantaggio di una maggior stabilità dell'azione (6). D'altra parte l'emivita più breve dell'acenocumarolo gli fornisce il vantaggio di una maggiore velocità nella reversibilità dell'azione. In pratica non si sono però evidenziate differenze clinicamente significative nell'uso di un farmaco rispetto all'altro. A parità di dosaggio l'acenocumarolo ha attività anticoagulante circa doppia del warfarin: questo fatto è importante quando si debba passare da un farmaco all'altro. Oltre il 95% dei pazienti seguiti dal nostro Centro assume Coumadin.

## MISURARE L'EFFETTO ANTICOAGULANTE: IL TEMPO DI PROTROMBINA E LA SUA VARIABILITÀ

Fin dagli albori della storia della TAO si sentì la necessità di misurare l'effetto biologico dei farmaci anticoagulanti orali. L'esame di laboratorio più idoneo a questo scopo si rivelò essere il PT (7). Questa analisi misura il tempo necessario affinché un plasma decalcificato formi un coagulo quando viene addizionato di tromboplastina tissutale e di ioni calcio. L'analisi è sensibile alla carenza dei fattori vitamina K-dipendenti VII, X, II (ma non del fattore IX), oltreché dei fattori V e I. Con il termine "tromboplastina" si intende un estratto tissutale che, se aggiunto insieme a calcio ad un plasma o sangue anticoagulato mediante chelazione del calcio, è capace di farlo coagulare.

Poiché le modalità di esecuzione del PT ne influenzano fortemente i risultati, che sono critici nella gestione clinica del paziente in TAO, appare opportuno ricordarne le principali fonti di variabilità.

### Fase pre-analitica (8)

*Paziente.* Le condizioni standard per il prelievo sono il riposo ed il digiuno. In passato era stata segnalata una

significativa variabilità circadiana del PT, ma tali dati sono stati poi smentiti da studi più recenti (9,10). Rimane comunque buona regola, anche a scopi di operatività pratica, eseguire il prelievo al mattino. Possono comunque essere utilizzati i risultati di campioni prelevati per necessità ed urgenza in altre ore del giorno.

*Anticoagulanti da utilizzare nel prelievo.* L'anticoagulazione del sangue al momento del prelievo si effettua con il citrato di sodio, che ha rapida azione di chelazione del calcio e non favorisce la lability del fattore V, la quale era invece favorita dall'ossalato di sodio, anticoagulante ormai abbandonato. Critica è la sua concentrazione, che può essere 3,8% (p/v, sale diidrato: corrisponde a 129 mmol/L) o 3,2% (p/v, sale diidrato: corrisponde a 109 mmol/L). A seconda delle tromboplastine impiegate possono esistere differenze anche clinicamente significative nel risultato dell'analisi tra le due concentrazioni: la concentrazione standard raccomandata è 3,2%.

È importante che la soluzione di citrato di sodio sia tamponata a pH 5,5, in modo tale da creare un pH finale in cuvetta di reazione nell'intervallo 7,10-7,35.

*Tecnica di prelievo.* Durante il prelievo è opportuno evitare la contaminazione del campione con tromboplastina tissutale del paziente, che potrebbe causare una attivazione precoce ed incontrollata della coagulazione: il prelievo va quindi eseguito con minima stasi venosa (11).

*Riempimento della provetta.* La provetta va riempita in modo da ottenere un rapporto standardizzato fra la quantità di anticoagulante già presente in essa ed il sangue. Si consiglia l'utilizzo di sistemi sottovuoto che favoriscono un immediato contatto del sangue con la soluzione anticoagulante. Subito dopo il riempimento, la provetta va agitata delicatamente 3 o 4 volte per capovolgimento per ottenere una buona miscelazione. Il rapporto standardizzato fra anticoagulante e sangue è di 1:10. In questo modo si ottiene, in un sangue intero con ematocrito del 40%, un rapporto anticoagulante/plasma di circa 1:6,4 che è ottimale nei confronti della successiva ricalcificazione. Questo rapporto è critico e può essere fonte di significativa variabilità del risultato, specialmente in pazienti scoagulati. I motivi più frequenti di un errato rapporto sono gli eccessi o più spesso i difetti di riempimento della provetta e le alterazioni marcate dell'ematocrito. Per ematocriti inferiori a 30% o superiori a 60% è quindi opportuno prelevare con provette in cui sia stato corretto il volume di anticoagulante secondo la seguente formula:  $V_{NaC} = [(1-Ht) / (5,95-Ht)] \times VS$ , dove  $V_{NaC}$  = volume di anticoagulante richiesto in mL; Ht = ematocrito espresso in L/L; VS = volume di sangue da anticoagulare in mL.

*Trasporto del campione.* Il campione deve essere mantenuto a temperatura ambiente e non trasportato in ghiaccio, pena la possibile attivazione del fattore VII ed il conseguente accorciamento del PT.

*Centrifugazione.* Prima della centrifugazione il campione va esaminato visivamente per rilevare l'eventuale presenza di coaguli che lo renderebbero non idoneo. La centrifugazione del campione va eseguita subito dopo il prelievo a 2000g per 15 min. È recente l'osservazione

che è possibile per il PT centrifugare a 1500g per 5 min (12).

Dopo la centrifugazione il plasma va esaminato per rilevare l'eventuale presenza di emolisi che lo renderebbe non idoneo per possibile attivazione della coagulazione, l'eventuale presenza di lipemia che, a seconda del sistema ottico impiegato, potrebbe interferire con la rilevazione della formazione del coagulo ed il corretto rapporto plasma/anticoagulante, valutato indirettamente mediante una stima visiva dell'ematocrito. In caso di dubbio è utile avere una provetta di riferimento che evidenzia i limiti di accettabilità della colonna di plasma. In caso di valori fuori dal corretto rapporto è prassi nel nostro laboratorio refertare il risultato accompagnato da un commento di possibile sovra- o sottostima del dato e da un invito a ripetere il prelievo in apposite provette dedicate, preparate dal laboratorio, nelle quali la quantità di sodio citrato è stata opportunamente corretta per l'ematocrito del paziente.

**Conservazione e scongelamento.** Il campione centrifugato può essere conservato a temperatura ambiente per 4 ore prima dell'esame. Il plasma può essere congelato in provetta tappata a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  per 4 settimane ed a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  per 6 mesi. I campioni congelati devono essere scongelati rapidamente a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### Fase analitica

**Origini delle tromboplastine.** Storicamente per la produzione di tromboplastine estrattive si sono utilizzate diversi tessuti (cervello, polmone, placenta) provenienti da diverse specie animali (bue, scimmia, coniglio ed anche uomo). L'estrazione dall'organo secco può avvenire con soluzione salina (si ottiene "tromboplastina tissutale" che contiene fosfolipidi e "tissue factor") o con etere (si ottiene "tromboplastina parziale" o "cefalina", che contiene fosfolipidi ma non "tissue factor"). Sono oggi disponibili anche le tromboplastine ricombinanti, il cui "tissue factor" umano è prodotto con tecnologia DNA-ricombinante.

La ricalificazione del campione avviene con cloruro di calcio ( $25\text{ mmol/L}$ ) che può essere aggiunto al plasma in esame successivamente alla tromboplastina (esame in due tempi, ormai abbandonato) o è già presente nel reagente insieme alla tromboplastina (detta quindi tromboplastina calcica, esame ad un tempo).

Inoltre le preparazioni commerciali di tromboplastina possono contenere polibrene con lo scopo di neutralizzare l'eparina eventualmente presente nel campione ed aumentare così la specificità dell'esame nei confronti delle sole carenze di fattori indotte dalla TAO.

Allo scopo di rendere la tromboplastina selettivamente sensibile alla carenza di alcuni fattori, essa può venire arricchita (combinata) con gli altri fattori che non si desidera esplorare, in modo che un loro eventuale deficit non prolunghi il tempo di coagulazione. Solitamente tale scopo si raggiunge addizionando la tromboplastina con plasma precedentemente adsorbito per allontanarne i fattori indesiderati (VII, X, II) e sfruttarne l'apporto di fattore V e fattore I. Per contrapposizione con le "combi-

nate" vengono definite "piane" quelle tromboplastine che non hanno subito tale arricchimento.

Sull'impiego di tromboplastine combinate si basano alcune varianti del PT, quali:

- tempo di protrombina e proconvertina (PPT): sensibile a carenze di fattore VII, X e II. Sensibile ai PIVKA. Indipendente dai fattori V e I.
- Thrombotest: usa tromboplastina bovina combinata e cefalina, può essere usato su sangue intero venoso e capillare, è molto sensibile a carenze di fattore VII, X, II e molto sensibile ai PIVKA; è scarsamente sensibile alla carenza di fattore IX (13).
- Normotest (Hepatoquick): sensibile a carenze di fattore VII, X e II. Non sensibile ai PIVKA. Può essere usato su sangue venoso e capillare (14).

L'uso di tromboplastine combinate, che prevede anche diluizioni del plasma in esame, è stato proposto per risolvere il problema della interferenza da "lupus anticoagulant" (LAC) nel PT (15-17): i dati della letteratura sono però discordanti ed in generale per la maggior parte della tromboplastine piane usualmente impiegate le eventuali interferenze, spesso paziente-dipendenti, non sembrano essere clinicamente significative. Per il monitoraggio della TAO in pazienti con LAC sono state proposte anche altre analisi alternative come il dosaggio cromogenico della attività di fattore X o il "diluted Russel's viper venom time" (DRVVT), che però mancano di intervalli terapeutici clinicamente validati.

**Esecuzione dell'esame e rilevazione della formazione del coagulo.** I metodi classici manuali, che prevedevano l'esecuzione in bagno termostato e la rilevazione della formazione del coagulo a vista con cronometro e che pur costituiscono ancora il riferimento per la calibrazione delle tromboplastine, sono ormai da tempo abbandonati nell'uso routinario a vantaggio dei sistemi su strumentazione automatica, che hanno permesso di meglio standardizzare le fasi di termostatazione, di pipettamento di plasmici e di reagenti e soprattutto di rilevazione del coagulo.

La formazione del coagulo può essere rilevata con metodo ottico. Viene rilevato lo "scattering" dovuto alla aumentata torbidità che si ha quando si forma il coagulo. Di solito viene considerato come tempo di reazione quello in cui lo "scattering" è il 50% del massimo raggiunto; in altri sistemi l'istante di formazione del coagulo viene attribuito al momento di massima accelerazione. Il metodo si presta molto bene all'applicazione su strumenti automatici con grande carico di lavoro. Anche campioni con fibrinogeno molto basso, che quindi raggiungono uno "scattering" totale basso, possono essere analizzati. Lo studio delle cinetiche di formazione del coagulo può dare in alcuni casi informazioni utili su particolari difetti (es. disfibrinogemie). Si possono tuttavia avere difficoltà su plasmici torbidi e lipemici, che però possono essere superate con opportuni algoritmi di sottrazione del "bianco campione".

La formazione del coagulo può essere anche rilevata con metodo meccanico. Questo si basa sul fatto che la formazione del coagulo ostacola il movimento di un mezzo estraneo (di solito una pallina metallica) immerso

nella miscela di reazione. La rilevazione del movimento può essere elettromagnetica o ottica. Il vantaggio è che possono essere esaminati anche plasmi molto torbidi. Campioni con fibrinogeno molto basso possono tuttavia dare un coagulo talmente esile da non riuscire a fermare il mezzo meccanico.

### Fase post-analitica ed espressione del risultato

La modalità attuale di esprimere il risultato del PT in "International Normalized Ratio" (INR) è il punto di arrivo di un lungo cammino che storicamente ha visto fasi di progresso e fasi di resistenza al cambiamento. La ricerca di nuovi modi di espressione del risultato è stata spinta dal bisogno di standardizzazione dell'analisi, la cui mancanza era dovuta essenzialmente alla diversa sensibilità delle varie tromboplastine e strumentazioni nei confronti dei difetti coagulativi indotti da TAO.

*Tempo di coagulazione in secondi.* E' la vera unità di misura del PT. Non standardizzata, dipende moltissimo dal tipo di tromboplastina impiegata.

*Attività percentuale.* Si otteneva confrontando il tempo di coagulazione del plasma in esame con una curva di calibrazione costruita con varie diluizioni di un plasma normale (pool "home made" o plasma liofilo del commercio). La misura dell'attività protrombinica percentuale non è standardizzata a causa della diversa sensibilità delle tromboplastine; inoltre dal punto di vista teorico non è corretta in quanto un plasma normale diluito (con fattori proporzionalmente diluiti) non è rappresentativo di ciò che avviene in vivo durante la terapia anticoagulante (diversità quantitativa delle carenze dei vari fattori, formazione dei PIVKA ad attività anticoagulante).

*Indice di protrombina percentuale.* Rappresentato dal rapporto  $PI = (NP / PP) \%$ , dove  $PI$  = indice di protrombina,  $NP$  = secondi del plasma normale,  $PP$  = secondi del plasma del paziente. Tale misura non è standardizzata a causa della diversa sensibilità delle tromboplastine. Fuorviante era inoltre esprimere l'indice in % senza ulteriori specificazioni, in quanto l'attività percentuale derivante dall'indice di protrombina non era comparabile con quella ottenuta dalla curva di diluizione.

*Rapporto (Ratio).* E' rappresentato da  $R = PP / NP$ , dove  $R$  = ratio di protrombina,  $PP$  = secondi del plasma del paziente,  $NP$  = secondi del plasma normale. Questa modalità di espressione del risultato si basa sul concetto che cambiando tromboplastina il tempo del paziente ed il tempo di riferimento variano in modo proporzionale, mantenendo quindi costante il rapporto. In realtà si è visto che la ratio è misura non standardizzata a causa della diversa sensibilità delle varie tromboplastine, in particolar modo se di specie diverse, allo stesso difetto di fattori coagulativi.

*Ratio internazionale calibrata (ICR).* Rappresentò il primo tentativo di standardizzazione internazionale, basato su un procedimento di confronto fra reagente in uso e reagente di riferimento internazionale. E' la ratio corretta tramite una costante internazionale di calibrazione (ICC), calcolata mediante retta di correlazione fra le ratio della tromboplastina in esame e quelle della trom-

boplastina di riferimento. Tale modello di elaborazione fu adottato dalla WHO nel 1977 e permise notevoli miglioramenti della standardizzazione (18). In pochi anni emersero però anche i suoi principali difetti, tra cui il fatto che fra tromboplastine di origine diversa si ottenevano curve o rette con intercetta non passante per ratio 1 su entrambi gli assi, rendendo impossibile assegnare una costante di calibrazione.

*INR e definitiva standardizzazione del PT (19).* E' il modello attuale, adottato dalla WHO nel 1982. E' la ratio corretta tramite un indice internazionale di sensibilità (ISI) che viene attribuito a ciascuna tromboplastina confrontandola con una tromboplastina di riferimento. L'elaborazione matematica non si basa più sul confronto fra ratio, ma fra i logaritmi dei secondi di coagulazione. Ciò permette di trovare sempre una buona correlazione fra i dati. La pendenza della retta di correlazione rappresenta l'ISI e viene calcolata per ogni tromboplastina nei confronti di un tromboplastina di riferimento (preparazione internazionale di riferimento, IRP), in modo tale che la ratio ottenuta con la tromboplastina in uso possa essere convertita nell'INR, cioè in quella che si sarebbe ottenuta usando la IRP, secondo la formula:  $\log INR = \log R \times ISI$ , che equivale a  $INR = R^{ISI}$  (cioè  $R$  elevato a  $ISI$ ).

Nelle indicazioni originali la calibrazione doveva avvenire con metodo manuale utilizzando plasmi freschi di 20 soggetti normali e 60 pazienti in TAO stabilizzata. Successivamente si è dimostrato che per la calibrazione si ottengono buoni risultati, specialmente fra tromboplastine della stessa origine, anche con l'utilizzo di plasmi liofilati (20, 21).

*Calibrazione secondaria delle tromboplastine.* Data la possibilità di esaurimento della tromboplastina primaria, la tromboplastina in uso può essere calibrata nei confronti di tromboplastine di riferimento secondarie precalibrate verso la primaria secondo la seguente formula:  $ISI_a = ISI_b \times ISI_c$ , dove  $ISI_a$  = ISI della tromboplastina in uso verso la primaria;  $ISI_b$  = ISI della tromboplastina in uso verso la secondaria;  $ISI_c$  = ISI della secondaria verso la primaria.

*"Mean Normal Prothrombin Time" (MNPT).* Affinchè l'ISI assegnato alla tromboplastina in uso sia valido è necessario che il denominatore delle ratio ottenute con la tromboplastina in uso e con la tromboplastina di riferimento sia stato determinato nello stesso modo. Le raccomandazioni per la determinazione del MNPT riguardano:

- numero di plasmi da testare: dal punto di vista teorico quanto maggiore è il numero dei plasmi normali testati tanto maggiore è l'approssimazione al vero MNPT della popolazione sana. A scopi pratici si è ritenuto sufficiente testare in più sedute analitiche 20 plasmi normali. Solo come seconda scelta si può considerare l'uso di plasmi liofilati o la media dei valori ottenuti su soggetti sani;
- calcolo della media: è indicato calcolare la media geometrica dei tempi ottenuti. Il dato che in questo modo si ottiene, rispetto alla media aritmetica dei tempi, è meno influenzato dai valori "borderline" alti:

$$G = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n}$$

L'utilizzo della modalità INR portò subito a grandi progressi nella standardizzazione del PT e negli anni '80 vennero calibrate numerose tromboplastine secondarie (22). Dopo pochi anni però si cominciò a rilevare come la calibrazione mediante ISI non annullasse la variabilità tra le tromboplastine, in particolar modo nelle zone estreme degli intervalli analitici (23,24). Le problematiche erano essenzialmente legate a:

- diversa origine e preparazione delle tromboplastine di riferimento in uso;
- stabilità delle tromboplastine di riferimento;
- variabilità legata alla tipologia di paziente (in TAO o meno, con presenza di LAC, epatopatico);
- variabilità legata alla concentrazione di sodio citrato nel prelievo;
- variabilità legata alla strumentazione analitica.

Un notevole progresso nella standardizzazione del PT si è ottenuto con la calibrazione locale delle tromboplastine in uso e la determinazione di ISI dedicato al sistema reagente-strumento (25-28).

Rimangono aperte le problematiche relative alla mancanza di standardizzazione con INR del PT in alcune condizioni (29-31): screening per singoli difetti coagulativi, pazienti epatopatici, pazienti in TAO non stabilizzati. Poiché in queste condizioni, l'uso dell'INR non risulta essere più svantaggioso di quanto sia l'uso dei secondi o di altri metodi di espressione del risultato privi di standardizzazione e di validazione clinica, nel nostro Laboratorio a scopi pratici viene usato l' INR in tutte le condizioni cliniche. Questo atteggiamento è utile quando si eseguono giornalmente grandi quantità di PT su plasmi di pazienti di cui non si conoscono le motivazioni all'analisi.

### INDICAZIONI ALLA TAO, OBIETTIVI TERAPEUTICI E DURATA DEL TRATTAMENTO (32)

Negli ultimi tempi si tende a preferire, nell'indicazione del livello di scoagulazione desiderabile, l'atteggiamento terapeutico di "inseguimento del bersaglio" (target) rispetto a quello di "mantenimento nell'intervallo" (range): concettualmente questo punto di vista avrebbe

il vantaggio di mantenere i pazienti più lontani dai limiti inferiore e superiore dell'intervallo terapeutico riducendo quindi la probabilità di oltrepassarli (5). Gli aggiustamenti di dosaggio del farmaco andrebbero effettuati tenendo conto della variabilità totale (biologica ed analitica) del PT e quindi della differenza critica in misurazioni successive (33,34). Lo sviluppo di "software" dedicati, con algoritmi di calcolo del dosaggio, ha dato un valido aiuto al medico prescrittore a cui comunque rimane la decisione finale nel singolo paziente. Ai fini pratici, si conviene che target 2,5 equivale ad un intervallo da 2 a 3 INR e che target 3 equivale ad un intervallo tra 2,5 e 3,5 INR.

*Protesi valvolari cardiache (35,36).* In assenza di profilassi antitrombotica questa condizione è ad alto rischio tromboembolico, stimato in circa il 12% per anno per le protesi in sede aortica e 22% per quelle in sede mitralica, variabili a seconda del tipo di protesi. La TAO riduce significativamente il rischio portandolo a valori variabili fra 1 e 3% a seconda del tipo di valvola, della sede di impianto, della intensità del trattamento anticoagulante. Le modalità di attuazione della TAO in questa indicazione sono riassunte nella Tabella 1.

*Malattie valvolari cardiache.* LA TAO con target 2,5 INR e durata indefinita è indicata nella valvulopatia mitralica reumatica con fibrillazione atriale e/o anamnesi positiva per embolia e/o atrio sinistro con diametro superiore a 55 mm. Se durante TAO ben condotta compare complicanza tromboembolica va aggiunta aspirina 100 mg/die o in alternativa dipiridamolo 400 mg/die o clopidogrel.

Altre valvulopatie, come il prolasso della mitrale, le valvulopatie aortiche e tricuspoidali, la calcificazione dell'anulus mitralico, se non vi è fibrillazione atriale e l'anamnesi per episodi tromboembolici è negativa, non necessitano di profilassi antitrombotica. Se compaiono episodi ischemici transitori va effettuata terapia a lungo termine con aspirina.

*Trombosi cardiaca endocavitaria.* E' indicata TAO con target 2,5 INR fino a consolidamento o scomparsa del trombo.

*Fibrillazione atriale (37-40).* La prevalenza di questa

**Tabella 1**

*La TAO nelle protesi valvolari cardiache*

Tipo di protesi	Note	Target per INR	Durata TAO
Meccanica aortica	basso rischio <sup>1</sup>	2,5	sine die
	alto rischio <sup>2</sup>	3,0	sine die
Meccanica mitralica	tipo vecchio <sup>3</sup>	3,5	sine die
	tipo nuovo <sup>4</sup>	3,0	sine die
Meccanica doppia mitro-aortica	-	3,5	sine die
Biologica	-	2,5	3 mesi
Meccaniche + antiaggreganti <sup>5</sup>	-	3,0	sine die

<sup>1</sup>Valvola a doppio emidisco + ritmo sinusale + normale frazione di eiezione + anamnesi negativa per tromboembolismo + atrio sinistro di dimensioni fisiologiche. <sup>2</sup>Tutti gli altri. <sup>3</sup>Protesi a palla o a disco ingabbiati. <sup>4</sup>Protesi a disco oscillante o a doppio disco. <sup>5</sup>In caso di posizionamento di stent coronarico e in caso di coronaropatie ed embolie durante TAO ben condotta.

condizione nella popolazione occidentale è di circa 0,5% per le classi di età inferiori ai 60 anni e raggiunge circa 8% sopra gli 80 anni. Questa prevalenza è in aumento e per il 2020 negli Stati Uniti sono attese percentuali del 13,5% per la classe di età superiore a 75 anni e del 18,2% sopra gli 85 anni. A causa della formazione di trombi nell'atrio sinistro essa è un fattore di rischio forte ed indipendente per "stroke" tromboembolico (circa 5% all'anno, di cui circa il 15-30% con sequele di invalidità permanente). Nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi la TAO riduce il rischio di "stroke" di circa 60-70%. La TAO si è rivelata più efficace del trattamento con aspirina da solo o combinato con TAO a basso dosaggio. Si stima che vi sia un sottoutilizzo della TAO nella fibrillazione atriale, tale che solo il 55% dei pazienti che hanno indicazione sono realmente trattati. Le modalità di attuazione della TAO in questa indicazione sono riassunte nella Tabella 2.

Nella cardioversione di fibrillazione atriale è indicata TAO con target 2,5 INR da almeno 3 settimane prima della cardioversione a 4 settimane dopo la cardioversione. Nella cardioversione di fibrillazione insorta sicuramente da meno di 48 ore è possibile instaurare il solo trattamento eparinico; la TAO andrà comunque instaurata per le 4 settimane successive alla cardioversione.

*Flutter atriale (41).* Questa condizione, che da un punto di vista fisiopatologico è distinta dalla fibrillazione atriale, costituisce comunque un fattore di rischio tromboembolico e valgono anche per essa le indicazioni generali adottate per la fibrillazione atriale.

*Infarto miocardico acuto (42).* Dopo l'iniziale trattamento eparinico, l'instaurazione di TAO in questi pazienti dipende dalla presenza dei seguenti fattori di rischio tromboembolico: infarto Q anteriore esteso, grave insuf-

ficienza cardiaca, trombosi murale, storia di embolismo polmonare o sistemico, comparsa di fibrillazione atriale.

Se non vi è alcun fattore di rischio la TAO non va intrapresa ed è sufficiente il trattamento antiaggregante a tempo indefinito. Se vi sono fattori di rischio si intraprende la TAO (target 2,5 INR) per almeno 3 mesi o fino a scomparsa dei fattori di rischio tromboembolico, associata al trattamento antiaggregante a tempo indefinito. Se non è possibile il trattamento antiaggregante si può utilizzare la sola TAO con target 3,5 per almeno 3 anni.

*Cardiomiopatia dilatativa (43).* Questa condizione non è di per sé indicazione assoluta alla TAO che trova indicazione, con target 2,5 INR, quando la cardiomiopatia dilatativa si accompagna a fibrillazione atriale, a trombosi endocavitaria o ad episodi tromboembolici.

*Ictus ischemico (44).* La TAO può trovare indicazione solo nell'ictus di origine cardioembolica in cui, con tomografia computerizzata eseguita a 48 ore dai sintomi, si possa escludere una componente emorragica. Il momento in cui intraprendere la TAO dipende inoltre dalla estensione della lesione ischemica e dalla contemporanea presenza di ipertensione arteriosa mal controllata:

- se l'estensione della lesione è minore del 30% di un emisfero e non vi è ipertensione arteriosa: iniziare la TAO subito, con target 2,5 INR a tempo indefinito;
- se l'estensione della lesione è maggiore del 30% di un emisfero e/o vi è ipertensione arteriosa: iniziare la TAO dopo almeno 15 giorni.

In entrambi i casi è indicato trattamento eparinico nella fase acuta.

*Arteriopatie periferiche (45).* In questi pazienti la TAO non è indicata in quanto non è più efficace della antiaggregazione ed ha maggiori rischi emorragici. La TAO (target 2,5 INR, a tempo indefinito, associata ad antiag-

**Tabella 2**

LA TAO nella fibrillazione atriale

Fattori di rischio trombotico <sup>1</sup>	Età	Fattori di rischio emorragico <sup>2</sup>	Target per INR	Durata TAO
Almeno uno presente	in ogni caso	in ogni caso	2,5	sine die
Assenti	<65 anni	in ogni caso	trattamento antiaggregante	
Assenti	66-75 anni	assenti	2,5	sine die
		presenti	trattamento antiaggregante	
Assenti	>75 anni (secondo FCSA <sup>3</sup> )	in ogni caso	2,5	sine die
Assenti	>75 (secondo ACCP <sup>4</sup> )	assenti	2,5	sine die
		presenti	trattamento antiaggregante	

<sup>1</sup>Precedente attacco ischemico transitorio o "stroke" o embolia sistemica. Ridotta funzione ventricolare sinistra. Ipertensione arteriosa. Diabete mellito. <sup>2</sup>Pregressa emorragia cerebrale. Angiomatosi cerebrale. Recente emorragia maggiore. Patologie a rischio emorragico degli apparati gastrointestinale e genitourinario. Anamnesi familiare positiva per emorragie maggiori. <sup>3</sup>Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle terapie antitrombotiche. <sup>4</sup>American College of Chest Physicians.

gregante) può essere considerata solo in gruppi selezionati di pazienti che siano portatori di by-pass venosi.

**Prevenzione del tromboembolismo venoso post-operatorio (46).** Il termine tromboembolismo venoso (TEV) è cumulativo di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP). La TVP, in assenza di profilassi, ha nei pazienti ospedalizzati un'incidenza elevata, che va dal 10-20% nei pazienti sottoposti a trattamento medico al 15-40% dopo chirurgia generale, fino al 40-60% dopo chirurgia ortopedica maggiore. La complicanza più grave è l'EP. La prevenzione anticoagulante di scelta, soprattutto nella chirurgia maggiore del ginocchio e dell'anca, è eparinica. La TAO è di seconda scelta (es. in caso di piastrinopenia da eparina), con target 2,5 INR, fino a completa mobilizzazione del paziente.

**Trattamento del tromboembolismo venoso e prevenzione delle recidive (47).** In tutti i casi è consigliata TAO con target 2,5 INR, che va iniziata immediatamente in contemporanea con il trattamento eparinico. Nella TVP l'utilizzo di trombolitici e/o di manovre di trombectomia è sconsigliato tranne che nel caso di TVP massiva ileofemorale con rischio di gangrena. Anche l'uso di filtri cavali va riservato ai pazienti con controindicazioni o complicanze alla TAO o che abbiano presentato recidive nonostante TAO adeguata.

**Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (48,49).** La sindrome viene definita come la comparsa di trombosi arteriose o venose, o di aborto ricorrente, in associazione con persistente presenza di anticorpi anti  $\beta$ 2-glicoproteina I e/o di anticorpi anticardiolipina. Le modalità di attuazione della TAO in questa indicazione sono riassunte nella Tabella 3.

**TAO in età pediatrica.** In età pediatrica le principali indicazioni risultano essere la prevenzione primaria del tromboembolismo arterioso in pazienti con cardiopatia congenita, intervento chirurgico di connessione atrio-polmonare, protesi valvolari meccaniche, e la profilassi secondaria di trombosi venosa, di EP o di trombosi dei seni venosi cerebrali. Alcuni autori suggeriscono nei bambini livelli di anticoagulazione ridotti rispetto agli adulti, in quanto si è in essi riscontrata una minore generazione di trombina a parità di anticoagulazione rispetto agli adulti (50).

La condotta generale della TAO è sovrapponibile a quella dell'adulto, con alcune peculiarità: la dose iniziale di warfarin dovrebbe essere di circa 0,2 mg per kg di peso corporeo; normalmente la dose media per il range terapeutico nei bambini è maggiore di quella degli adulti; nel bambino spesso il controllo della TAO è più difficile che nell'adulto a causa di difficoltà di prelievo venoso, alimentazione irregolare, maggior frequenza di malattie intercorrenti. Si stima in bambini in TAO che la frequenza media dei controlli di PT sia inferiore a 7 giorni (nell'adulto 15 giorni) e la percentuale di INR in range sia circa 50% (nell'adulto 68%) (51).

### CONTROINDICAZIONI ALLA TAO (32)

Prima di intraprendere la TAO e durante la sua attuazione è necessario rilevare prontamente la comparsa di controindicazioni assolute, che impongono l'immediata cessazione del trattamento, o relative, che impongono una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. Le controindicazioni alla TAO sono riassunte nella Tabella 4.

### La TAO in gravidanza

I farmaci vitamina K antagonisti passano la barriera placentare e possono provocare alta incidenza (fra 14 e 46%) di varie malformazioni fetali anche gravi interessanti più organi ed apparati ed emorragie fetali (52). La TAO in gravidanza va quindi sospesa e sostituita con idonea terapia eparinica. In teoria sarebbe possibile praticare la TAO dopo il primo trimestre e fino alla 36<sup>a</sup> settimana, ma per scopi pratici si preferisce proseguire la terapia eparinica per tutta la durata della gravidanza, sospendendola in imminenza del travaglio per poi riprenderla immediatamente dopo il parto, se per via naturale, o dopo 4 giorni, se per taglio cesareo.

E' importante che tutte le donne in età fertile in TAO vengano istruite a riferire ogni ritardo mestruale con possibile gravidanza.

I farmaci vitamina K antagonisti non passano nel latte materno e pertanto la TAO può essere effettuata durante l'allattamento (53).

**Tabella 3**

*La TAO nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi*

Condizione clinica	Target per INR	Durata TAO
Paziente asintomatico (sola positività di laboratorio)	nessun trattamento	-
TVP/EP primo episodio, secondario	2,5	6 mesi
TVP/EP primo episodio, idiopatico	2,5	sine die
TVP/EP recidive, senza TAO o TAO mal condotta	2,5	sine die
TVP/EP recidive, con TAO ben condotta	2,5 + antiaggregante oppure 3,5	sine die
Trombosi arteriosa: TIA o "stroke" non cardiogenico in assenza di storia di TVP	trattamento antiaggregante	sine die
Trombosi arteriosa, altri casi	2,5	sine die

*TVP, trombosi venosa profonda; EP, embolia polmonare; TIA, attacco ischemico transitorio.*

**Tabella 4****Controindicazioni alla TAO****Controindicazioni assolute**

- Gravidanza nel primo trimestre (elevatissimo rischio di malformazioni fetali) e nelle ultime settimane (rischio di emorragia fetale)
- Recente emorragia maggiore, specie se a rischio vita

**Controindicazioni relative**

- Condizioni generali: malattie psichiatriche, paziente non collaborante, alcoolismo
- Malattie cardiovascolari: ipertensione grave, endocardite batterica, pericardite, insufficienza cardiaca grave
- Malattie renali: insufficienza renale grave, recente biopsia renale
- Malattie neurologiche: ictus recente, recente chirurgia o trauma del sistema nervoso centrale o dell'occhio
- Malattie gastrointestinali: rettocolite ulcerosa, ulcera peptica attiva, varici esofagee, ernia jatale, diverticolosi del sigma
- Malattie epatiche: insufficienza epatica grave, malattie biliari, recente biopsia epatica
- Malattie ematologiche: difetti dell'emostasi, piastrinopenia, piastrinopatia
- Altre: retinopatie, puntura lombare, iniezioni arteriose
- Altre condizioni a rischio: malnutrizione, steatorrea, diete ipocaloriche, tireotossicosi, ipotiroidismo

**Emorragie**

E' importante classificare correttamente gli episodi emorragici al fine di intraprendere la condotta clinica più opportuna. La classificazione delle emorragie è riportata nella Tabella 5.

**TAO, interventi chirurgici e manovre invasive**

La decisione se proseguire o sospendere la TAO in vista di intervento chirurgico o manovra invasiva dipende essenzialmente dal tipo di intervento o manovra; in caso di sospensione, le modalità della terapia eparinica sostitutiva dipendono dal grado di rischio tromboembolico del paziente. La Tabella 6 riporta le principali indicazioni alla sospensione o alla prosecuzione ed i fattori di rischio. In caso di sospensione si prevedono due diverse procedure per la terapia sostitutiva:

- Procedura A (da applicare ai pazienti ad alto rischio tromboembolico): prevede la sospensione della TAO e la sua embricazione con eparina a basso peso molecolare a dosaggi di circa il 70% di quelli terapeutici.
- Procedura B (da applicare ai pazienti a basso rischio tromboembolico): prevede la sospensione della TAO e la sua embricazione con eparina a basso peso molecolare a dosaggi profilattici in monosomministrazione giornaliera.

Vi sono casi particolari in cui la ripresa della TAO dopo l'intervento viene posticipata (neurochirurgia, prostatectomia ed altri interventi urologici, chirurgia oncologica del tratto digerente, chirurgia retinica, chirurgia laparoscopica, taglio cesareo). Nei pazienti con cirrosi epatica va considerato un alto rischio emorragico se il PT basale è maggiore di 1,5 INR. Infine, nei pazienti con insufficienza renale bisogna usare dosaggi di eparina più bassi.

**Estrazioni dentarie semplici**

Si può definire "semplice" l'estrazione dentaria di uno o due elementi dentari, non complicata da difficoltà ana-

tomiche o tecniche. Il giudizio finale rimane ovviamente all'odontoiatra operatore. Le linee guida per l'estrazione dentaria semplice prevedono per il giorno precedente l'estrazione un controllo del PT e l'intervento se INR <3.

Nella nostra pratica quotidiana abbiamo comunque riscontrato difficoltà nell'applicazione di queste linee guida, dovuta ad una certa resistenza da parte degli odontoiatri a proseguire la TAO in vista di estrazioni dentarie per timore di episodi emorragici.

**CORREZIONE DELL'ANTICOAGULAZIONE (54)**

Per "correzione" si intende il ripristino della normale funzionalità del sistema coagulativo, rilevabile mediante il ritorno del PT ai valori di riferimento.

In base alle intensità e velocità desiderate si può così schematizzare l'azione terapeutica correttiva:

- a) semplice sospensione dell'anticoagulante: il ritorno ai valori basali di PT avviene mediamente in 3-5 giorni, a seconda del suo livello attuale e delle concomitanti condizioni del paziente;
- b) somministrazione di vitamina K: richiede almeno 6 ore di latenza, anche se somministrata per via endovenosa; non è quindi idonea a correggere emorragie maggiori;
- c) somministrazioni di plasma fresco (congelato): l'effetto è immediato, ma richiede grandi volumi (non sempre praticabili) e teoricamente può trasmettere infezioni;
- d) somministrazione di concentrati di fattori (complesso protrombinico): l'effetto è immediato. Possono contenere fattori già attivati, con conseguente rischio trombotico. La correzione del difetto di fattore IX è solo parziale.
- e) somministrazione di fattore VII attivato ricombinante (Novoseven®): anche questo farmaco non è privo di rischio trombotico.

La condotta terapeutica, schematizzata nella Tabella 7, dipende dalla presenza o meno di emorragia e dal livello di PT raggiunto.

**Tabella 5***Classificazione delle emorragie**Emorragie maggiori*

Fatali: quando la morte è avvenuta per emorragia e non sarebbe avvenuta se il paziente non fosse stato in TAO

In sede critica: intracranica, oculare con riduzione del visus, nelle articolazioni maggiori, retroperitoneale

Tutte le emorragie per le quali è stata necessaria una soluzione chirurgica o l'applicazione di manovre invasive

Tutte le emorragie che hanno provocato una riduzione acuta di emoglobina maggiore di 20 g/L o per le quali è stato necessario transfondere almeno 2 unità di sangue

*Emorragie minori*

Tutte le altre, eccetto le piccole emorragie

*Emorragie piccole*

Non vanno considerati veri episodi emorragici le piccole ecchimosi, le epistassi che non richiedono tamponamento, il sanguinamento emorroidario sporadico

**Tabella 6***TAO, interventi chirurgici e manovre invasive*

*Si deve sospendere la TAO ed adottare la procedura A (alto rischio trombotico) o B (basso rischio trombotico) in caso di:*

Tutti gli interventi di chirurgia maggiore

Chirurgia minore gastroenterologica: polipectomia, ablazione e coagulazione con laser, sfinterotomia endoscopica, dilatazione pneumatica, biopsia ecoguidata, biopsie a cielo coperto, punture esplorative di cavità: toracentesi, rachicentesi, paracentesi; cataratta con anestesia retrobulbare; cateterismo cardiaco; impianto di defibrillatori e pace-maker; procedure odontoiatriche complesse.

*Si può proseguire la TAO (PT nell'intervallo terapeutico) in caso di:*

Altre manovre: chirurgia cutanea; cataratta con anestesia topica; artrocentesi ed iniezioni nei tessuti molli ed articolari; punture e cateterismi di vene ed arterie superficiali; puntura sternale e biopsia osteomidollare; ecografia transesofagea; procedure odontoiatriche semplici.

*Nota: Condizioni ad alto rischio trombotico: protesi meccanica mitralica; protesi meccanica aortica non recente o associata a fibrillazione atriale; protesi valvolare con pregresso tromboembolismo; fibrillazione atriale con pregresso tromboembolismo o con valvulopatia mitralica; tromboembolismo venoso recente (da meno di 1 mese). Condizioni a basso rischio trombotico: tutte le altre.*

**Tabella 7***Condotta pratica in caso di sovradosaggio di TAO*

Situazione clinica	Condotta pratica
Assenza di emorragia o presenza di emorragie minori	<p>Se PT INR entro il range terapeutico ricercare le cause locali di eventuale emorragia e ridurre il PT INR se clinicamente possibile</p> <p>Se PT INR sopra il range ma &lt;5 INR: riduzione del 50% della dose del primo giorno, prosecuzione a dose ridotta del 10-20%, controllo al settimo giorno</p> <p>Se il PT è fra 5 e 6 INR: riduzione del 50-100% della dose del primo giorno; prosecuzione a dose ridotta del 10-20%, controllo al quarto giorno</p> <p>Se il PT è fra 6 e 8 INR: sospendere TAO il primo giorno con somministrazione di vitamina K due gocce per os, controllo il secondo giorno, prosecuzione a dose ridotta del 10-20%</p> <p>Se il PT è &gt;8 INR: sospendere TAO, somministrazione di vitamina K, controllo il secondo giorno, prosecuzione a seconda del valore di PT raggiunto</p>
Presenza di emorragie maggiori associate a sovradosaggio	<p>Interrompere TAO, somministrare vitamina K endovena (ripetibile dopo 12 ore)</p> <p>Infusione di plasma fresco congelato oppure di complesso protrombinico oppure di fattore VII attivato ricombinante</p>

**SOMMINISTRAZIONE OTTIMALE DELLA TAO****Inizio e orario di assunzione della TAO**

La modalità di inizio più sicura è con una dose di warfarin di 5 mg (1 cp) al giorno per quattro giorni, con con-

trollo del PT il quinto giorno (55). Dosaggi superiori espongono al rischio di emorragia (specie negli anziani) e di fenomeni paradossi di trombofilia (per deficit di Proteina C o S).

I polimorfismi genetici dell'enzima CYP2C9 del citocromo P450 (metabolismo del s-warfarin), del CYP3A4

1A1 e 1A2 (per r-warfarin) e della VKORC1 sono determinanti nella risposta individuale al warfarin. Questa variabilità enzimatica può spiegare almeno in parte la variabilità biologica interindividuale ed interetnica. Su queste conoscenze, integrate con altri dati antropometrici (età, sesso, statura) si basa la costruzione di algoritmi di calcolo della dose di farmaco nella fase di induzione della TAO (56-60). Rimane comunque da verificare la praticabilità di questo approccio rispetto allo schema classico di induzione sopra riportato (61).

L'orario migliore per l'assunzione è nel pomeriggio o alla sera, sempre alla stessa ora, a conoscenza del risultato del PT, senza rapporto con i pasti, in unica somministrazione. L'adozione di schemi scritti da spuntare e di orario fisso di assunzione facilita la compliance.

### Interferenze dietetiche e farmacologiche

Le variabili legate a fattori genetici ed antropometrici possono spiegare cumulativamente circa il 50% della variabilità della risposta al warfarin. La necessità di monitoraggio periodico del PT, ogni 3-4 settimane (in pazienti selezionati anche ogni 6 settimane) (62), deriva però principalmente dalla variabilità intraindividuale, di cui alcuni fattori determinanti sono:

- l'introito alimentare di vitamina K (63,64): il fabbisogno giornaliero è circa 1 µg per kg di peso corporeo, mentre l'introito alimentare di una dieta normale è di circa 300 µg al giorno. E' uso comune distinguere fra gli alimenti quelli ad alto contenuto di vitamina K dagli altri alimenti a contenuto medio o basso, ma in realtà il contenuto di vitamina K nei cibi è altamente variabile e tale distinzione non ha mostrato utilità pratica. E' dimostrato che si ottiene una migliore stabilità della TAO con assunzione alimentare stabile di vitamina K piuttosto che con la sua proibizione (tra l'altro molto difficile da ottenere e carica di implicazioni psicologiche negative per il paziente). Una dieta a contenuto noto di vitamina K è da riservare solo a chi mostra un cattivo controllo della TAO ed abitudini dietetiche molto irregolari;
- la funzionalità epatica e renale;
- le eventuali patologie concomitanti (es. stati febbrili, iper o ipotiroidismi);
- l'assunzione di sostanze (farmaci o erbe) interferenti su assorbimento, metabolismo, escrezione dell'anticoagulante o sulla funzionalità del sistema emostatico (65-67). Un farmaco si definisce interferente quando la sua assunzione o sospensione provoca variazioni di PT INR per le quali necessita una significativa variazione della dose del farmaco anticoagulante (25% di aumento o di diminuzione). Il fenomeno deve avvenire in pazienti stabili da almeno 3 controlli, con buona compliance, in assenza di altre possibili cause di variazione. Un elenco indicativo delle sostanze interferenti (farmaci e sostanze alimentari) è riportato nella Tabella 8.

Nel nostro Centro sono in uso per i pazienti alcune semplici regole che permettono di evitare la gran parte delle complicazioni legate alle interferenze dietetiche e farmacologiche: praticare un'alimentazione a compo-

sizione di vegetali abbastanza costante, evitando soprattutto la introduzione sporadica occasionale di grandi quantità di vegetali o di sostanze inusuali; evitare di mangiare fegato; moderare l'assunzione di alcool; assumere o cessare l'assunzione di farmaci e/o erbe solo se ciò è prescritto da un medico, ricordando al prescrittore di essere in TAO; in caso di dubbi anticipare il controllo programmato del PT al quinto giorno dalla variazione dietetica o farmacologica.

### Resistenza alla TAO

La vera resistenza al farmaco anticoagulante, causata da mutazioni dei geni codificanti per gli enzimi coinvolti nell'effetto farmacologico o nel metabolismo del farmaco, è rara. La necessità di aumentare il dosaggio del farmaco fino a 3 o più compresse al giorno che si incontra nella pratica clinica è più spesso dovuta a fattori intercorrenti, quali interferenze dietetiche o farmacologiche, malassorbimenti, mancata compliance. Questi fattori vanno quindi approfonditamente ricercati e se possibile corretti. In alcuni casi può essere efficace passare da warfarin ad acenocumarolo o viceversa. L'impiego di warfarin per via endovenosa (non disponibile in Italia) è stato segnalato utile in presenza di malassorbimento intestinale (68).

### Decentramento della sorveglianza ed uso di strumentazione portatile per la determinazione del PT

Il continuo aumento del numero dei pazienti in TAO ed il perfezionamento tecnologico di strumentazione portatile per l'esecuzione del PT ha portato negli ultimi anni allo sviluppo di forme decentrate di monitoraggio della TAO. Il grado di decentramento può essere vario e può andare dalla sola esecuzione decentrata del PT con strumento portatile fino alla completa autogestione da parte del paziente.

Le problematiche collegate al decentramento della sorveglianza sono molteplici:

- affidabilità della strumentazione portatile. I vantaggi di questo tipo di strumentazione sono quelli dell'utilizzo di sangue intero, della velocità della procedura analitica e della praticabilità al di fuori del laboratorio. Questi strumenti devono però essere sottoposti ad accurata calibrazione da parte del costruttore e soggetti a periodico controllo di qualità gestito dal Centro di sorveglianza.
- abilità del paziente (o di altre persone preposte) nella esecuzione del PT. Il paziente o il personale addetto alla esecuzione dell'analisi dovrà essere adeguatamente istruito dal Centro sia sulle basi teoriche della analisi sia soprattutto sulle corrette modalità tecniche della sua esecuzione, sulle procedure da adottare in caso di risultati anomali, sulla necessità di un programma di controllo di qualità.
- affidabilità del paziente (o di altre persone preposte) nel riferire segni, sintomi, fenomeni intercorrenti. Gli utenti devono essere istruiti dal Centro sulla estrema importanza di riferire gli eventi clinici intercorrenti e

**Tabella 8***Principali interferenze sulla TAO da farmaci ed alimenti*

Sostanza	Effetto TAO	
	Potenziamento	Inibizione
Antibiotici	ciprofloxacina, cotrimoxazolo, amoxicillina, levofloxacina, tetracicline	rifampicina, griseofulvina, dicloxacillina
Antimicotici	fluconazolo, miconazolo	
Farmaci cardiovascolari	amiodarone, diltiazem, fibrati, statine, propranololo	colestiramina
Antinfiammatori analgesici	fenilbutazone, piroxicam, acetaminofene, interferone	azatioprina
Farmaci neurologici	fenintoina, disulfiram, inibitori del "reuptake" della serotonina	barbiturici, carbamazepina, clordiazepossido
Farmaci gastrointestinali	cimetidina, omeprazolo	sucralfato
Altri	steroidi anabolizzanti, fluorouracile, tamoxifene	mercaptopurina, terapia chelante, vaccinazione antinfluenzale
Sostanze alimentari	mango, ananas, pompelmo, alcool	grandi quantità di alimenti ricchi di vitamina K, fegato, latte di soia, ginseng, tè verde, avocado

devono essere consapevoli che il dato strumentale del PT è inscindibile dalle notizie cliniche di accompagnamento.

- affidabilità, sicurezza e tracciabilità della trasmissione bidirezionale dei dati. I sistemi telematici adottati, oltre che garantire la sicurezza dei dati, devono avere sistemi di controllo di avvenuta ricezione e devono archiviare in automazione le informazioni sia in entrata sia in uscita dal Centro.

Il Centro, tenuto conto delle condizioni operative contingenti e delle risorse umane e materiali disponibili, dovrà selezionare i pazienti da sorvegliare con modalità decentrate e dovrà tenere tracciabilità delle attività educazionali svolte e dei risultati del controllo di qualità dedicato alla strumentazione portatile.

In generale si può affermare che nel confronto con le metodiche tradizionali di monitoraggio i sistemi basati sull'autocontrollo e sull'autogestione applicati a pazienti adeguatamente istruiti si sono dimostrati competitivi sotto il profilo del rapporto costo/efficacia (69-73).

### **L'ESPERIENZA DEL CENTRO DI SORVEGLIANZA TAO DELL'OSPEDALE DI VERONA**

Il nostro Centro, che ha sede presso il Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche dell'Ospedale Civile Maggiore della Azienda Ospedaliera di Verona, nasce alla fine del 1998 con l'intento di rispondere in maniera organizzata e standardizzata alla crescente

richiesta di monitoraggio della TAO da parte soprattutto degli utenti esterni ambulatoriali. Il Centro ha subito aderito, con il numero 186, alla Federazione dei Centri di Sorveglianza della Terapia Anticoagulante (FCSA), successivamente denominata Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (32). La Federazione ha gli scopi di coordinare e supportare i Centri per la trombosi già esistenti, armonizzandone la crescita; favorire la nascita di nuovi Centri con l'obiettivo di portare un Centro in ogni ospedale; realizzare guide e raccomandazioni; 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; realizzare specifici controlli per la qualità; promuovere ed eseguire studi clinici e di laboratorio che possano coinvolgere più Centri; far comprendere a colleghi ed amministratori l'importanza sanitaria e sociale di una efficiente ed efficace sorveglianza dei pazienti in terapia antitrombotica e sensibilizzare in tal senso gli organismi istituzionali, regionali o nazionali, responsabili della politica sanitaria.

Le caratteristiche che un Centro deve possedere per far parte della FCSA sono le seguenti:

1. i Centri devono essere ubicati presso strutture sanitarie pubbliche o private;
2. almeno un membro del Centro deve aver seguito uno dei corsi di formazione organizzati da FCSA;
3. il numero di pazienti seguiti non deve essere inferiore a 30;
4. il Centro dovrebbe preferibilmente espletare tutte le

attività di pertinenza specialistica per la malattia trombotica, ivi incluse la diagnosi strumentale e di laboratorio, il controllo delle terapie antitrombotiche e l'assistenza al paziente anticoagulato in occasione di interventi chirurgici e manovre invasive, ma si può limitare al controllo (clinico e di laboratorio) delle terapie antitrombotiche e all'assistenza al paziente anticoagulato in occasione di interventi chirurgici e manovre invasive;

5. il Centro deve disporre di un laboratorio;
6. il laboratorio del Centro deve essere in grado di assicurare la diagnostica essenziale delle malattie trombotiche ed il controllo delle terapie antitrombotiche secondo lo stato dell'arte;
7. per quanto riguarda la TAO, è richiesta l'espressione del risultato in INR, applicato secondo lo stato dell'arte;
8. la prescrizione della terapia deve essere contestuale al controllo di laboratorio.
9. il Centro si impegna a partecipare a tutti i programmi di VEQ (di laboratorio e clinica) della FCSA;
10. il Centro si impegna a far partecipare un suo componente ad almeno un evento formativo ogni tre anni scelto fra quelli organizzati da FCSA, ivi incluso il convegno nazionale;

Le figure professionali costitutive dei Centri sono:

1. il referente FCSA che rappresenta il Centro presso FCSA;
2. il referente clinico, a cui sono demandate dal referente FCSA le responsabilità della clinica e a cui vengono inviati i materiali necessari per la VEQ clinica ed i rispettivi risultati;
3. il referente di laboratorio, a cui sono demandate dal referente FCSA le responsabilità del laboratorio e a cui vengono inviati i materiali necessari per la VEQ di laboratorio ed i rispettivi risultati.

La FCSA promuove e gestisce due distinti programmi di controllo di qualità:

1. VEQ di Laboratorio, che si basa sull'invio periodico ai Centri di plasmali liofilizzati da testare;
2. VEQ Clinica, che si basa sulla raccolta periodica delle percentuali di tempo di permanenza in range terapeutico (74), sia cumulative sia con scorporo dei primi tre mesi di trattamento (periodo di induzione). Il parametro della percentuale di tempo in range è senz'altro più indicativo della qualità del monitoraggio rispetto alla percentuale di INR in range, che è influenzata dalla variabilità nella frequenza con cui si effettua l'esame.

La partecipazione a questi due programmi è obbligatoria. Inoltre il nostro Centro trova molto utile tenere sotto controllo quotidianamente i seguenti parametri: INR medio; percentuale di INR entro, sotto e sopra il range; dose settimanale media di farmaco prescritta giornalmente; numero di pazienti. E trimestralmente: distribuzione percentuale delle patologie monitorate; complicanze emorragiche e trombotiche; individuazione dei pazienti che non si sono presentati al controllo. Questo dato è importante in quanto può rilevare l'insorgenza di complicanze che altrimenti andrebbero misconosciute e

la FCSA ha predisposto un modello di intervista telefonica per raccogliere in modo corretto i dati necessari (75).

### Operatività del Centro

*Presenza in carico di un nuovo paziente.* Nel nostro Centro la presa in carico di un nuovo paziente per il monitoraggio della TAO avviene su richiesta del paziente stesso, su richiesta diretta del suo medico curante o in seguito ad indicazione su lettera di dimissione dal nostro Ospedale. In ogni caso il medico curante deve, su apposito modulo, formalizzare l'affidamento del suo paziente al nostro Centro. Il paziente dovrà poi formalizzare per iscritto un consenso informato, nel quale si impegna a rispettare le regole del buon rapporto con il Centro, ed in particolare si impegna a riferire le notizie cliniche di interesse per una buona condotta della TAO. Viene quindi effettuato un colloquio con il paziente durante il quale si acquisisce in fotocopia la documentazione clinica (che viene archiviata) attestante l'indicazione alla TAO, la storia clinica, gli esiti dei principali esami di laboratorio e strumentali eseguiti. Durante il colloquio il paziente viene istruito sulla funzionalità del Centro e sui principi generali della terapia. Se necessario il paziente viene visitato dal medico del Centro.

*Prelievo per PT.* I pazienti vengono sottoposti a prelievo venoso presso l'ambulatorio del Centro. I prelievi al quale accedono con una corsia preferenziale dalle ore 7:30 alle ore 9:00, dal lunedì al venerdì.

*Trasporto dei campioni.* I campioni vengono trasportati al laboratorio ogni 20 min. Il tempo di trasporto è di circa 2-4 min.

*Esecuzione del PT.* Il PT viene eseguito immediatamente dopo che il campione è pervenuto al laboratorio.

*Ambulatorio monitoraggio TAO.* A partire dalle ore 8:00 il medico del Centro, presso un ambulatorio dedicato con propria sala di attesa, dispone tramite collegamento informatico dei primi risultati dei PT ed inizia a ricevere individualmente i pazienti. Il paziente restituisce al medico lo schema terapeutico precedente scaduto, sul quale ha risposto con una crocetta alle seguenti tre domande:

1. ha assunto le dosi indicate?
2. ha modificato gli altri farmaci?
3. ha avuto emorragie?

Il medico raccoglie le notizie cliniche, prende visione del risultato del PT e predisponde, con l'aiuto di software dedicato, il nuovo prospetto terapeutico consegnandolo al paziente. L'attività prosegue a ciclo continuo fino ad esaurimento delle richieste. L'attività del medico prosegue con l'approfondimento di casi particolari e con la presa in carico di nuovi pazienti.

*Casi urgenti.* Per i casi urgenti il Centro è disponibile dal lunedì al venerdì dalle 7:00 alle 19:30; negli altri orari e nei giorni prefestivi e festivi è disponibile con reperibilità telefonica.

*Consulenza.* Il Centro svolge attività di consulenza sul singolo caso per i colleghi dei vari reparti dell'Ospedale e per i medici di Medicina Generale e partecipa ad incontri e dibattiti con i colleghi interessati.

*Gestione telematica della prescrizione terapeutica.*

Circa il 10% dei pazienti riceve la prescrizione della terapia via fax. Questa modalità ha il vantaggio per il paziente di risparmiare tempo di attesa che, se pur limitato, può essere critico specialmente per chi lavora, e per il Centro di diluire nella mattinata la fase analitica e di decongestionare l'ambulatorio permettendo al medico di dedicare più tempo all'approfondimento dei casi difficili. La refertazione via fax può essere tuttavia applicata solo a pazienti selezionati curando gli aspetti di sicurezza e di privacy dei dati (76).

### Attività del Centro

Il numero di pazienti seguiti dal Centro è riportato nella Figura 1 ed il numero di terapie prescritte dal Centro è riportato nella Figura 2. La distribuzione delle patologie trattate è illustrata nella Tabella 9. Le caratteri-

stiche dei pazienti sono descritte nella Tabella 10. Il tempo medio di attesa per i pazienti, espresso come "turnaround time" dall'accettazione amministrativa alla consegna dello schema terapeutico, è illustrato nella Tabella 11.

Indicatori di ripetibilità vengono utilizzati per rilevare inattesi scostamenti dalle medie mobili e fornire un segnale di allarme da approfondire. Questi sono l'INR medio giornaliero e la dose settimanale media di farmaco, rilevata giornalmente.

Come indicatori di qualità sono utilizzati lo scostamento nella VEQ del risultato del PT (qualità analitica), la percentuale di INR entro, sopra e sotto il range (qualità clinica), la percentuale di tempo trascorso entro, sopra e sotto il range (qualità clinica) ed, infine, l'incidenza di complicanze (Tabella 12).

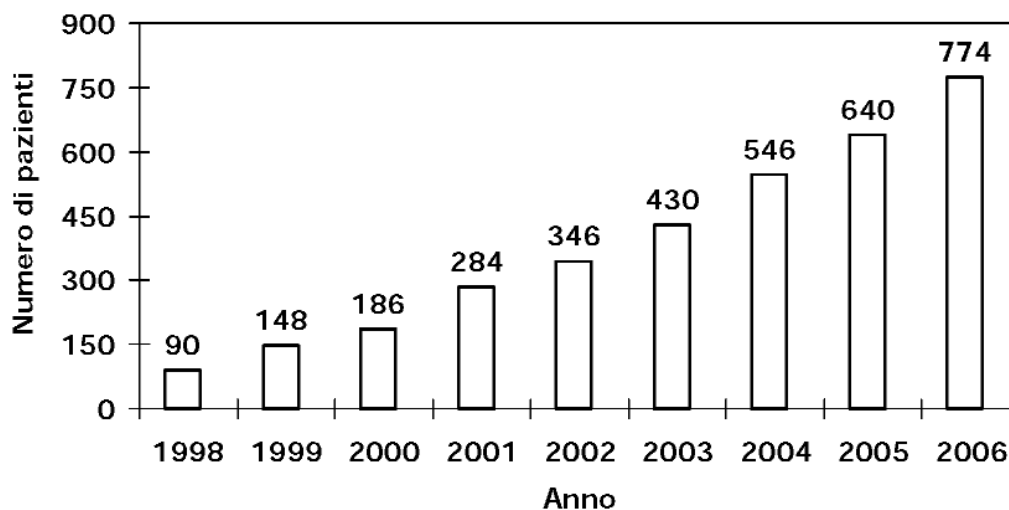


Figura 1

Numero annuale dei pazienti in terapia anticoagulante orale seguiti dal Centro di Sorveglianza dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona.

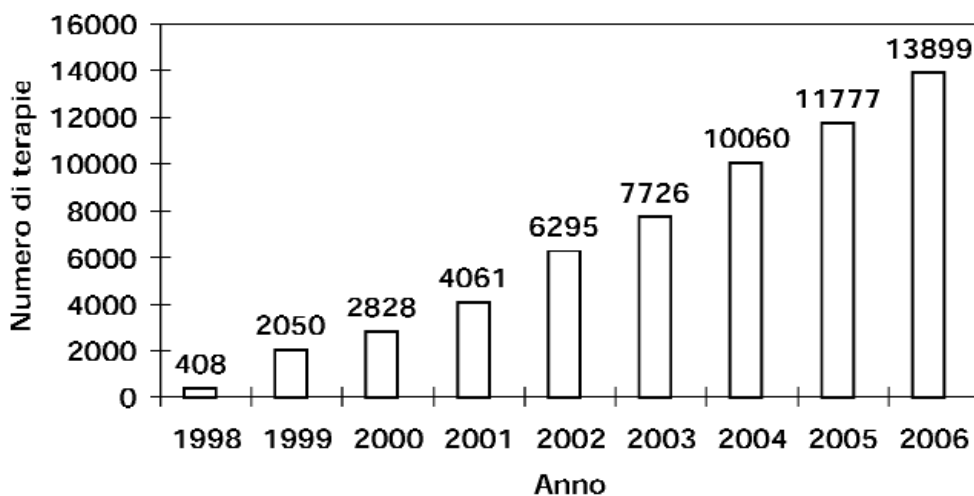


Figura 2

Numero annuale di terapie prescritte del Centro di Sorveglianza TAO dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona.

**Tabella 9**

Patologie in monitoraggio TAO. Periodo di osservazione: maggio 2007

Fibrillazione atriale	53%
Protesi valvolare meccanica	15%
Trombosi venosa / embolia polmonare	13%
Arteriopatie	5%
Valvulopatie	4%
Cardiopatía ischemica	4%
Protesi valvolare biologica	2%
Altro	4%

### Educazione del paziente

In accordo con le linee guida della FCSA (32), dove si auspica e si sollecita da parte dei Centri l'attività educativa come parte integrante del monitoraggio terapeutico, ed alla luce di studi che dimostrano un miglioramento del tempo in intervallo terapeutico dovuto all'attività educativa, anche il nostro Centro effettua tale attività, che può essere schematizzata in verbale individuale, mediante il colloquio con il paziente ed i suoi familiari sia al momento della presa in carico, sia soprattutto durante il monitoraggio, specialmente in occasione di inattesi scostamenti dall'intervallo terapeutico; in forma scritta, mediante materiale informativo lasciato a disposizione dei pazienti nella sala di attesa a loro dedicata; in forma di discussione collettiva, mediante incontri fra pazienti e medici del Centro, a tema o con domande libere, i cui verbali vengono poi distribuiti a tutti i pazienti del Centro; in forma di conferenze con esperti (cardiologi, chirurghi, nutrizionisti, ecc.) che illustrano di volta in volta singoli aspetti del monitoraggio della TAO.

L'Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati (AIPA) fornisce un significativo supporto organizzativo alle atti-

vità educazionali del nostro Centro tramite l'organizzazione o il patrocinio di incontri e convegni, la distribuzione di materiale informativo, l'attività pubblicitaria e promozionale.

### SVILUPPI FUTURI

#### Nuovi farmaci anticoagulanti (77,78)

Dopo quasi 60 anni di utilizzo degli antagonisti della vitamina K se ne sentono sempre più i limiti: lento inizio di azione, variabilità genetica nel loro metabolismo, numerose interazioni dietetiche e farmacologiche sulla loro azione e ristretto intervallo terapeutico. Queste limitazioni hanno ricadute indesiderate sulla condotta terapeutica, come la necessità di embricazione con la terapia eparinica, la variabilità inter- ed intraindividuale del dosaggio, la necessità di frequenti controlli di laboratorio.

Il farmaco anticoagulante ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: buona biodisponibilità con praticabilità della somministrazione orale; nessuna interazione con farmaci e cibi; rapido inizio di azione; finestra terapeutica larga; effetto anticoagulante prevedibile senza necessità di controlli di laboratorio; disponibilità di un antidoto; nessuna tossicità.

Con questi obiettivi negli ultimi anni si sono cercati farmaci con meccanismi d'azione alternativi a quello di provocare un deficit multifattoriale mediante antagonismo sulla vitamina K, focalizzando l'attenzione su meccanismi più selettivi, quali azione diretta o indiretta anti-fattore IIa; azione diretta o indiretta anti-fattore Xa; azione anti-fattore IXa; inibizione delle fasi iniziali della cascata coagulativa.

La base razionale dello sviluppo di sostanze capaci di spostare l'effetto inibitorio sempre più a monte nella cascata coagulativa è il concetto che inibitori selettivi, che agiscono più a monte rispetto agli inibitori della trombina, sono più sicuri nei confronti del rischio emorragico:

**Tabella 10**

Età e sesso dei pazienti sottoposti a TAO e sorvegliati presso il Centro dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona. Periodo di osservazione: primo semestre 2007

Intervallo età, anni	Numero di pazienti in TAO		
	Maschi	Femmine	Totale
0 ÷ 10	0	1	1
11 ÷ 20	0	0	0
21 ÷ 30	0	2	2
31 ÷ 40	7	4	11
41 ÷ 50	13	7	20
51 ÷ 60	43	26	69
61 ÷ 70	112	70	182
71 ÷ 80	182	158	340
81 ÷ 90	66	72	138
91 ÷ 100	1	2	3
Totale	424	342	766

**Tabella 11**

Tempo medio di attesa dei pazienti afferenti al Centro di Sorveglianza TAO di Verona. Su 1384 pazienti scelti casualmente nel gennaio 2007 sono stati misurati i minuti dalla accettazione amministrativa alla consegna dello schema terapeutico (turnaround time). Vengono riportati i tempi corrispondenti al 50° e 90° percentile della distribuzione in tutti i pazienti studiati

Ora accettazione	Turnaround time, min	
	50° percentile	90° percentile
Prima delle 8:00	55	65
8:01-8:30	62	78
Dopo le 8:30	69	83
Totale	62	78

non inibendo direttamente la attività della trombina, essi permettono che tracce di trombina si sottraggano alla neutralizzazione e quindi possano facilitare l'emostasi. Inoltre, poiché la quantità di proteasi seriniche è amplificata ad ogni passo della cascata coagulativa, anticoagulanti il cui bersaglio sia collocato più a monte nella cascata possono essere più efficaci di quelli direttamente agenti sulla trombina.

**Inibitori diretti del fattore IIa.** Inibiscono la trombina legandosi direttamente al suo sito attivo e/o al suo sito di legame per le superfici specifiche. Hanno un effetto dose-risposta prevedibile, poiché inibiscono sia la trombina libera in fase fluida sia quella già legata alla fibrina, e non hanno legame con le proteine plasmatiche. I primi inibitori diretti utilizzati come antitrombotici sono state le irudine ricombinanti (es. lepirudina), che però hanno finestra terapeutica ristretta e richiedono monitoraggio di laboratorio del tempo di tromboplastina parziale attivata.

**Melagatran.** E' un dipeptide con struttura simile a quella del fibrinopeptide A. Ha bassa biodisponibilità e deve essere somministrato per via sottocutanea.

**Ximelagatran.** E' il profarmaco del melagatran. Ha suscitato grande speranza nel recente passato (78), visti i risultati positivi negli studi sulla prevenzione del tromboembolismo in chirurgia ortopedica (protesi di anca e ginocchio), nel trattamento acuto del TEV, nella prevenzione secondaria del TEV, nella prevenzione dello "stroke" in pazienti con fibrillazione atriale ed, in associazione con l'acido acetilsalicilico, nella prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con infarto del miocardio. Può essere somministrato per via orale. Ha scarsa inte-

razione con cibi e farmaci. Non è necessario monitoraggio di laboratorio. Lo ximelagatran però non ha ricevuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) statunitense dopo il riscontro che il 7,9% dei pazienti trattati per più di un mese sviluppavano un incremento transitorio di alanina aminotransferasi.

**Argatroban.** Somministrato endovena, deve essere monitorato. E' controindicato in pazienti con insufficienza epatica; è il farmaco di scelta in pazienti con piastrinopenia da eparina.

**Dabigatran etexilato (BIBR 1048).** E' un profarmaco orale che viene convertito in dabigatran. L'emivita plasmatica è di circa 14-17 ore e l'eliminazione è renale. Attualmente è sottoposto a sperimentazione clinica per la prevenzione del TEV e dello "stroke" nella fibrillazione atriale.

**Inibitori indiretti del fattore IIa.**

**Odiparil (SB-424323).** Agisce potenziando l'azione inibitoria sulla trombina da parte dell'"heparin cofactor II".

**Inibitori diretti del fattore Xa.** I dati di studio su queste molecole sembrano promettenti.

**Inibitori indiretti del fattore Xa.**

**Fondaparinux.** E' il primo degli inibitori selettivi del fattore Xa ad aver ricevuto l'approvazione della FDA. E' un pentasaccaride di sintesi. Si lega fortemente ed esclusivamente alla antitrombina con legame rapido, non covalente e reversibile. Induce un cambiamento conformazionale nella antitrombina che ne aumenta l'affinità per il fattore Xa, potenziando la sua attività di inibitore del fattore Xa di circa 300 volte. Dopo l'azione, il fondaparinux viene rilasciato intatto dal complesso e può agire su nuove molecole di antitrombina. La sua emivita plasmatica è di 17 ore. Può essere somministrato per via sottocutanea una volta al giorno. La "clearance" è renale.

**Idraparinux.** Simile al fondaparinux, ha un legame con la antitrombina più forte, un'emivita plasmatica di circa 80 ore, e può quindi essere somministrato una volta alla settimana. La "clearance" è renale.

Questi farmaci presentano rispetto alle eparine a basso peso molecolare il vantaggio di non legarsi alle piastrine o al "platelet factor 4" e quindi di non causare piastrinopenia. Hanno però lo svantaggio di non essere neutralizzabili da solfato di protamina. Gli studi clinici sull'utilizzo di queste sostanze sono in generale positivi: in particolare il fondaparinux si è dimostrato efficace se confrontato a enoxaparina per la profilassi dopo chirur-

**Tabella 12**

Incidenza di complicanze quale indicatore di qualità clinica. Periodo di osservazione: primo semestre 2007

Complicanza	n	Incidenza, %	
		su 752 pazienti	su 6978 visite
Emorragie maggiori	4	0,5	0,06
Emorragie minori	8	1,1	0,11
Piccole emorragie	36	4,8	0,52
Trombosi	1	0,1	0,01
Totale	49	6,5	0,70

gia e protesi di ginocchio ed anca (79), dopo chirurgia addominale (80), nel trattamento acuto della malattia tromboembolica (81), nell'infarto del miocardio e nella sindrome coronarica acuta (82). Anche l'idraparin si è dimostrato efficace in pazienti con TVP prossimale, ma il suo impiego, alle dosi più elevate, è stato gravato da frequenza di eventi emorragici significativamente superiore a quella del warfarin (83).

#### *Inibitori del fattore IXa.*

Fattore IXa. E' il fattore IX con sito attivo bloccato. Agisce per competizione con il fattore IXa. Uso parenterale.

Anticorpi anti-fattore IX/fattore IXa. Sono anticorpi diretti contro il complesso fattore IX/fattore IXa. Uso parenterale.

TPP-889. Inibitore attivo per via orale.

Queste sostanze hanno già dato qualche risultato in modelli animali.

#### *Inibitori delle fasi iniziali della cascata coagulativa.*

Da un punto di vista teorico i farmaci che agiscono a questo livello hanno un'azione anticoagulante più potente di quelli che agiscono più a valle. Il più importante è il fattore VII con sito attivo bloccato (F VIIai), che ha dato risultati positivi, in associazione con eparina, in uno studio su pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea (78).

#### *Altri meccanismi.*

Drotrecogin alfa (proteina C ricombinante attivata). Utilizzato nel trattamento della sepsi severa, si è dimostrato in alcuni sottogruppi di pazienti più efficace del placebo, rispetto al quale aveva però una incidenza di emorragie maggiori significativamente più elevata (84).

Analogo della trombomodulina. E' un analogo solubile del dominio extracellulare della trombomodulina. Si lega alla trombina sottraendola alla sua azione procoagulante e formando un complesso che è potente attivatore della Proteina C. Ha dato risultati in modelli sperimentali animali ed in pazienti con coagulazione intravascolare disseminata.

### **Il futuro dei Centri FCSA**

Nel futuro prossimo è previsto l'impiego clinico esteso dei nuovi farmaci anticoagulanti e, anche se le vicissitudini dello ximelagatran inducono a prudenza nelle previsioni, vi è chi ipotizza già fra circa tre anni il primo importante cambiamento terapeutico: "...over the next 3 years, at least one of these agents will be successfully licensed for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery, which will act as a springboard for the gradual replacement of current anticoagulants" (85).

L'utilizzo di farmaci anticoagulanti che non richiedono monitoraggio di laboratorio delinea uno scenario completamente nuovo nel quale i Centri FCSA sembrano perdere la loro funzione tradizionale legata al contatto periodico con i pazienti per la determinazione del PT e la successiva prescrizione terapeutica. In realtà già attualmente e sempre di più i Centri FCSA svolgono anche altre funzioni cruciali nella gestione delle patologie tromboemboliche, quali la consulenza medica, la diagnostica clinica e di laboratorio, l'attività educativa e

l'attività scientifica. Il rapporto con i pazienti e con i loro medici potrà quindi prescindere dal controllo di laboratorio del PT, per assumere nuove fisionomie che sviluppino ulteriormente l'efficacia clinica dei Centri e non ne disperdano il prezioso patrimonio di conoscenze fin qui accumulato.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Dam H. Haemorrhages in chicks reared on artificial diets: a new deficiency disease. *Nature* 1934;133:909-10.
2. Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1940;138:21-33.
3. Stahmann MA, Huebner CF, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1940;138:513-27.
4. Overman RS, Stahmann MA, Huebner CF, et al. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. XIII. Anticoagulant activity and structure in the 4-hydroxycoumarin group. *J Biol Chem* 1940;153:5-24.
5. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998;114:S445-69.
6. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, et al. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998;80:899-902.
7. Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sc* 1935;190:501-11.
8. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. Samples: from the patient to the laboratory. The impact of preanalytical variables on the quality of laboratory results. Darmstadt: Git Verlag GmbH, 1996.
9. Ho CH, Lin MW, You JY, et al. Variations of prothrombin time and international normalized ratio in patients treated with warfarin. *Thromb Res* 2002;107:277-80.
10. Bleske BE, Welage LS, Warren EW, et al. Variations in prothrombin time and international normalized ratio over 24 hours in warfarin-treated patients. *Pharmacotherapy* 1995;15:709-12.
11. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Short-term venous stasis influences routine coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:453-8.
12. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, et al. Influence of the centrifuge time of primary plasma tubes on routine coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:525-8.
13. Owren PA. Thrombotest. A new method for controlling anticoagulant therapy. *Lancet* 1959;2:754-8.
14. Owren PA. Normotest in the evaluation of liver function. In: *Human blood coagulation*, Leiden: University Press, 1969;369-78.
15. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol* 2001;115:672-8.
16. Rosborough TK, Shepherd MF. Unreliability of international normalized ratio for monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulant. *Pharmacotherapy* 2004;24:838-42.
17. Thom J, Ivey L, Gilmore G, et al. Evaluation of the phospholipid-rich dilute Russell's viper venom assay to monitor oral anticoagulation in patients with lupus anticoagu-

- lant. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:353-7.
18. WHO Expert Committee on Biological Standardization. 28 report. WHO Tech Rep Series 1977;610:14-5.
  19. WHO Committee on Biological Standardization: guidelines for thromboplastins and plasmas used to control anticoagulant therapy. WHO Tech Rep Series 1999;889:64-93.
  20. van den Besselaar AM. Comparison of lyophilized plasmas with fresh plasmas for calibration of thromboplastin reagents in oral anticoagulant control. *Br J Haematol* 1996;93:437-44.
  21. van den Besselaar AM. Field study of lyophilised plasmas for local prothrombin time calibration in The Netherlands. *J Clin Pathol* 1997;50:371-4.
  22. Palareti G, Coccheri S, Poggi M, et al. Oral anticoagulant therapy control: evidence that INR expression improves the inter-laboratory comparability of results--the Bologna oral anticoagulant control exercise. *Thromb Haemost* 1987;58:905-10.
  23. Kitchen S, Walker ID, Woods TA, et al. Thromboplastin related differences in the determination of international normalised ratio: a cause for concern? Steering Committee of the UK National External Quality Assessment Scheme in Blood Coagulation. *Thromb Haemost* 1994;72:426-9.
  24. Poller L. Screening INR deviation of local prothrombin time systems. *J Clin Pathol* 1998;51:356-9.
  25. Becker DM, Humphries JE, Walker FB, et al. Standardizing the prothrombin time. Calibrating coagulation instruments as well as thromboplastin. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:602-5.
  26. van den Besselaar AM, Bertina RM. Multi-center study of thromboplastin calibration precision--influence of reagent species, composition, and International Sensitivity Index (ISI). *Thromb Haemost* 1993;69:35-40.
  27. Ray MJ, Smith IR. The dependence of the International Sensitivity Index on the coagulometer used to perform the prothrombin time. *Thromb Haemost* 1990;63:424-9.
  28. Poller L, Thomson JM, Taberner DA. Effect of automation on prothrombin time test in NEQAS surveys. *J Clin Pathol* 1989;42:97-100.
  29. McKernan A, Thomson JM, Poller L. The reliability of international normalized ratios during short-term oral anticoagulant therapy. *Clin Lab Haematol* 1988;10:63-71.
  30. Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, et al. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost* 1994;71:727-30.
  31. Kitchen S, Jennings I, Woods TA, et al. Local calibration of international normalised ratio improves between laboratory agreement: results from the UK National External Quality Assessment Scheme. UK NEQAS (Blood Coagulation) Steering Committee. *Thromb Haemost* 1999;81:60-5.
  32. Guida alla terapia con anticoagulanti orali. Raccomandazioni della Federazione dei centri per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle terapie antitrombotiche (FCSA). Terzo accordo generale della Federazione. VI ed, 2007.
  33. Lassen JF, Brandslund I, Antonsen S. International Normalized Ratio for Prothrombin time in patients taking oral anticoagulants: critical difference and probability of significant change in consecutive measurements. *Clin Chem* 1995;41:444-7.
  34. Kjeldsen J, Lassen JF, Pretersen PH, et al. Biological variation of International Normalized Ratio for prothrombin times, and consequences in monitoring oral anticoagulation therapy: computer simulation of serial measurements with goal-setting for analytical quality. *Clin Chem* 1997;43:2175-82.
  35. Acar J, lung B, Boissel JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996;94:2107-12.
  36. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:S457-82.
  37. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:S429-56.
  38. Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
  39. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, et al. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-36.
  40. Miyasaka Y, Nbarne ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmstead County, Minnesota, 1980-2000, and implications on the projection for future prevalence. *Circulation* 2006;114:970-9.
  41. Ghali WA, Wasil BI, Brant R, et al. Atrial flutter and the risk of thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:101-7.
  42. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:S513-48.
  43. Cheng JW, Spinler SA. Should all patients with dilated cardiomyopathy receive chronic anticoagulation? *Ann Pharmacother* 1994;28:604-9.
  44. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-65.
  45. Anand SS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (the Dutch bypass oral anticoagulants or aspirin study). *Lancet* 2000;355:346-51.
  46. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:S338-400.
  47. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:S401-28.
  48. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
  49. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-53.
  50. Massicotte P, Leaker M, Marzinotto V, et al. Enhanced thrombin regulation during warfarin therapy in children compared to adults. *Thromb Haemost* 1998;80:570-4.
  51. Palareti G. Warfarin anticoagulation in children made easier. *Thromb Res* 2006;118:667-9.
  52. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, et al. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:197-203.

53. Clark SL, Porter TF, West FG. Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000;95:938-40.
54. Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477-80.
55. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997;126:133-6.
56. Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *Thromb Thrombolysis* 2006;22:191-7.
57. Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 genotypes. *Clin Chem* 2007;53:1199-205.
58. Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood* 2007;109:2477-80.
59. Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, et al. Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet* 2006;51:249-53.
60. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1. Rationale and perspective. *Thromb Res* 2007;120:1-10.
61. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C. A simple scheme to initiate oral anticoagulant treatment in outpatients with nonrheumatic atrial fibrillation. *J Cardiol* 2001;88:1214-6.
62. Pengo V, Barbero F, Biasiolo A, et al. A comparison between six- and four-week intervals in surveillance of oral anticoagulation treatment. *Am J Clin Pathol* 2003;120:944-7.
63. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;93:872-5.
64. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, et al. Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K1 content. *Thromb Haemost* 1997;77:504-9.
65. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, et al. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.
66. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 2005;45:127-32.
67. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-106.
68. Gellatly RM. Intravenous warfarin as an alternative for anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2007;27:933-5.
69. Ansell J, Jacobson A, Levy J, et al. International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol* 2005;99:37-45.
70. McCahon D, Murray ET, Jowett S, et al. Patient self management of oral anticoagulation in routine care in the UK. *J Clin Pathol* 2007;60:1263-7.
71. Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, et al. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol* 2007;60:311-4.
72. Regier DA, Sunderji R, Lynd LD, et al. Cost-effectiveness of self-managed versus physician-managed oral anticoagulation therapy. *CMAJ* 2006;174:1847-52.
73. Paniccia R, Prisco D. Il point of care in coagulazione. *Biochim Clin* 2004;28:542-51.
74. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
75. FCSA, Guida pocket terapia anticoagulante orale, 2007.
76. Facchinetti R, Nicoli M, Rizzotti P. Alfabetizzazione telematica nei Pazienti in terapia anticoagulante orale. *RiMeL* 2006;2:244-9.
77. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood* 2005;105:453-63.
78. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005;3:1843-53.
79. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
80. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1212-20.
81. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
82. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J* 2001;22:1716-24.
83. PERSIST investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis. A phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2004;2:47-53.
84. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, et al. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:993-1000.
85. Eriksson BI, Quinlan DJ. Oral anticoagulants in development: focus on thromboprophylaxis in patients undergoing orthopaedic surgery. *Drugs* 2006;66:1411-29.