Linee guida per il monitoraggio della terapia anticoagulante

G. Palareti
Divisione Angiologia e Coagulazione, Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Bologna

Introduzione

La terapia anticoagulante orale (TAO) costituisce un trattamento di grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie trombotiche e della patologia vascolare in genere. È un trattamento "salvavita", indispensabile e non sostituibile in numerose condizioni cliniche, di durata prolungata, spesso per tutta la vita. Il numero dei pazienti in terapia anticoagulante è in costante aumento in tutti i paesi a struttura sanitaria avanzata; nel nostro Paese si stima siano oltre 600.000, con un incremento rilevante, soprattutto tra le persone anziane.
Una caratteristica fondamentale di questo trattamento è che il farmaco impiegato non può essere somministrato con dosi fisse, ma deve essere regolato secondo il reale effetto anticoagulante ottenuto, da soggetto a soggetto e variabile nel tempo anche nello stesso individuo. Per questo motivo è indispensabile eseguire periodicamente un test di laboratorio (Tempo di Protrombina, con il risultato espresso in INR - International Normalized Ratio) al fine di misurare il livello di anticoagulazione raggiunto, che non deve essere né eccessivo (aumenta il rischio emorragico), né scarso (si riduce la protezione dalla trombosi) e regolare di conseguenza la dose giornaliera del farmaco.

La "sorveglianza" dei pazienti anticoagulati

Per ottimizzare l'efficacia terapeutica del trattamento anticoagulante e ridurne al minimo i rischi è necessario che i pazienti siano adeguatamente informati sulle caratteristiche peculiari di questa cura, siano guidati nelle dosi giornaliere da assumere e nelle varie circostanze che possono interagire con la terapia (associazione di altri farmaci, estrazioni dentarie, interventi chirurgici, esami traumatici, ecc.). Inoltre è importante che i pazienti siano consigliati e trattati in modo appropriato nei casi in cui si verifichino complicanze durante il trattamento. Tutto questo costituisce ciò che gli esperti chiamano "sorveglianza dei pazienti anticoagulati", e rappresenta un'importante attività sanitaria che richiede competenze specifiche, personale addestrato e motivato, organizzazione e strutture adeguate. Studi scientifici recenti, anche relativi alla realtà italiana, hanno dimostrato che le complicanze emorragiche o trombotiche sono più frequenti qualora la sorveglianza dei pazienti anticoagulati non sia effettuata in modo adeguato. Ciò costituisce un importante fattore di rischio per i pazienti, ma rappresenta anche una causa di sprechi di risorse e di aumento dei costi (dei ricoveri che avrebbero potuto essere evitati, delle indagini diagnostiche e delle terapie necessarie nella fase acuta delle complicanze e le spese per gli eventuali esiti negativi).

Fattori decisivi per l'efficacia e la sicurezza della TAO

Le funzioni indispensabili per garantire il miglior livello di efficacia e sicurezza della TAO sono:
a) idonea indicazione alla TAO, scelta del range terapeutico e durata del trattamento
b) educazione sanitaria del paziente
c) determinazione tecnicamente adeguata dell'INR
d) prescrizione periodica della dose giornaliera idonea di anticoagulante
e) guida nelle situazioni particolari (cure dentarie, malattie associate, chirurgia, manovre invasive, ecc.)
f) valutazione della qualità conseguita con il trattamento (sia per quanto riguarda l'aspetto di laboratorio che per i risultati clinici).

a) Per quanto riguarda le indicazioni, i range terapeutici e la durata del trattamento si rimanda alla Tabella 1 e, per una trattazione più dettagliata, alla Guida della FCSA (1). Ogni paziente deve avere una visita iniziale che valuti le sue condizioni generali e quelle specifiche che hanno portato alla TAO. Deve essere presa in esame la presenza e l'entità di fattori di rischio emorragico o trombotico. In questo modo sarà definita la più opportuna intensità del trattamento (target terapeutico), la sua durata prevista e la necessità di visite periodiche specialistiche di controllo.

Tabella I. Indicazioni alla TAO, range terapeutici e durata del trattamento raccomandati dalla FCSA (1).

Indicazione	Intervallo terapeutico (INR)	Durata
Protesi valvolari cardiache		
Meccaniche	2,5-4,5	Indefinita
Biologich	2-3	3 mesi
Malattie valvolari cardiache	2-3	Indefinita
Trombosi cardiaca endocavitaria	2-3	Fino a scomparsadel trombo
Fibrillazione Atriale	2-3	Indefinita
Cardiomiopatia dilatativi	2-3	Indefinita
Infarto Miocardico		
Prevenzione del tromboembolismo	2-3	3 mesi
Prevenzione delle recidive e riduzione della mortalità	3-4,5	Almeno 3 aa.
Tromboembolismo arterioso ricorrente	3-4,5	Indefinita
Prevenzione della trombosi venosa profonda	1,5-2,5	Da stabilire caso per caso
Trattamento e prevenzione secondaria TVP e EP		
In presenza di fattori scatenanti	2-3	3 mesi
Dopo un primo evento idiopatico	2-3	Almeno 6 mesi
Dopo recidiva (o trombofilia multipla)	2-3	Indefinita

È opportuno che per ciascun paziente sia definito, sin da prima dell'inizio della TAO, chi o quale Servizio sarà il punto di riferimento per regolare la terapia. Chi prescrive il trattamento, se non segue direttamente il paziente, deve occuparsi di individuare il professionista o il Servizio cui affidarlo per la sorveglianza.
Il paziente infine deve essere informato su come poter accedere facilmente ad una struttura di emergenza in caso di necessità.

b) Una adeguata informazione circa le caratteristiche della TAO deve essere fornita al paziente prima dell'inizio del trattamento e deve essere prevista anche la possibilità che il paziente rifiuti tale trattamento, specie se sono possibili alternative terapeutiche. Il paziente deve essere informato che la TAO serve per ridurre il rischio di trombosi, ma che comporta però rischi emorragici, specie se mal controllata, e che richiede controlli periodici del sangue con aggiustamento conseguente delle dosi giornaliere. Il Paziente deve ricevere tutti gli elementi informativi ed educazionali utili per ottimizzare la qualità del trattamento. È importante distribuire del materiale illustrativo che contenga le informazioni indispensabili sulla TAO, espresse in modo chiaramente comprensibile. È indispensabile un colloquio con persona esperta (medico o infermiere) in merito allo stile di vita e alle abitudini che possono aver un effetto sulla conduzione della terapia.

c) La misura del livello raggiunto di anticoagulazione deve essere effettuata in un laboratorio idoneo. A questo scopo il laboratorio deve eseguire il Tempo di Protrombina usando una tromboplastina commerciale di sensibilità adeguata (deve avere un valore di ISI – International Sensitivity Index – non superiore a 1.5) ed esprimere il risultato come INR (International Normalized Ratio). Il laboratorio deve effettuare con regolarità un controllo di qualità interno per la coagulazione, partecipare ad un di controllo di qualità esterno in coagulazione, ed è altamente raccomandabile che partecipi ad un controllo di qualità esterno specifico per pazienti in TAO (quale è ad es. il controllo di qualità della FCSA).
Poiché il paziente può scegliere di monitorare da sé stesso la TAO tramite coagulometro portatile è necessario che siano poste in commercio soltanto apparecchiature che consentano una misura affidabile (e validata) dell'INR e devono essere definite idonee e periodiche procedure di manutenzione e di verifica della loro qualità. I pazienti devono ricevere un adeguato addestramento all'uso dell'apparecchio proposto e tutti gli elementi informativi ed educazionali necessari da parte di personale preparato allo scopo e seguendo un programma di insegnamento specificatamente strutturato.

d) Al paziente anticoagulato deve essere fornita un'idonea sorveglianza (visita periodica con prescrizione della dose giornaliera adeguata di anticoagulante). La prescrizione del dosaggio dell'anticoagulante non deve tener conto solamente del risultato di laboratorio rispetto a quelli precedenti, ma è un atto medico che deve valutare le condizioni cliniche del paziente ed eventuali variazioni nella storia recente (terapie associate, malattie intercorrenti, comparsa di complicanze, ecc.).
La cartella clinica del paziente (meglio se con supporto informatico) deve essere aggiornata con i risultati degli esami di laboratorio, delle visite periodiche e delle relative prescrizioni.
Il risultato della visita periodica deve essere consegnato al paziente come referto-prescrizione in cui sia dettagliato il risultato in INR, la dose giornaliera del farmaco (che deve essere chiaramente visibile in dettaglio e facilmente comprensibile); deve inoltre essere stabilito l'appuntamento per il controllo successivo.

e) Una azione di guida nelle situazioni particolari, quali cure dentarie, malattie associate, chirurgia, manovre invasive, ecc. è indispensabile per proteggere il paziente da eccessivi rischi emorragici o trombotici in seguito a variazioni non appropriate della dose di anticoagulante.
f) Occorre avere consapevolezza sia del livello qualitativo raggiunto del controllo di laboratorio che degli eventi avversi che si possono registrare durante il trattamento. A questo scopo occorre una specifica informatizzazione ed archiviazione dei risultati e della storia del trattamento effettuato in ogni paziente. Alcuni programmi informatici specifici sono in grado di quantificare la qualità del trattamento secondo parametri diversi. Il tipo (maggiore o minore) e l'incidenza delle complicanze cliniche, sia emorragiche che trombotiche, devono essere registrati. Valutazione della qualità conseguita con il trattamento (sia per quanto riguarda l'aspetto di laboratorio che per i risultati clinici).

Guida nelle situazioni di chirurgia odontoiatrica

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che interventi di chirurgia odontoiatrica possono essere eseguiti in corso di TAO mantenendo il valore di INR nell'intervallo terapeutico. In questo caso è necessario controllare l'INR il giorno prima dell'intervento per verificare che sia nell'intervallo terapeutico. Durante la manovra sono da raccomandare irrigazioni con acido tranexamico e vanno applicati punti di sutura. Nei giorni seguenti si effettueranno sciacqui con acido tranexamico ogni 6 ore per sette giorni; la rimozione dei punti di sutura sarà effettuata dopo 7-8 giorni.
Sebbene la procedura suddetta sia stata validata da studi clinici controllati, non è sempre facile convincere il dentista che la cura dentaria può essere effettuata senza grandi rischi emorragici, pur senza modificare la condotta della TAO. Un recente studio italiano (2) ha dimostrato che anche in pazienti anticoagulati per patologie associate ad alto rischio trombotico è possibile adottare uno schema semplice di comportamento, basato sulla sospensione del farmaco anticoagulante nei due giorni precedenti l'intervento chirurgico e nella ripresa del trattamento la sera stessa. Pur non garantendo una riduzione dell'INR omogenea in tutti i pazienti questo schema è risultato essere sicuro per quanto riguarda la comparsa di emorragie peri-operatorie, ma anche efficace in quanto non ha comportato il verificarsi di alcuna complicanza trombotica. Lo schema suddetto appare particolarmente applicabile in modo favorevole a quei pazienti, i più numerosi, i quali essendo affetti da patologie cardiovascolari a più basso rischio tromboembolico e che richiedono livelli più moderati di anticoagulazione (range terapeutico 2.0-3.0 INR) possono con più efficacia e sicurezza essere preparati all'intervento chirurgico dentale tramite due giorni di sospensione dell'anticoagulante, con ripresa del trattamento la sera stessa dell'intervento.

Rischio e prevenzione delle emorragie

La comparsa di emorragie costituisce la principale complicanza della TAO. Gli studi recenti riportano un'incidenza di emorragie variabile dal 7.6 al 16.5% anni/paziente, mentre la frequenza di emorragie maggiori raggiunge lo 1.3-2.7% (3). Emorragie possono comparire con qualsiasi livello di anticoagulazione, specie in relazione a caratteristiche di rischio specifiche del singolo paziente (4). Va però tenuto in considerazione che la loro incidenza aumenta fortemente con l'aumento dell'intensità di anticoagulazione crescendo fortemente per valori di INR > 5.0. Ciò sottolinea l'importanza di evitare una condizione di eccessiva anticoagulazione (o "sovradosaggio") e di ridurre per quanto possibile il tempo trascorso a valori abnormemente elevati di INR. Di fronte ad una situazione di sovradosaggio la decisione terapeutica deve tener conto di: a) presenza o meno di emorragie in atto e della loro gravità (minori, maggiori o a rischio vitale); b) grado di eccessiva anticoagulazione (livello di INR); c) eventuale necessità di intervento chirurgico o di altre manovre invasive; d) rischio individuale di trombosi qualora la coagulabilità del sangue sia completamente ripristinata.

Possibili modalità di intervento

La sospensione dell'anticoagulante rappresenta la prima misura di fronte ad un sovradosaggio. Va considerato però che sono necessari alcuni giorni, specie per le persone anziane, prima che l'INR raggiunga il valore target (Tab. II).

Tabella II. Tempi necessari per raggiungere i valori desiderati di INR dopo sospensione dell'anticoagulante orale (5).

Condizione di partenza	Obiettivo INR	Tempo necessario
Range terapeutico	1.0-1.5	3-4 gg
INR 5.0-8.0	2.0-3.0	3 gg
INR > 8.0	2.0-3.0	4-5 gg

La somministrazione di Vitamina K1 rappresenta una forma di intervento con risultato più rapido. La Vitamina K1 è disponibile come soluzione iniettabile (Konakion fiale, contenente 10 mg di Vitamina K1) od orale (Konakion gocce, 1 gtt = 1 mg). Vi sono evidenze che la somministrazione per *os* di piccole quantità di Vitamina K1 sono in grado di ridurre l'INR a valori terapeutici in circa 24 h (6). L'impiego della Vitamina K1 è particolarmente indicato quando: a) pur in assenza di emorragie l'INR sia particolarmente elevato (> 7.0) e/o sia preferibile ripristinare rapidamente un valore terapeutico dell'INR; b) sia richiesto un intervento chirurgico o comunque manovre per le quali sia ottimale un INR compreso tra 1.0 e 1.5; c) in presenza di emorragie maggiori. Occorre tener presente i

possibili inconvenienti della somministrazione di vitamina K1, quali il rischio di trombosi quando si normalizza la coagulabilità del sangue; la induzione di resistenza agli AO; e infine, possibili reazioni anafilattoidi quando sia usata la via e.v.
L'impiego di trasfusioni di plasma fresco congelato per correggere una condizione di sovradosaggio è utilizzato da tempo alla dose di 15 ml/Kg. Tuttavia deve essere tenuto presente che l'efficacia di tale approccio può essere dubbia (possono esservi livelli di fattore IX ancora insufficienti per garantire un'emostasi efficace, (7) e che comunque sono necessari volumi notevoli di plasma.
La somministrazione di concentrati di fattori coagulativi protrombinici ha sicuramente un effetto più immediato e completo. Sono commercialmente disponibili concentrati contenenti i fattori II, IX e X, mentre il fattore VII non è contenuto ed occorre quindi associare anche un concentrato specifico di fattore VII. I concentrati protrombinici, il cui impiego non è esente da un rischio trombotico, vengono somministrati alla dose di 35 U/Kg di peso e il concentrato di fattore VII alla dose di 20 U/Kg.

Trattamento delle emorragie

In presenza di emorragie minori senza sovradosaggio l'obiettivo è quello di ricercare possibili cause locali di emorragia e di mantenere l'INR nel range terapeutico o anche di ridurlo se indicato dalle condizioni cliniche.
In caso di emorragie minori associate a sovradosaggio l'obiettivo è quello di riportare rapidamente l'INR al target terapeutico mediante gli interventi sopra indicati. In caso di emorragie maggiori l'obiettivo è quello di ottenere una rapida normalizzazione della coagulazione: si sospende la somministrazione di AO, e si somministrano 5 mg di Vitamina K1 endovena (con infusione lenta, che può essere ripetuta dopo 12 h); è indicata la somministrazione di plasma fresco congelato alla dose di 15 ml/Kg di peso corporeo oppure di concentrati protrombinici alla dose di 35-50 U/Kg associati a concentrati di fattore VII alla dose di 20 U/Kg. La scelta tra questi due approcci sarà basata sulla valutazione individuale del rischio legato all'emorragia in atto e di quello trombotico, oltre che sulla disponibilità dei prodotti. In caso di emorragie intracraniche o a rischio di morte è consigliabile l'impiego di concentrati protrombinici (e di fattore VII) al posto del plasma fresco congelato al fine di garantire una immediata e completa normalizzazione della coagulabilità del sangue (8).

Bibliografia

1. Palareti G, Dettori AG, Ciavarella N, et al. A guide to oral anticoagulant therapy. Haemostasis 1998; 28:1-46.
2. Russo G, Corso LD, Biasiolo A, Berengo M, Pengo V. Simple and safe method to prepare patients with prosthetic heart valves for surgical dental procedures. Clin Appl Thromb/Hemost 2000; 6: 90-3.
3. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Lancet 1996; 348:423-8.
4. Levine M. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy. In: Poller L, Hirsh J, eds. Oral anticoagulants. New York: Arnold, 1996: 180-91.
5. Baglin T. Management of warfarin (coumarin) overdose. Blood Reviews 1998; 12: 91-8.
6. Pengo V, Banzato A, Garelli E, Zasso A, Biasiolo A. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation - low oral dose of phytonadione (vitamin-k1) compared with warfarin discontinuation. Blood Coagulation & Fibrinolysis 1993; 4: 739-41.
7. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston FE. 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.
8. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999; 45: 1113-8.