

Alessandro Filippi¹, Giuseppe Ventriglia²

¹ Responsabile Area Cardiovascolare SIMG; ² Responsabile Nazionale Area Progettuale Formazione SIMG

I “vecchi” anticoagulanti orali: uno strumento sempre prezioso

Se i nuovi anticoagulanti orali (NAO) hanno rappresentato un indubbio passo in avanti nel campo della terapia anticoagulante, i “vecchi” antagonisti della vitamina K (VKA) mantengono ancora un ruolo insostituibile. Ricordiamo le indicazioni riportate dalla scheda tecnica di questi farmaci: profilassi e terapia dell'embolia polmonare, della trombosi venosa profonda, della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale (FA) cronica, a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche, a trombosi murale intracardiaca, a infarto miocardico acuto; profilassi del reinfarto.

Se consideriamo le attuali indicazioni dei NAO (sommando le indicazioni delle tre molecole attualmente rimborsate in Italia, dal sito AIFA visitato l'11/09/2014) ci rendiamo conto che alcune condizioni cliniche possono essere trattate solo con VKA o per le quali il rimborso del SSN è previsto solo per VKA:

1. protesi valvolari profilassi antitrombotica (indicazione);
2. FA valvolare profilassi antitrombotica (indicazione);
3. trombosi murale intracardiaca (indicazione);
4. FA non valvolare con TTR > 70% e HASBLED < 4 profilassi antitrombotica (solo rimborsabilità SSN)^a.

Una stima delle motivazioni per l'utilizzo dei VKA è deducibile dai dati della ASL della Provincia di Frosinone¹ (Tab. I).

Mentre nei casi sopra segnalati i VKA sono l'unica opzione, in altre situazioni cliniche il medico può scegliere tra VKA e NAO^b. Non è questa la sede per esaminare i pro e i contro della scelta nell'ambito delle differenti patologie, anche se per quanto riguarda la necessità o meno di passare a NAO in pazienti già in terapia con VKA vale la regola generale che in caso di controllo stabile e adeguato e in assenza di elevato rischio emorragico (HASBLED elevato, TTR inadeguato, difficoltà a regolari controlli INR), di difficoltà gestionali e/o di esplicita preferenza del paziente, la terapia con VKA può essere tranquillamente proseguita.

TABELLA I.

Sintesi delle motivazioni utilizzo VKA: dati ASL Provincia di Frosinone¹.

Fibrillazione atriale	70%
Protesi valvolari	12%
Trombosi	8%
Altro	10%

Quanto appena affermato ribadisce l'importanza della qualità dell'anticoagulazione (espressa usualmente in termini di TTR) e il coinvolgimento consapevole del paziente e dei care-giver. Cercheremo quindi di sintetizzare gli aspetti fondamentali della gestione dei pazienti che utilizzano VKA.

Dimensioni del problema dell'ottica del MMG

Orientativamente ogni medico di medicina generale (MMG) “massimalista” assiste almeno 30 pazienti con FA non valvolare², di cui circa 27 meritevoli di profilassi antitrombotica e orientativamente altri 4-5 pazienti in terapia continuativa per protesi valvolare cardiaca o profilassi a “vita” per trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare. Stimando che, in base alle attuali regole AIFA, non più del 50% dei pazienti con FA possono ottenere il rimborso per NAO, un MMG si trova ad assistere circa 16-18 pazienti che usano (o dovrebbero usare) VKA. Nel nostro paese la realtà assistenziale dei pazienti che utilizzano VKA è molto variabile: una parte è assistita completamente da centri ospedalieri, una parte da singoli specialisti (ematologi, cardiologi, internisti,

^a TTR: tempo trascorso in range; HASBLED: tabella per la stima del rischio emorragico nei pazienti che usano VKA. Sono criteri utilizzati da AIFA, insieme al livello di rischio trombotico valutato con punteggio CHA₂DS₂-VASc, per stabilire la rimborsabilità dei NAO. Si ricorda anche che la rimborsabilità è prevista in caso non siano possibili regolari controlli INR.

^b Per quanto riguarda le eparine a basso peso molecolare (EBPM) bisogna ricordare che le indicazioni in scheda tecnica non prevedono l'utilizzo nella profilassi tromboembolica nella FA e non prevedono, per le altre indicazioni, l'uso a tempo indeterminato.

geriatri, ecc.), una parte direttamente dal proprio medico di famiglia. Se poi vediamo la situazione dal punto di vista del singolo MMG è possibile che anche nell'ambito limitato dei suoi assistiti alcuni abbiano scelto un centro, altri singoli specialisti e altri ancora abbiano preferito il MMG. Questa varietà di scelte riflette "in piccolo" ciò che accade nei vari paesi europei³: la maggior parte delle determinazioni di INR è svolta da strutture laboratoristiche in Francia (gestione autonoma da parte dei diversi professionisti medici), in centri per la coagulazione in Italia, Spagna e Regno Unito (gestione dei pazienti da parte dei Centri ospedalieri) e nell'ambulatorio del medico/autodeterminazione del paziente in Germania e Svizzera. In Italia, come si è visto, il ruolo dei Centri ospedalieri è importante, ma la loro distribuzione territoriale è disomogenea; se consideriamo globalmente i centri accreditati, solo il 30% dei pazienti viene seguito da queste strutture (fonte FCSA 2011: http://www.atbv.org/soci/SlideSet/video/14_PRISCO.swf) e anche dove è presente una rete diffusa di Centri ospedalieri facilmente accessibili e ben organizzati il numero di pazienti seguito solo dal medico di famiglia non è piccolo, per diventare poi molto ampio là dove i Centri sono meno numerosi e meno facilmente accessibili. Oltre all'organizzazione locale, grande peso ha anche la scelta personale del MMG: chi decide di impegnarsi personalmente nella gestione della terapia anticoagulante avrà ovviamente più pazienti seguiti direttamente rispetto a chi preferisce affidarsi interamente ai centri.

Qualità dell'anticoagulazione: come misurarla

Indipendentemente da chi ha la responsabilità primaria della terapia, questa deve produrre un livello di anticoagulazione "qualitativamente buono". Lo strumento di valutazione più diffuso è il tempo trascorso in range (TTR). La valutazione di questo parametro NON può essere effettuata "a occhio", ma necessita di apposito software, senza il quale il medico tende a sovrastimare la qualità dell'anticoagulazione³. Per il calcolo del TTR ogni medico che segue pazienti in terapia anticoagulante (TAO) deve quindi disporre di un calcolatore; alcuni software di

studio lo hanno incorporato, i sistemi esperti di gestione TAO lo mettono a disposizione, ma è anche possibile scaricarli dalla rete (ad esempio, <https://www.inrpro.com/rosendaal.asp>). L'efficacia e il rischio emorragico della terapia con VKA sono correlate al TTR: la prima si riduce e la seconda aumenta con la riduzione del TTR⁴. Usualmente si ritiene necessario avere TTR $\geq 70\%$; questo criterio è stato sostanzialmente adottato anche da AIFA (vedi piani terapeutici NAO).

Qualità dell'anticoagulazione in Medicina Generale

Come abbiamo visto, per assistere i pazienti che usano VKA è necessario garantire adeguati TTR. Anche per questo motivo in Italia si sono diffusi i centri per l'anticoagulazione che effettuano periodici controlli di qualità e che hanno mostrato di garantire un'adeguata anticoagulazione. Il problema è più complesso per la Medicina Generale, dove i singoli medici possono verificare il TTR dei loro pazienti, ma con numerosità insufficienti per una valutazione delle performance dell'intera "categoria" di MMG. Ove realizzate le indagini nell'ambito della Medicina Generale mostravano un livello di controllo inferiore a quello dei centri e questo dato ha sicuramente (e giustamente) frenato la gestione autonoma dei VKA da parte dei MMG italiani. Più recentemente, però si sono realizzate esperienze di valutazione di gruppi di medici che operavano "alla pari" con i Centri ospedalieri: corsi di formazione sui VKA, disponibilità degli stessi sistemi esperti di supporto e possibilità di aggregare i dati dei diversi medici per la valutazione di qualità. Senza alcuna pretesa di essere esaustivi e scusandomi in anticipo con i gruppi che non verranno citati, si riportano alcune esperienze di gestione VKA realizzate "ufficialmente" nell'ambito di progetti regionali o ASL che possono essere facilmente rintracciate sul web per esaminarne i dettagli; citiamo le ASL coinvolte:

- ASL Parma;
- ASL Perugia;
- ASL Cremona;
- ASL Bergamo;
- ASL Lecco;
- ASL Trento.

In tutte le esperienze il confronto con i

Tempo trascorso in range

È il calcolo del numero di giorni che ciascun paziente ha trascorso entro categorie successive e ristrette di INR, con progressione di frazioni di INR di 0,1, tra un controllo e il successivo.

Presupposto di questo metodo di analisi è che i valori di INR fra un controllo e il successivo, varino linearmente nel tempo per frazioni ridotte di INR. In questo modo per ogni paziente viene fatta una stratificazione del numero di giorni trascorsi in una determinata e ristretta categoria di INR: successivamente queste stratificazioni di giorni vengono raggruppate per tutti i pazienti analizzati per le varie frazioni di INR, consentendo di stabilire il reale tempo trascorso nell'ambito terapeutico o entro determinati livelli ristretti di INR.

Il metodo valuta abbastanza obiettivamente quanto avviene nei pazienti sottoposti alla TAO fra un controllo e il successivo. Se un paziente a un controllo risulta al di sotto del livello terapeutico e al successivo al di sopra, con questo metodo, è possibile stimare anche il tempo che necessariamente il paziente ha trascorso entro l'ambito terapeutico per passare da un valore di INR al successivo.

Il periodo trascorso nel range terapeutico (INR solitamente 2-3, ma si potrebbe definire qualsiasi altro intervallo) viene espresso come percentuale di giorni nell'intervallo temporale preso in considerazione: 90 giorni in range in un periodo di sei mesi = TTR 50%, lo stesso numero di giorni in 12 mesi = TTR 25%.

Il metodo attualmente più utilizzato per calcolare il TTR è quello di Rosendaal (<https://www.inrpro.com/rosendaal.asp>).

Centri ospedalieri locali ha mostrato prestazioni sovrapponibili⁵⁻⁷. In particolare i TTR medi rilevati nell'ambito dei progetti della ASL di Lecco e di Bergamo sono risultati adeguati e tra loro sovrapponibili: 71%^{6,7}. Anche alla luce di questi risultati positivi il ruolo del MMG nella gestione dei pazienti che utilizzano VKA è stato definito a livello regionale. A puro titolo d'esempio si riporta quanto deliberato dalla ASL di Parma⁵: "... la possibilità per i pazienti di essere seguiti dal proprio medico comporta la riduzione delle trasferte, l'abbattimento dei tempi di attesa per l'accesso alla prestazione e il miglioramento della qualità della vita dei pazienti e dei familiari ... Il MMG esegue direttamente la determinazione periodica ambulatoriale (o domiciliare,

in caso di pazienti non in grado di recarsi all'ambulatorio del proprio medico) dell'INR, effettua direttamente la prescrizione terapeutica, consegna il referto al paziente e gli comunica l'appuntamento per il successivo controllo”.

E quanto riportato dalla Regione Toscana⁸, che riconosce il ruolo del MMG nella prima prescrizione dei VKA nelle patologie diagnostiche a livello territoriale e la sua gestione nei pazienti “non complicati”:

“Generalmente la terapia anticoagulante orale viene prescritta a un paziente durante un ricovero ospedaliero in cui si evidenzia una delle condizioni cliniche che prevedono il suo uso. La terapia può essere anche prescritta dal MMG in queste due situazioni codificate da specifici regolamenti concordati tra medico e azienda sanitaria di riferimento:

- in casi di FA cronica;
- in casi di trombosi venosa profonda (TVP), a seguito di test con ecodoppler per valutare l'entità della trombosi.

In linea di principio i criteri raccomandati di assegnazione nella gestione dei pazienti sono i seguenti:

- Centro di sorveglianza (Centro TAO): pazienti con INR particolarmente instabile (per una durata massima di 3 mesi a seguito della stabilizzazione dell'INR nel range terapeutico) o pazienti inviati dal MMG con richiesta motivata;
- MMG: paziente con INR stabile nel range terapeutico”.

Naturalmente perché il riconoscimento della qualità/opportunità della gestione VKA da parte dei MMG si concretizzi in un modello generalizzato che affronti le necessità della popolazione, è necessario che si realizzino opportuni accordi ASL per gli aspetti economici e organizzativi, così come realizzati nell'ambito delle ASL sopra citate (e verosimilmente in altre non qui ricordate).

Inizio della terapia con VKA in Medicina Generale: valutazione del paziente (da Documento FCSA-SIMG)

Valutazione preliminare dei pazienti

Prima di iniziare la terapia con VKA in un paziente è opportuno che sia seguita una procedura standard al fine di:

- a. escludere la presenza di controindicazioni maggiori e valutare le minori;
- b. definire il motivo principale che porta al trattamento anticoagulante (ed eventuali altri motivi accessori);
- c. definire il range terapeutico voluto, idoneo sia rispetto alla causa principale del trattamento, sia alle condizioni generali del paziente;
- d. stabilire la durata prevista del trattamento;
- e. chiarire come e da chi sarà effettuato il controllo ambulatoriale.

Anamnesi e visita generale

I pazienti che devono essere valutati per VKA sono generalmente ben noti al proprio medico. Nonostante ciò è opportuno riesaminare le condizioni cliniche generali del paziente e valutare il grado di cooperazione del paziente e la possibile presenza di condizioni che ne riducano o escludano l'affidabilità (deficit mentale, gravi psicosi, alcolismo, tossicodipendenza, ecc.). Bisogna, infatti, considerare che per un adeguato trattamento occorre una completa e consapevole collaborazione da parte del paziente, oppure la collaborazione da parte di familiari/conoscenti disponibili ad accudire il paziente stesso. La mancanza di entrambe queste condizioni è da considerare una controindicazione maggiore al trattamento.

È ovviamente necessaria una particolare attenzione per identificare la presenza di controindicazioni assolute (rare) e valutare l'entità di possibili controindicazioni relative. Una tendenza emorragica sarà considerata una controindicazione assoluta o relativa a seconda della sua gravità. Da valutare le seguenti controindicazioni: gravidanza, ipertensione arteriosa severa, endocarditi batteriche subacute, pregressi problemi emorragici cerebrali, traumi recenti del sistema nervoso centrale, uremia, gravi malattie epatiche, steatorrea, ulcera peptica in fase attiva, ernia jatale, sanguinamento in atto nel tratto genito-urinario, gastrointestinale, respiratorio. Nel caso in cui le controindicazioni non abbiano un valore assoluto si valuterà il rapporto tra i rischi possibili e i benefici attesi.

L'età avanzata è stata da alcuni indicata come una controindicazione (per lo meno

relativa) al trattamento, tuttavia in merito non vi è uniformità di vedute. La maggioranza degli studi hanno confermato una maggiore incidenza di complicanze emorragiche, sia maggiori sia minori, in relazione con l'età più avanzata. È opportuno pertanto che prima di iniziare il trattamento in un paziente anziano (> 75 anni) siano esaminati in dettaglio tutti gli eventuali fattori di rischio personali per comparsa di emorragie, quali: pregressi eventi emorragici, ulcera peptica, pregressi eventi vascolari cerebrali, ipertensione arteriosa non controllata (specie sistolica), ridotta capacità d'attenzione e/o presenza di altre condizioni che riducano la compliance (in assenza di familiari che accudiscano adeguatamente il paziente), alcolismo cronico, cadute frequenti, uso di FANS, impossibilità di adeguato follow-up. Le ragioni per cui le persone molto anziane sono più soggette al rischio emorragico durante VKA sono probabilmente numerose; tra queste ricordiamo: una maggior tendenza ad avere reazioni avverse da farmaci; un più marcato effetto dell'anticoagulante, di cui generalmente occorrono dosi più basse; l'alta incidenza di comorbidità, con conseguenti frequenti associazioni farmacologiche spesso interagenti con VKA; una ridotta compliance e infine la ben nota maggiore fragilità vascolare.

Durante la visita bisogna verificare la possibilità d'interazioni tra anticoagulanti e terapia in corso o comunque di associazioni che aumentino l'incidenza di emorragie (concomitante assunzione di FANS e VKA specie nella popolazione anziana).

Esami di laboratorio preliminari

Prima di iniziare i VKA va raccomandato di valutare (se disponibili) o far eseguire i seguenti accertamenti:

- test coagulativi di base (PT, APTT);
- esame emocromocitometrico completo con piastrine e sideremia (per accertare un'eventuale condizione di anemia microcitica sideropenica);
- transaminasi, gamma-GT, bilirubina, colinesterasi (come valutazione della funzionalità epatica);
- creatinina, glicemia, uricemia, colesterolo, trigliceridi;
- test di gravidanza in tutte le donne in età fertile.

Inizio dei VKA: dose di induzione, orario e modalità di assunzione (da Guida FCSA-SIMG)

I VKA possono essere cominciati con una dose di mantenimento (ad esempio, 5 mg di warfarina) o con una moderata dose di carico, che sia approssimativamente il doppio della dose media di mantenimento.

Se la necessità di iniziare VKA non è urgente (ad esempio, FA cronica stabile), il trattamento può essere iniziato con una dose di 5 mg al giorno di warfarina; questo dosaggio consente il raggiungimento di un'anticoagulazione stabile in 5-7 giorni e quindi il primo controllo dell'INR può essere programmato il 5° giorno. Nel caso il paziente sia molto anziano o, comunque, a rischio emorragico, può essere prudente iniziare con dosaggi anche più bassi (1,25 o 2,5 mg) in assenza di urgenza. In questa situazione è opportuno ricordare che in quinta giornata il livello stabile di anticoagulazione potrebbe non essere ancora raggiunto. Nel caso quindi si sia lievemente al di sotto del range desiderato può essere opportuno non modificare la dose di farmaco, ma ripetere il controllo dopo 3-4 giorni. Al contrario, se si è ai limiti superiori o lievemente oltre il livello desiderato, si può considerare una riduzione del dosaggio e un controllo a 5-6 giorni. L'assunzione va effettuata in unica somministrazione, sempre alla stessa ora del giorno, possibilmente in un orario che consenta di modificare il dosaggio quando venga comunicato il risultato del controllo dell'INR.

Colloquio con il paziente al momento di iniziare la terapia con VKA (da Guida FCSA-SIMG)

È indispensabile che il medico abbia un colloquio con il paziente prima che inizi la terapia, al fine di fornirgli informazioni importanti e chiarire in modo articolato e comprensibile gli aspetti più rilevanti della condotta della terapia anticoagulante.

In particolare devono essere illustrate le finalità generali del trattamento con farmaci anticoagulanti, il loro meccanismo d'azione e i rischi connessi con tale terapia, distinguendo a questo proposito tra la possibile comparsa di emorragie minori (epistassi,

menorragia, ematuria, emorragia gengivale, ecc.) e di quelle maggiori, che richiedono un immediato intervento medico. Deve essere spiegato che la dose del farmaco può cambiare di volta in volta e che i controlli periodici dell'INR vengono eseguiti proprio allo scopo di regolare la dose da assumere in base all'effetto ottenuto. Pur potendo variare i tempi del controllo, può essere utile indicare un periodo massimo da non superare comunque mai (ad esempio, 3-4 settimane). Occorre illustrare lo schema terapeutico consegnato a ogni controllo INR e il range che si vuole mantenere.

È importante raccomandare ai pazienti di non assumere acido acetilsalicilico o altri farmaci antiaggreganti, salvo specifica indicazione da parte di un medico, e comunque di avvertire sempre il medico circa eventuali cambiamenti del trattamento farmacologico complessivo. È utile inoltre che il paziente avverta sempre il farmacista dell'uso di anticoagulanti orali ogni volta acquista farmaci da banco. L'uso di iniezioni intramuscolari, soprattutto con volumi elevati, andrebbe evitato. Può essere anche utile indicare al malato quali farmaci può utilizzare come analgesici e antipiretici al bisogno. Per quanto riguarda la dieta non sono necessarie restrizioni particolari, ma è importante raccomandare abitudini alimentari costanti, evitando accuratamente eccessi sia per quanto riguarda l'assunzione di cibo, sia di bevande alcoliche che possono essere assunte ma con moderazione. Bisogna ricordare di evitare di consumare grandi quantità di alimenti ricchi in vitamina K, quali verdure, broccoli, uova ecc. (vedi oltre). Le pazienti in età fertile devono essere informate circa il rischio teratogeno che i VKA comportano, specie nelle fasi iniziali della gravidanza. Vanno sconsigliati sport a elevato rischio di trauma.

Durante il colloquio iniziale deve essere fornito al paziente il libretto educativo (vedi quello appositamente preparato e distribuito dall'Al-PA e dalla FCSA) con il consiglio di leggerlo a domicilio e di chiedere spiegazioni in occasione del successivo controllo in caso di dubbi o difficoltà di comprensione. Ogni paziente deve portare sempre con sé un cartellino (da conservare tra i documenti personali) che indica chiaramente l'uso di anticoagulanti orali. Può essere anche utile consegnare una sintesi dei consigli. Disponendo di un computer è possibile stampare il testo volta per volta.

Numerosi dati indicano che i pazienti anticoagulati non sono sufficientemente informati sulle potenziali complicazioni e sui rischi legati alla terapia. Si registra comunque un divario notevole tra le informazioni che vengono date ai pazienti e quello che essi ritengono di conoscere sulla terapia anticoagulante. Risulta inoltre che i medici non forniscono sufficienti informazioni e raccomandazioni ai pazienti e che i pazienti a loro volta non sono in grado di comprendere e di utilizzare i consigli ricevuti.

L'educazione sanitaria del paziente anticoagulato risulta molto importante sia per la percezione della qualità della vita, sia per la compliance nei riguardi del trattamento anticoagulante.

È evidente che l'obiettivo di informare ed educare il paziente secondo i criteri sopra riportati è raggiungibile solo nel corso di più incontri con un rinforzo costante dei messaggi e necessita di una periodica verifica per accertarsi della reale comprensione da parte del paziente e dei familiari.

Determinazione dell'INR nell'ambulatorio del medico

I modelli che hanno mostrato l'affidabilità delle cure primarie nella gestione dei pazienti che utilizzano VKA sono tutti basati sugli stessi elementi: un percorso formativo dedicato, la fornitura di strumento portatile e il collegamento telematico con un sistema esperto. Sebbene uno strumento portatile non sia indispensabile (possibile rilevare INR anche con prelievo in ambulatorio) consente di ridurre tempi, costi e disagi per il paziente e i suoi familiari e, contemporaneamente, favorisce l'interazione/collaborazione medico-paziente. Il sistema esperto, oltre a migliorare le performance, consente di valutare l'attività dei medici sia da un punto di vista qualitativo, sia da un punto di vista quantitativo, aspetto rilevante per pazienti, ASL e medici. L'utilizzo di questi strumenti nella pratica quotidiana è estremamente semplice e rapido e può essere inserito nell'ambito dei normali tempi di visita.

Autogestione dell'anticoagulazione da parte del paziente

La disponibilità di monitor portatili affidabili, semplici da utilizzare, relativamente poco

costosi che utilizzano sistemi auto-calibranti con costi relativamente contenuti, ha reso possibile l'autocontrollo domiciliare da parte dei pazienti. Il coinvolgimento del paziente e/o dei familiari/care-giver può prevedere la semplice determinazione dell'INR (che viene comunicato al medico per stabilire il dosaggio VKA) o l'autogestione della terapia. Ovviamente in entrambi i casi il paziente/familiare/care-giver deve essere istruito alla corretta tecnica di determinazione e alla manutenzione e controllo di qualità dell'apparecchio. Questo compito delicato può essere svolto da un Centro ospedaliero o da un medico adeguatamente preparato che opera al di fuori del centro o da parte del MMG dotato di adeguate competenze. In ogni caso il MMG ha il compito di verificare periodicamente che il paziente/familiare/care-giver sia effettivamente in grado di gestire correttamente la determinazione INR. In Germania l'auto-determinazione e/o l'autogestione dei pazienti è particolarmente diffusa e il TTR medio risulta superiore (81,4%) a quella dei paesi in cui prevalgono le modalità “classiche” di gestione dei pazienti in terapia con VKA. La Cochrane Collaboration⁹ ha concluso che l'auto-determinazione dell'INR o l'auto-gestione della terapia con VKA (auto-determinazione di INR e conseguente dosaggio VKA) sono superiori alla gestione usuale della terapia con VKA, comportando una riduzione di eventi trombotici e della mortalità senza aumento degli eventi avversi. La stessa Cochrane Collaboration osserva però come almeno metà dei pazienti non sono candidabili all'autodeterminazione INR o all'autogestione della terapia, principalmente per essersi rifiutati di assumersi questa responsabilità, per essere stati giudicati non adatti da parte del loro medico o per impossibilità a completare la formazione necessaria. Come già accennato, disporre di un sistema esperto per il supporto alla scelta del dosaggio di VKA consente di ottenere risultati migliori rispetto al dosaggio “a occhio”. Questa possibilità non è a portata di mano per la maggior parte dei pazienti. Recentemente un diffuso sistema computerizzato è stato paragonato a un semplice algoritmo¹⁰, con la conclusione che non vi sono differenze significative in termini di qualità di anticoagulazione. Questo supporto potrebbe quindi essere utile per l'autogestione domiciliare.

Variabilità dei valori INR

Il fatto che i valori INR varino, anche notevolmente, da determinazione a determinazione, è causa di preoccupazione e disorientamento per i pazienti e di difficoltà gestionali per il medico. Riportiamo qui i punti principali per comprendere e gestire questo problema¹¹:

- la variabilità dell'INR è normale;
- le oscillazioni possono riflettere l'inevitabile variabilità analitica, piccoli cambiamenti nelle abitudini di vita e non richiede interventi a meno di valori decisamente sopra o sotto il range terapeutico;
- rilevanti variazioni possono riflettere cambiamenti nell'aderenza e/o copologie e/o interazioni farmacologiche;
- sono anche possibili interazioni con prodotti di erboristeria e/o farmaci in libera vendita;
- non in tutti i pazienti si riesce a identificare una causa per un'importante variabilità (e questa situazione può far considerare l'uso di farmaci alternativi).

Conclusioni

La gestione della terapia con VKA è parte integrante della professionalità del MMG. La rete capillare di MMG può consentire un'alta qualità di cura con il minimo disagio anche alla popolazione più anziana e fragile, con costi sostenibili. Per farlo è necessaria un'organizzazione adeguata, il supporto delle Autorità Sanitarie e il coinvolgimento del paziente e dei care-giver. Le esperienze che hanno già mostrato risultati positivi possono rappresentare i modelli di riferimento.

Bibliografia

- 1 Percorso Clinico della Terapia Anticoagulante Orale (TAO). www.asl.fr.it
- 2 Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] Study). *Am J Cardiol* 2013;111:705-11.
- 2 Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. *Data from the PREFER in AF registry*. *Thromb Haemost* 2014;111:833-41.
- 4 Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation circulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.

Valutare l'INR determinato con apparecchi portatili

La variazione dei valori di misurazione (INR/Quick) confrontati con altri sistemi è dovuta alla diversa sensibilità dei fattori dei diversi reagenti (tromboplastina) e alle oscillazioni nella calibrazione dei singoli lotti di reagente. Si possono osservare in questo caso variazioni di INR sino al 20%. Maggiore è il valore INR, maggiori sono le possibili variazioni, per esempio:

- INR < 2,5 possibili variazioni 0,1-0,5;
- INR 2,5 fino a 4,5 possibili variazioni 0,5-0,9;
- INR > 4,5 possibili variazioni 1,0-2,0.

Si ricorda che non è corretto confrontare tra loro INR ottenuti con differenti metodiche ed è opportuno controllare il paziente utilizzando sempre lo stesso metodo.

Valori di ematocrito bassi (< 32%) o altri (> 52%) influenzano il valore rilevato di INR. Residui di sapone o alcol influiscono sul risultato.

La presenza di anticorpi lupus possono modificare il risultato.

Errori di esecuzione possono influire sul risultato (prelevare più volte il sangue dalla stessa puntura del dito, premere il punto di prelievo per far uscire il sangue, aspettare troppo prima di applicare la goccia di sangue sulla striscia).

⁵ http://www.ausl.pr.it/cura_prevenzione/terapia_anticoagulante_orale/medicina-medicina-generale.aspx

⁶ http://www.asl.lecco.it/intranet/docs_file/delibera_462_2013.PDF

⁷ [http://mail.asl.bergamo.it/portale/libreria_medici.nsf/\(\\$all\)/86E679008A6C0209C1257A84003A0F47/\\$file/progetto%20TAO%20-%20report%20finale.doc](http://mail.asl.bergamo.it/portale/libreria_medici.nsf/($all)/86E679008A6C0209C1257A84003A0F47/$file/progetto%20TAO%20-%20report%20finale.doc)

⁸ http://www.regione.toscana.it/documents/10180/601731/DGR+n46+del+28_01_2008_Allegato+A.pdf/393d00d9-f8b6-42a9-94b0-f0030c949fe4.

⁹ Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD003839.

¹⁰ Nieuwlaat R, Hubers LM, Spyropoulos AC, et al. Randomised comparison of a simple warfarin dosing algorithm versus a computerised anticoagulation management system for control of warfarin maintenance therapy. *Thromb Haemost* 2012;108:1228-35.

¹¹ Harrison J. *Managing variability in warfarin dosing: drugs, diseases and diets*. *Nzfp* 2008;35:116-21.