

I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA PRATICA DELLA MEDICINA GENERALE (Apixaban (*Eliquis*[®]), Dabigatran (*Pradaxa*[®]), Rivaroxaban (*Xarelto*[®]))

G. Dal Cortivo ¹, L. Bozzini ², R. Facchinetti ³

1. MMG, Verona; 2. Farmacista Verona; 3. Dirigente Medico Laboratorio Analisi Azienda Ospedaliera Universitari a Integrata Verona. Referente Centro FCSA 186, Verona

Gli elementi principali che il medico di medicina generale deve conoscere sui nuovi anticoagulanti orali – apixaban, dabigatran e rivaroxaban - per un loro utilizzo corretto a livello territoriale nella prevenzione del cardioembolismo in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e con uno o più fattori di rischio.

Premessa

Apixaban (*Eliquis*[®]), dabigatran (*Pradaxa*[®]) e rivaroxaban (*Xarelto*[®]) sono tre nuovi anticoagulanti orali (NAO) approvati dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare e con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

Tali farmaci sono altresì autorizzati per la prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Di recente, rivaroxaban è stato autorizzato anche per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e la prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta nell'adulto. La prescrizione dei NAO nella chirurgia dell'anca o del ginocchio è riservata all'ambito ospedaliero, mentre il loro impiego per le altre indicazioni avviene in prevalenza sul territorio.

Attualmente, ai fini della fornitura, le specialità medicinali a base di dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono soggette a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti quali cardiologo, internista, neurologo, geriatra, e di ematologi che facciano parte di centri abilitati di trombosi ed emostasi.

La prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è possibile solo da parte degli stessi specialisti, operanti in centri preposti indicati dalle Regioni e individuati dalla Direzione Sanitaria delle singole strutture.

Tali centri devono compilare la scheda di raccolta dati informatizzata di arruolamento indicante i pazienti eleggibili, il piano terapeutico e la scheda di follow-up, secondo le direttive pubblicate nel sito dell'AIFA.

Al fine di ottimizzare il trattamento sulla base dei principi di appropriatezza prescrittiva e di equità di accesso alle cure, le regioni italiane si sono attivate costituendo tavoli tecnici multidisciplinari, composti da rappresentanze dei vari operatori sanitari con specifiche competenze ed esperienze professionali (per ora) nel campo del trattamento preventivo e terapeutico dell'embolismo cardiovascolare in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare.

Il medico di medicina generale (MMG) è elemento costitutivo e fondamentale di questi tavoli di lavoro. Sebbene la diagnosi della fibrillazione atriale non valvolare, così come la definizione del trattamento anticoagulante, siano attualmente affidati in prima battuta a specialisti della materia, spettano poi in buona parte al MMG la gestione e monitoraggio del paziente a livello territoriale e, probabilmente, lo saranno sempre di più in quanto i NAO necessitano, come vedremo, di minori riferimenti specialistici continuativi rispetto ai farmaci antivitaminici K (AVK), warfarin (*Coumadin*[®]) ed acenocumarolo (*Sintrom*[®]).

Gestire una terapia anticoagulante :

- proposta del MMG allo specialista di iniziare una terapia con NAO o di passare dagli AVK ai NAO;
- informazione ed educazione del paziente, con particolare riguardo alla finalità del trattamento, i vantaggi attesi ed i potenziali rischi, l'importanza della assunzione regolare dei farmaci e il controllo dell'aderenza alla terapia;
- monitoraggio di possibili interazioni dei NAO con altri farmaci contemporaneamente assunti, compresi i farmaci da banco in particolare, i FANS, l'iperico (interazioni comunque decisamente inferiori rispetto ai vecchi AO);
- periodico controllo della funzionalità epatica e renale, visto che possibili loro variazioni possono riflettersi soprattutto sulla tossicità dei NAO;
- coinvolgimento in caso di sospensioni della terapia in occasione di interventi invasivi maggiori o minori;
- gestione degli inconvenienti che di routine possono presentarsi nel paziente in trattamento con NAO: mancata assunzione di una dose, insorgenza di vomito, diarrea, piccole emorragie, ecc.

I quesiti che può porsi il MMG sui Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

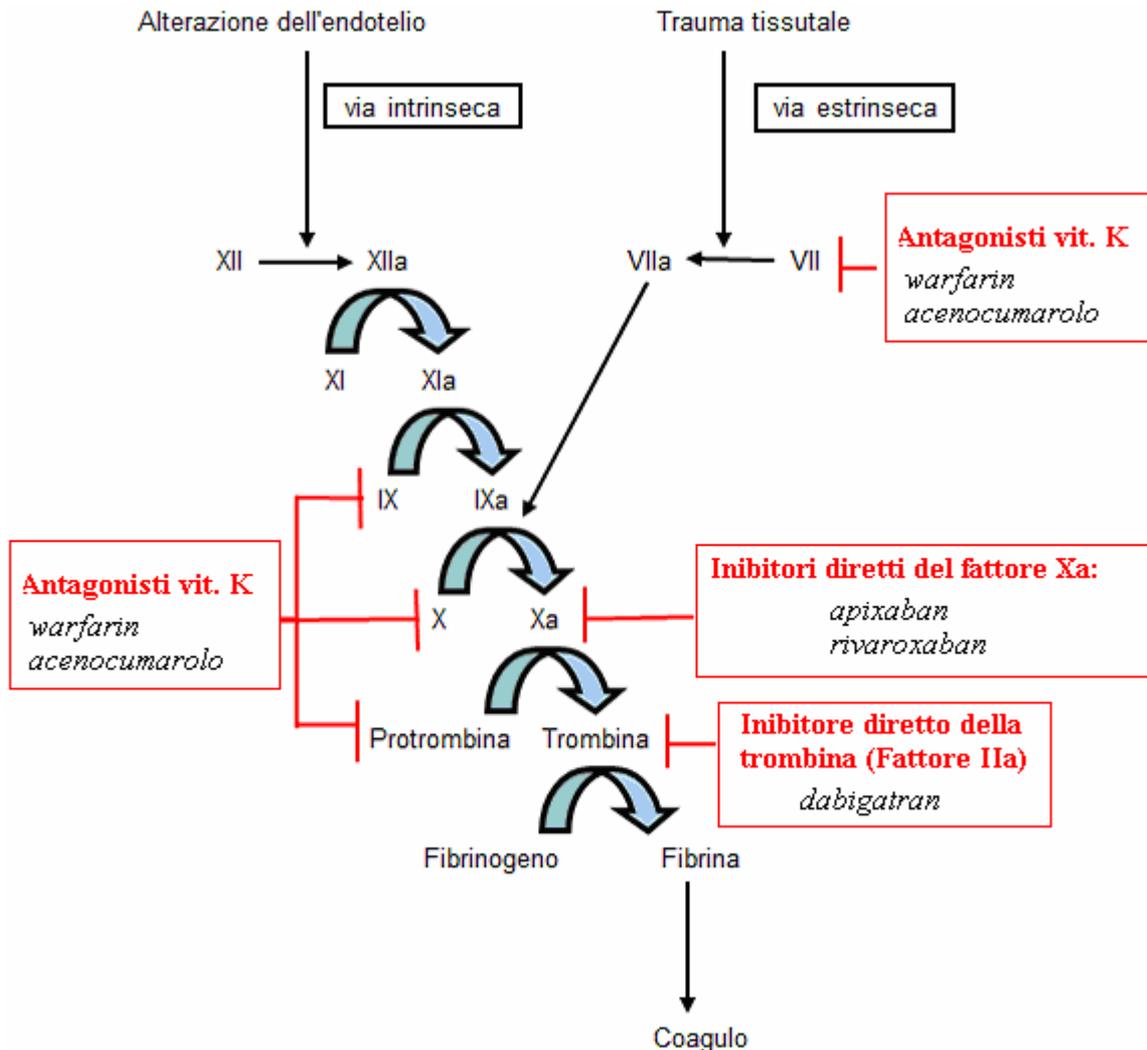
D 1. Quale è la differenza fondamentale del meccanismo d'azione dei NAO rispetto agli AVK, da decenni utilizzati nella pratica clinica?

R 1. Gli AVK sono farmaci ad azione indiretta, che agiscono come anticoagulanti abbassando i livelli funzionali

- delle proteine pro-coagulanti vitamina K-dipendenti (protrombina e fattori VII, IX e X) e
- delle proteine anticoagulanti vitamina K-dipendenti (proteine C, S e Z).

I NAO sono invece farmaci in grado di bloccare direttamente un singolo fattore della coagulazione.

Il processo di coagulazione del sangue



D 2. Sul piano terapeutico che cosa comporta il meccanismo d'azione dei NAO diverso da quello degli AVK?

R 2. Sia gli AVK che i NAO, pur avendo meccanismo anticoagulante diverso, perseguono lo stesso obiettivo terapeutico.

D 3. Quali sono gli aspetti favorevoli dei NAO rispetto agli AVK

R 3. Da oltre 50 anni, a motivo dell'efficacia provata e consolidata, un buon rapporto efficacia/sicurezza, un effetto facilmente reversibile, scarsi effetti collaterali e costo molto basso, i farmaci AVK, e in particolare il warfarin, hanno visto un impiego nel tempo progressivamente crescente nella prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche in soggetti con FA. Tuttavia, rispetto agli AVK, i vantaggi dei NAO appaiono consistenti, soprattutto perché, come vedremo, permettono di superare diversi problemi gestionali (monitoraggio, esami laboratorio, ecc.) e clinici (velocità di azione, riduzione di eventi emorragici cerebrali, ecc.) connessi all'uso degli AVK.

D 4. Quali sono le principali limitazioni di warfarin ed acenocumarolo?

R 4. Sono le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di tali farmaci che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica. Le principali limitazioni sono rappresentate da:

- mantenimento dell'INR tra 2 e 3, che richiede un regolare monitoraggio della coagulazione;
- stretto indice terapeutico, per cui è essenziale un'attenta gestione e frequente aggiustamento del dosaggio e conoscenza delle possibili numerose interazioni farmacologiche ed alimentari;
- lento inizio d'azione: sono necessari da 3 a 6 giorni per raggiungere i livelli terapeutici;
- emivita particolarmente prolungata e complessità nella sospensione del farmaco prima di un intervento invasivo;
- aumento della sensibilità o della resistenza provocato da polimorfismi genetici;
- variabilità individuale nella risposta.

Nella pratica clinica tali limitazioni si traducono in sottoutilizzo degli AVK, inadeguata anticoagulazione e frequenti interruzioni del trattamento.

D 5. Quali sono le principali caratteristiche dei NAO in confronto a warfarin?

R 5. Sono riassunte nella tabella sottostante.

PROPRIETÀ	WARFA	NAO
Inizio effetto	Lento	Rapido
Posologia	Variabile	Fissa
Effetto dei cibi	Sì	No
Interazioni	Molte	Poche
Monitoraggio	Sì	No
Conclusione	Lungo	Breve

D 6. Quali sono le principali caratteristiche farmacologiche di Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran confrontate con warfarin?

R 6. Sono riassunte nella tabella sottostante.

CARATTERISTICHE	WARFARIN	RIVAROXYBAN	APIXABAN	DABIGATRAN
Meccanismo d'azione	Riduzione sintesi fattori coagulaz. vit.-K dipendenti	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta trombina
Profarmaco	No	No	No	Sì
Biodisponibilità	100%	60-80%*	60%	6%
Somministrazione	una volta/die	una volta/die	due volte/die	due volte/die
Tempo effetto max	4-5 giorni	2-4 ore	1-2 ore	1-3 ore
Emivita	40 ore	7-11 ore	12 ore	15 ore
Clearance renale	Nessuna	33%	25%	80%
Monitoraggio	Sì	No	No	No
Interazioni	Molteplici	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Glicoproteina-P

*La biodisponibilità del rivaroxaban diminuisce al crescere della dose a causa della scarsa solubilità del farmaco; con una dose singola giornaliera di 20 e 10 mg la biodisponibilità è rispettivamente 60% e 80%.

D 7. In base alle caratteristiche di rivaroxaban, apixaban, dabigatran quali sono i possibili vantaggi dei NAO sugli AVK nella gestione dei pazienti con FA non valvolare?

R 7. I possibili vantaggi dei NAO sugli AVK sono di seguito riportati.

- **Rapida insorgenza d'azione.** I NAO

raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco

1-4 ore dopo la somministrazione orale. Il warfarin presenta invece un inizio d'azione lento, in quanto sono mediamente necessari alcuni giorni (3-6) per raggiungere il range terapeutico di PT-INR.

- **Effetto dose risposta prevedibile - Non necessità di monitoraggio dell'anticoagulazione.**

L'effetto anticoagulante diretto dei NAO, entro certi limiti, è proporzionale alla loro concentrazione nel plasma. Molti farmaci ed alimenti sono in grado di interferire con il metabolismo dei farmaci AVK, così come i polimorfismi genetici, per cui sono richiesti frequenti aggiustamenti del dosaggio. A causa di queste possibili interferenze, è necessario un frequente monitoraggio della coagulazione per assicurare una risposta all'interno del range terapeutico. Molto minori sono invece le possibili interferenze alimentari e farmacologiche dei NAO, per cui, in generale, possono essere somministrati a dosi fisse, a precisi intervalli di tempo, senza periodico monitoraggio della coagulazione. La valutazione quantitativa dell'esposizione al farmaco e l'effetto anticoagulante possono tuttavia essere necessari in specifiche situazioni cliniche.

- **Emivita relativamente breve.** Rispetto al warfarin, la cui emivita plasmatica è di circa 40 ore, i NAO presentano una emivita relativamente breve (nel range di 7-15 ore), il che consente un rapido declino del livello del farmaco in presenza di evento emorragico e rappresenta un potenziale beneficio in caso di intervento invasivo, dal momento che può escludere la necessità di una terapia ponte.

- **Via di eliminazione.** A seconda del prodotto, i NAO presentano una prevalente eliminazione renale (dabigatran) o un metabolismo/eliminazione misti epatico/renale (rivaroxaban, apixaban), consentendo al medico di scegliere tra i tre prodotti per rispondere ad eventuali condizioni di comorbidità del paziente.

- **Minore incidenza di emorragie cerebrali maggiori.**

D 8. Quali sono i possibili limiti dei NAO rispetto agli AVK nella gestione dei pazienti con FA non valvolare?

R 8. Pur riconoscendo l'innovatività dei NAO e una serie di possibili benefici clinici e vantaggi gestionali per i pazienti, esistono dubbi e perplessità su un loro impiego esteso ed acritico. Di seguito sono riportati le potenziali limitazioni dei NAO.

- **Emivita relativamente breve.** In precedenza è stata sottolineata l'emivita relativamente breve dei NAO, cui consegue un rapido declino del livello ematico del farmaco. Se da un lato ciò rappresenta un potenziale beneficio in caso di necessità di intervento invasivo o di stato emorragico, dall'altro, in caso di scarsa aderenza/persistenza alla terapia, può aumentare il rischio di ictus o di embolia sistemica.

- **Non necessità di monitoraggio periodico dell'anticoagulazione.** A differenza dei dicumarolici, i NAO non necessitano di essere monitorati in modo routinario, il che è senz'altro una caratteristica migliorativa della qualità di vita dei pazienti, ma può favorire la scarsa aderenza/persistenza alla terapia e, pertanto, costituire un potenziale rischio trombotico.

- **Test di coagulazione non largamente disponibili.** Al presente, i comuni laboratori non dispongono (ancora largamente) dei test quantitativi per determinare la concentrazione dei NAO nel sangue. Per dabigatran i test di scelta sono: Tempo di Trombina diluito (diluted Thrombin Time, dTT) e Tempo di Ecarina (Ecarin Clotting Time, ECT); per rivaroxaban e apixaban, il test quantitativo ideale è la misura della attività Anti Fattore X attivato (Anti-FXa). Nei prossimi mesi questi test saranno disponibili nei laboratori dei maggiori ospedali.

Per il dosaggio qualitativo dei farmaci (con risposta “presente” o “assente”) si possono usare test già largamente disponibili presso tutti i laboratori: per dabigatran, Tempo di Trombina (TT), per rivaroxaban e apixaban Tempo di Protrombina (PT).

Questi test non sono standardizzati e non possono dare un risultato quantitativo, ma, se negativi, possono escludere la presenza del farmaco nel sangue. Le condizioni in cui può essere utile il dosaggio ematico dei NAO per verificare se la terapia anticoagulante è stata condotta in modo certo o presunto sono: emorragia maggiore, tromboembolia, emergenza chirurgica, chirurgia o manovra invasiva in elezione in paziente con alterata funzionalità renale, funzione renale ai limiti, sospetto di alterazione acuta della funzione renale, sospetto di sovradosaggio o assunzione di grandi quantità di farmaco, estrema magrezza, estrema obesità, assunzione di farmaci potenzialmente interferenti, controllo della aderenza/persistenza (dubbia efficacia).

- **Assenza di antidoti o di procedure ben definite per invertire l'anticoagulazione in situazioni di emergenza.**

La breve emivita dei NAO è condizione favorevole per affrontare un intervento chirurgico o una emorragia in quanto, già dopo poche ore dall'ultima somministrazione, l'effetto del farmaco sulla coagulazione si riduce significativamente. Tuttavia, in caso di emergenza nelle prime ore dopo l'assunzione di un NAO, può porsi la necessità di ristabilire rapidamente la coagulabilità, ma per questi farmaci non esistono attualmente veri e propri antidoti.

Sono state indicate procedure terapeutiche più o meno complesse di antagonismo, come la somministrazione di carbone entro due ore dall'assunzione dei NAO (per dabigatran), la dialisi (per dabigatran), la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico a 3 o 4 fattori, oppure FVII attivato da solo.

Sono in fase di completamento studi promettenti sull'utilizzo di un vero antidoto per dabigatran (anticorpo specifico) e di un falso substrato per rivaroxaban (Fattore Xa non funzionante). Data l'alta specializzazione di tali trattamenti ci si limita alla sola menzione rimandando a pubblicazioni più qualificate l'approfondimento dell'argomento.

- **Minore possibilità di verifica del grado di aderenza alla terapia.** L'impiego dei NAO, se da una parte semplifica la gestione dell'anticoagulazione, dall'altra limita notevolmente la possibilità di verificare oggettivamente, con il dato di laboratorio, il grado di aderenza/persistenza dei pazienti in terapia anticoagulante. Gli AVK, che prevedono periodici controlli dell'INR, permettono un maggiore controllo ed una occasione continua di educazione del paziente e di comprensione sul significato dell'anticoagulazione, elemento quest'ultimo di rimarchevole rilievo nel caso della fibrillazione atriale, spesso del tutto asintomatica².

- **Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza renale.** La FA è una patologia che colpisce in prevalenza la popolazione di età avanzata, per cui è più probabile che i

farmaci anticoagulanti siano prescritti a soggetti anziani, con funzionalità renale facilmente deteriorabile, diminuita escrezione renale del farmaco e conseguente aumentato rischio emorragico.

Vi è quindi la necessità di un periodico controllo della clearance della creatinina, da misurare all'inizio del trattamento, poi almeno ogni 6 mesi e in condizioni cliniche che lascino prevedere un declino o un deterioramento della funzionalità renale (come ipovolemia, disidratazione, uso concomitante di alcuni medicinali, ecc.). In caso di clearance ai limiti può essere utile il dosaggio quantitativo dei NAO.

- **Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza epatica** I NAO sono di norma controindicati in pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente rilevante. Negli studi clinici, tali farmaci non sono stati testati nei pazienti con insufficienza epatica ed enzimi epatici superiori 2-3 volte il limite massimo dei range di normalità. Pertanto il loro impiego non è raccomandato in questa popolazione. Nel corso della terapia con NAO anche la funzionalità epatica deve essere monitorata attentamente.

- **Attenzione nei superobesi, nei soggetti di età >80 anni e in caso di variazioni importanti del peso corporeo (<50 kg).** I dati di letteratura in questi gruppi di pazienti sono limitati.

- **Non associabilità con antiaggreganti piastrinici.**

Attualmente non si dispone di dati sulla possibilità di associare antiaggreganti e NAO, anche se sono in corso studi per verificarne la razionalità in patologie in cui gli antiaggreganti sono autorizzati con gli AVK.

Alcuni studi internazionali, che si sono occupati dell'argomento valutando il costo sanitario globale della FA, affermano che il costo-efficacia incrementale dei NAO può essere favorevole se confrontato con i benefici clinici e gestionali complessivi correlati al loro impiego. Gli studi di farmacoeconomia sono di solito sponsorizzati dalle industrie che producono farmaci, con evidente rischio di conflitti di interesse, per cui sono necessari ulteriori valutazioni ed approfondimenti (possibilmente indipendenti), anche al fine di adeguare le valutazioni comparative ai singoli sistemi sanitari nazionali.

D 9. Perché è importante che il MMG conosca le probabilità di insorgenza di ictus nel paziente con FA non valvolare prima di iniziare e nel corso di trattamento con anticoagulanti?

R 9. La probabilità di insorgenza di ictus nella FA varia a seconda della presenza o assenza di altri fattori di rischio. Da ciò deriva che è molto importante che il MMG, a cui spetta in gran parte la gestione e il monitoraggio del paziente fibrillante nel corso del tempo, sappia valutare correttamente il rischio di insorgenza di ictus al basale e nel corso del tempo, particolarmente ai fini di conseguenti segnalazioni allo specialista che imposta la terapia anticoagulante.

Numerose sono le scale di stratificazione del rischio tromboembolico descritte in letteratura; la più utile e più utilizzata è la CHA₂DS₂-VASc³ (v. **tabella sottostante**), indicata come modello di riferimento delle principali linee guida internazionali sulla FA.

Fattori di rischio tromboembolico e punteggio CHA2DS2-VASc

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio
C	Insufficienza cardiaca congestizia con frazione eiezione ventricolo sinistro $\leq 40\%$ - Punteggio \geq II NYHA	1
H	Ipertensione arteriosa sistemica per valori costantemente al di sopra di 140/90 mmHg o per ipertensione trattata	1
A	Età ≥ 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S	Pregresso ictus/TIA/tromboembolismo arterioso	2
V	Patologie vascolari (pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, placca aortica)	1
A	Età compresa tra 65-74 anni	1
S	Sesso femminile	1
	PUNTEGGIO MASSIMO	9

Con un punteggio uguale a 0 il paziente con FA è considerato a rischio tromboembolico basso; uguale a 1 il rischio è moderato/intermedio; uguale o superiore a 2 il rischio tromboembolico è alto.

D 10. Perché è altrettanto importante che il MMG conosca il rischio emorragico del paziente con FA non valvolare in trattamento antitrombotico?

R 10. Un evento emorragico è la complicanza più rilevante e temuta di una terapia anticoagulante e può costituire un fattore limitante in un numero considerevole di pazienti che ne hanno necessità. La scala HAS-BLED è stata elaborata per valutare, in modo semplice e pratico, il rischio individuale di sanguinamento nel corso di un trattamento antitrombotico, permettendo di individuare eventuali fattori emorragici correggibili⁴ (ad esempio, pressione arteriosa non controllata, impiego concomitante di antiaggreganti o FANS, ecc), appurando nel contempo la qualità dell'anticoagulazione.

Fattori di rischio emorragico e punteggio HAS-BLED

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio emorragico	Punteggio
H	I pertensione sistolica ≥ 160 mmHg	1
A	A nomala funzionalità epatica e renale, per qualsiasi malattia epatica cronica (es. cirrosi), squilibri biochimici epatici (es. bilirubina $> 2x$ rispetto ai valori normali associata ad AST, ALT e ALP $> 3x$ rispetto ai limiti normali); dialisi cronica, trapianto renale, creatinina sierica ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$	1 + 1 1 punto con un solo fattore, 2 punti se presenti entrambi
S	P regresso ictus	2
B	S anguinamento con ospedalizzazione o trasfusione e diminuzione di Hb > 2 g/dl	1
L	I NR labile con tempo medio trascorso nel range terapeutico $< 60\%$	1
E	E tà avanzata (> 65 anni)	1
D	F armaci e alcool: assunzione di antiaggreganti o FANS e/o abuso di alcool	1 + 1 1 punto con un solo fattore, 2 punti se presenti entrambi

Una formale valutazione del rischio di sanguinamento è consigliata a tutti i pazienti con FA, e in quei con HAS-BLED ≥ 3 , sono necessari cautela e un periodico esame, così come è indispensabile, dall'altra parte, fare degli sforzi per correggere i fattori di rischio potenzialmente reversibili per il sanguinamento. HAS-BLED di per sé non deve essere utilizzato per escludere i pazienti dalla terapia anticoagulante, ma consente ai medici di valutare con cognizione il rischio di sanguinamento (piuttosto che basarsi su supposizioni) e, soprattutto, li fa riflettere sui fattori di rischio per correggere il sanguinamento⁵.

D 11. Come è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza dei NAO nella profilassi dell'ictus in soggetti con FA?

R 11. Confrontando la nuova terapia sperimentale (apixaban, dabigatran e rivaroxaban) con la terapia standard (warfarin). In sintesi, la domanda fondamentale che i ricercatori si sono posti è la seguente: “i nuovi anticoagulanti orali sono almeno efficaci e sicuri quanto il warfarin nel prevenire eventi di ictus ed embolia sistemica nei soggetti con FA”? In base ai risultati di tali studi si può affermare che tanto l'inibitore orale diretto della trombina (dabigatran), quanto gli inibitori orali diretti del fattore Xa (apixaban e rivaroxaban), sono altrettanto efficaci del warfarin in pazienti con FA non valvolare ad aumentato rischio di ictus, o anche più efficaci, anche se il vantaggio reale è relativamente modesto (NNT per anno > 170)². In termini di sicurezza, è dimostrato che le emorragie maggiori e/o clinicamente rilevanti sono in complesso meno frequenti con i NAO che con il warfarin, e ciò è dovuto soprattutto all'insorgenza di un minore numero di emorragie intracraniche, tanto che la significatività statistica scompare con l'esclusione delle evenienze emorragiche intracraniche².

D 12. Perché il MMG è stato escluso dalla possibilità di prescrivere i NAO?

R 12. L'introduzione alla prescrivibilità di nuove molecole a importante impatto clinico ed economico induce, di norma, le autorità sanitarie ad assumere un atteggiamento di prudenza, soprattutto in fase iniziale, onde poter valutare con chiarezza il profilo di beneficio/rischio del farmaco in esame e giustificare la spesa ad esso collegata. Come per altre molecole, (gli esempi sono numerosi: clopidogrel, incretine ecc), anche per i NAO si è voluto limitarne la prescrivibilità mediante la selezione dei pazienti e la compilazione di un piano terapeutico on-line da parte di specialisti in materia, e ciò sia per competenze cliniche sulla FA o, insieme a queste, anche per competenze nella gestione della terapia anticoagulante orale (esperti dei Centri FCSA).

Esiste la convinzione che questo metodo possa raggiungere un duplice obiettivo: stretto monitoraggio del rischio/beneficio del trattamento anticoagulante e controllo della spesa farmaceutica.

Peraltro, l'attuazione del trattamento con i NAO si svolge secondo un percorso a prevalente sviluppo territoriale, dal momento che si riducono notevolmente i frequenti e routinari approcci specialistici, soprattutto di laboratorio, imposti dall'utilizzo degli AVK.

Il MMG è notevolmente coinvolto nelle problematiche legate alla fibrillazione atriale.

Spesso è il primo che attiva l'iter diagnostico in sospetto di fibrillazione atriale, ed è colui che mette in pratica attuazione la terapia anticoagulante orale.

E' prassi quotidiana che lo specialista, generalmente cardiologo, prescriva l'anticoagulante orale, ma spenda poche parole per istruire il paziente, che invece si rivolge al suo medico di medicina generale.

Bibliografia

1. Da Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 536-40 doi: 10.1182/asheducation-2012.1.536
2. Considerazioni del Comitato Esecutivo della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) sul Concept Paper AIFA relativo ai nuovi farmaci anticoagulanti orali. In <http://www.sisetonline.com/commento-siset-aifa.pdf>
3. Lip GYH et al. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010; 123: 484-88
4. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS- BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-1100
5. AIFA - Concept Paper su Nuovi anticoagulanti orali. In: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/version_2012_09_24_cp_noacs_1.pdf
6. De Caterina R et al. Improving Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation. *JACC* 2012; 59: 38