



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
CORSO DI LAUREA IN INFERMIERISTICA

TESI DI LAUREA

L'ADESIONE ALLA TERAPIA
NELLE PERSONE CON
PATOLOGIE CRONICHE:
lo scenario dei nuovi anticoagulanti orali

Relatrice: prof.ssa Ornella Bonso

Correlatrice: dott.ssa Claudia Carraro

Laureanda: Lisa Mazzamauro

INDICE

ABSTRACT

Problema	pag. 9
Risultati	pag. 10

CAPITOLO 1:

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

1.1 La fibrillazione atriale	pag. 11
1.1.1 Epidemiologia	pag. 11
1.1.2 Fisiopatologia	pag. 13
1.1.3 Aspetto clinico	pag. 15
1.1.4 Diagnosi	pag. 16
1.1.5 Trattamento della fibrillazione atriale	pag. 17
1.2 Terapia farmacologica antitrombotica e prevenzione delle tromboembolie	pag. 19

CAPITOLO 2:

I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: “RIVOLUZIONE TERAPEUTICA”?

2.1 Principi attivi e meccanismi d’azione: differenze con il warfarin nel trattamento della Fibrillazione Atriale	pag. 21
2.1.1 Dabigatran	pag. 22
2.1.2 Rivaroxaban	pag. 23
2.1.3 Apixaban	pag. 24
2.2 Aspetti innovativi e problemi da risolvere dei nuovi anticoagulanti orali	pag. 25
2.3 Criteri di scelta tra i nuovi anticoagulanti orali e i tradizionali antagonisti della vitamina K	pag. 29

2.4 Prescrizione ed erogazione dei nuovi anticoagulanti orali	pag. 32
---	---------

CAPITOLO 3:

LA GESTIONE INFERMIERISTICA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

3.1 L'aderenza terapeutica nelle condizioni cliniche di cronicità	pag. 33
3.1.1 Aderenza terapeutica nella fibrillazione atriale	pag. 34
3.2 L'apporto educativo per i pazienti in terapia con i nuovi anticoagulanti Orali	pag. 37
3.2.1 Il programma "Heartmind"	pag. 38
3.2.2 I contenuti del progetto "Heartmind"	pag. 39
3.3 Uno strumento a supporto dell'intervento educativo: l'opuscolo	pag. 41

CAPITOLO 4:

DISCUSSIONI-IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA	pag. 45
--	---------

CONCLUSIONI	pag. 49
--------------------	---------

BIBLIOGRAFIA	pag. 51
---------------------	---------

ALLEGATI

Allegato 1: Opuscolo Informativo	pag. 59
---	---------

Allegato 2: Intervista ai MMG	pag. 71
--------------------------------------	---------

ABSTRACT

Problema

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune tachiaritmia sopra-ventricolare sostenuta, con una frequenza che aumenta all'aumentare dell'età. La prevalenza mondiale varia dall'1% al 2% ed è in continua crescita. Si stima che nel 2050 in Italia e nel mondo ci sarà una vera e propria "epidemia" di FA.

Per 50 anni i farmaci antagonisti della vitamina K (AVK), primo tra tutti il warfarin (Coumadin®), sono stati la sola classe di anticoagulanti orali utilizzata nella prevenzione dei fenomeni tromboembolici legati alla FA. Tali farmaci risultano essere altamente efficaci, ma il loro utilizzo è accompagnato da gravi effetti collaterali, primo tra tutti l'elevato rischio di emorragie maggiori. Inoltre, le non poche interazioni con farmaci e alimenti e la necessità di un monitoraggio continuo del dosaggio, determinano una certa difficoltà gestionale della terapia per il paziente in trattamento.

Per questi motivi, si è resa necessaria l'introduzione di nuovi anticoagulanti orali con pari o maggiori efficacia, sicurezza e convenienza rispetto al tradizionale warfarin. Le molecole più studiate e approvate dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sono: apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®), e dabigatran (Pradaxa®).

Rispetto al warfarin, presentano una complessità gestionale della terapia decisamente inferiore, grazie alle minori interazioni con altri farmaci e/o alimenti, e alla non necessità di avere un monitoraggio continuo essendo il dosaggio fisso. Ma ci sono ancora punti critici irrisolti sul loro utilizzo, primi tra tutti la mancanza di un antidoto specifico per ottenere un rapido reversal in caso di emergenze, e l'impossibilità di quantificare il grado di anticoagulazione e verificare così la correttezza del trattamento e l'aderenza terapeutica che, come per ogni altra terapia anticoagulante, risulta essenziale se non vitale.

In questo lavoro, a fronte delle evidenze su vecchi e nuovi anticoagulanti, si sono messi in risalto i principali problemi della terapia con warfarin, con particolare riferimento all'aderenza terapeutica e alla gestione connessa con il monitoraggio dell'INR e con le varie interazioni farmacologiche e alimentari.

Il tutto è stato rapportato con l'attività dei nuovi anticoagulanti orali, il cui successo terapeutico è stato dimostrato dipendere essenzialmente dall'educazione terapeutica e dall' adeguato sistema di supporto che i professionisti della salute (medici, infermieri, farmacisti...) devono fornire al paziente in trattamento.

Queste valutazioni sono state utili al fine di individuare una modalità/strumento come un opuscolo informativo, che cerchi di rispondere ad alcune delle numerose domande di cui un paziente affetto da FA in terapia con questi nuovi farmaci vorrebbe aver risposta.

Risultati

Dalla letteratura si evince che, al di là di tutti i “pro” e i “contro” legati alle caratteristiche innovative di questa nuova classe di farmaci, resta la inevitabile minore esperienza clinica rispetto ai nuovi AVK, legata ad un utilizzo relativamente limitato nel tempo.

Attraverso una intervista ad un campione di convenienza costituito da 4 medici di medicina generale (MMG), emerge che su un totale di 24 pazienti considerati in terapia con NAO, 13 sono quelli che hanno subito la transizione terapeutica. Un medico ha affermato che tutti i suoi pazienti in terapia con NAO hanno vissuto il passaggio di terapia, e che non ci sono stati particolari problemi relativi al caso. 3 medici su 4 evidenziano un ottimo grado di soddisfazione dei pazienti nei confronti dei nuovi farmaci, e la necessità di una educazione terapeutica effettuata quasi esclusivamente con informazioni verbali. L'elaborazione di un opuscolo persegue la finalità di supportare l'aderenza terapeutica.

CAPITOLO 1

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

1.1. La fibrillazione atriale

La ricerca bibliografica considerata in questo lavoro, è stata condotta principalmente consultando tre principali banche dati per discipline infermieristiche e sanitarie quali: CINAHL, MEDLINE/pubmed, e la COCHRANE Library. Ulteriori articoli sono stati rinvenuti consultando vari siti tra cui quello dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dell'AIFA (<http://oss-sper-clin.sanita.it>), il sito del National Institute for Health and Care Excellence (<http://www.nice.org.uk>), e i siti della Regione Veneto e della Regione Emilia Romagna relativi all'assistenza sanitaria regionale. Altri articoli appartengono alle principali riviste specialistiche italiane on-line quali: Il Giornale Italiano di Aritmologia, la Rivista della Società Italiana di Medicina Generale, il Giornale Italiano di Cardiologia e Infofarma. Le informazioni raccolte appartengono a varie fonti come: Linee Guida (3 su 71 articoli considerati); meta-analisi (1 su 71 articoli considerati); ricerche originali; update; monografie, trattati congressuali, guide pratiche e case-report.

1.1.1. Epidemiologia

La fibrillazione atriale (FA) è la tachiaritmia sopra-ventricolare sostenuta più frequente, in quanto associata a molteplici fattori di rischio di natura cardiovascolare e non (2,4,6).

Dall'inizio del XXI sec. la FA è uno degli argomenti clinici irrisolti e più caldi della cardiologia e della comune pratica clinica (48), e sta assumendo un interesse sempre maggiore a seguito dell'incremento dell'età media della popolazione dei paesi occidentali, di un miglioramento dell'accesso alle strutture e delle nuove opportunità terapeutiche che si stanno affermando (6). Inoltre, tale interesse è ancor più enfatizzato dall'impatto che tale patologia ha sulla mortalità e sulla morbilità, e quindi dalle gravose conseguenze socio-economiche date dalle cure, dai ricoveri e dalla disabilità che esse

comportano (6). Molteplici studi condotti soprattutto sulla popolazione Europea e Americana hanno cercato di definire precisamente l'incidenza e la prevalenza attuali.

Le evidenze contemporanee indicano che la prevalenza della FA nella popolazione mondiale varia dall'1% al 2% ed è in continua crescita. Si pensa che ciò possa essere attribuito all'aumento della vita media dei pazienti affetti da FA, conseguente all'evoluzione delle tecniche diagnostiche e del trattamento dei fattori FA-correlati quali: ipertensione, patologia coronarica e insufficienza cardiaca (4, 10,11, 12). Inoltre, bisogna considerare altri importanti fattori quali la consistente crescita della popolazione mondiale, e l'invecchiamento rapido della stessa con notevole incremento delle persone anziane che risultano essere soggetti più a rischio per lo sviluppo di tale patologia (6).

Attualmente si stima che le persone affette da FA negli USA, in Europa e in Italia siano rispettivamente 2,3 milioni, 3 milioni e 700.000, e si prevede che entro il 2050 ne soffriranno circa 5,6 milioni di americani e 7 milioni di europei (6).

Lo studio ISAF (Italian Survey of Atrial Fibrillation) del 2013 ha evidenziato come la prevalenza della FA in Italia sia in netto aumento rispetto ai dati riportati da studi europei condotti in precedenza. Le percentuali di pazienti affetti da FA, come precedentemente descritto, aumentano con l'aumentare dell'età e lo studio ha infatti evidenziato una prevalenza dello 0,16% nei soggetti di età compresa tra i 16 e i 50 anni; del 4-5% nei soggetti di età compresa tra i 65 e i 75 anni; del 9% nel sottogruppo di pazienti con età compresa tra i 76 e gli 85 anni; e del 10,7 % nei pazienti con età maggiore degli 85 anni (6, 71).

Il Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto (SER), partendo dai dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) del 2006, ha pubblicato nel 2009 delle stime di prevalenza e incidenza. La prima è risultata essere dell'1,7% sulla popolazione generale e la seconda di 3 casi su 1000 abitanti. Recenti aggiornamenti hanno stimato una prevalenza del 2,0-2,1% sulla popolazione generale. Utilizzando questo dato si possono stimare circa 113.000 pazienti con FA nella Regione Veneto (2). Questi dati risultano inoltre essere in linea, con quelli dello studio ISAF del 2011.

I medesimi studi, hanno invece dimostrato che l'incidenza di tale patologia varia enormemente, e che tali variazioni possono essere correlate a differenti criteri di studio, metodi di accertamento, tecniche di registrazione dell'età e reali variazioni nella

distribuzione geografica della FA (4, 44). L'incidenza sembra essere comunque in aumento del 13% negli ultimi 20 anni (9).

Le stime elaborate da vari studi a livello mondiale, ritengono essere l'incidenza complessiva di circa 2,4 nuovi casi ogni 1.000 persone (44).

E' stato largamente dimostrato che l'incidenza e la prevalenza della FA aumentano con l'invecchiamento. A livello mondiale l'incidenza risulta infatti relativamente bassa tra i giovani, e con valori di 4,8% tra i 70 e i 79 anni e 8,8% tra 80 e 90 anni (6, 44, 48). La prevalenza aumenta da valori inferiori a 0,5% nei soggetti di 40-50 anni, ad un range del 5-15% nei soggetti di 80 anni (6, 9, 48).

Gli uomini sono più spesso affetti rispetto le donne, ma per entrambi i sessi al di sopra dei 40 anni il rischio di sviluppare FA è circa il 25%, e ciò indica che un individuo su 4 sperimenterà la FA prima di morire (9, 44, 48).

1.1.2. Fisiopatologia

La fibrillazione atriale implica la perdita della contrazione atriale sincrona, elevate frequenze ventricolari, irregolarità della risposta ventricolare, diminuzione del flusso ematico miocardico, e nel lungo periodo alterazioni strutturali come la cardiomiopatia atriale o ventricolare (4, 6, 7, 10, 11, 12). La completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri comporta la sostituzione delle normali contrazioni atriali con movimenti casuali, completamente inefficaci ai fini della propulsione del sangue (2). Ciò comporta il ristagno di una certa quantità di sangue nelle camere atriali, predisponendo il soggetto affetto a sviluppare coaguli ematici che possono dislocarsi e causare ictus e/o tromboembolismi sistemici (59). La FA può essere acuta o cronica, ma nel momento in cui un soggetto presenta anche un solo episodio fibrillante, avvengono inevitabili modificazioni cellulari a livello del miocardio che creano le condizioni perché successivi episodi si ripetano nel tempo (4, 7).

In corso di FA la frequenza di contrazione atriale varia da 350 a 600 battiti per minuto (7, 25). Tale attività elettrica rapida e caotica, origina prevalentemente dalla vena polmonare in atrio sinistro e risulta in un deterioramento della funzione meccanica atriale (7). Il nodo del seno atrio-ventricolare, componente del sistema di conduzione del cuore, agisce comunque bloccando molti degli impulsi elettrici atriali, prevenendo così che una

frequenza così elevata come quella atriale si ripercuota anche a livello ventricolare in cui la frequenza di contrazione arriva al massimo a 200 battiti/minuto (4, 7, 10). Gli impulsi elettrici inoltre, sono trasmessi ai ventricoli in modo non-regolare, dando così origine ad un'aritmia ventricolare registrabile attraverso ECG e percepibile con la rilevazione del polso (4, 7, 25).

Le condizioni cardiovascolari associate alla FA, più che dei semplici fattori causali, rappresentano un marker di rischio cardiovascolare globale e/o di danno cardiaco. Lo studio ISAF del 2013 ha evidenziato che i soggetti affetti da FA sono soprattutto soggetti fragili, anziani, e con un alto tasso di co-morbilità. I dati evidenziano che il 75% dei pazienti presenta ipertensione arteriosa, il 26,8% insufficienza renale, il 25% diabete mellito, il 20-25% bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva e il 25% scompenso cardiaco. Lo studio ha inoltre evidenziato che un'alta percentuale dei soggetti anziani con FA presenta cardiopatie come l'ipertrofia ventricolare sinistra nel 12 % dei casi, la cardiopatia ischemica nel 19%, la malattia valvolare nel 12%, e la cardiopatia dilatativa ischemica e non nel 6 % dei casi (71).

Le Linee Guida per il trattamento della Fibrillazione Atriale dell'ESC del 2011 riportano ulteriori condizioni cardiovascolari associate alla FA quali la tachi-cardiomiopatia; i difetti del setto interatriale (10%); altri difetti congeniti; e la coronaropatia (20%) (10, 11). Le medesime Linee Guida in accordo con quanto dimostrato nello studio ISAF, affermano inoltre che altre condizioni patologiche di origine non cardiovascolare possono determinare una FA come: il diabete mellito (20%), lo stato di tireotossicosi, l'obesità (25%), la bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva (10-15%), la sindrome delle apnee notturne e la patologia renale cronica (10-15%). Tali condizioni determinano un effetto additivo tale da perpetuare l'aritmia promuovendo il substrato su cui si mantiene la FA (10,11, 71). Nella maggioranza dei casi, la FA tende infatti a progredire verso forme persistenti o permanenti, parallelamente all'ulteriore sviluppo della patologia che eventualmente sottende l'aritmia (10, 11, 12, 52).

La FA può essere osservata anche in soggetti normali dopo stress emotivi o interventi chirurgici, in conseguenza ad intossicazione alcolica, da droghe o da farmaci e in presenza di condizioni che determinano un ipertono vagale.

La FA è associata ad un aumento del rischio per morte, infarto, eventi tromboembolici, insufficienza cardiaca, ospedalizzazioni, riduzione della qualità di vita e riduzione della

tolleranza all'esercizio fisico. Le cause maggiori di morbi-mortalità associate alla FA sono il *tromboembolismo venoso* e l'*ictus* (13%).

La FA determina un rischio 5 volte maggiore di ictus e ne rappresenta la causa in 1 caso su 5. L'ictus ischemico, quando associato a FA, è spesso fatale o comunque invalidante, e i pazienti sopravvissuti vanno incontro a recidive più frequentemente dei pazienti con ictus di diversa eziologia. Infatti, in circa il 70 % dei casi gli emboli originano dall'atrio sinistro o più spesso dall'auricola sinistra e interessano la circolazione cerebrale, dando luogo ad ictus di solito estesi, gravati da un'elevata mortalità in fase acuta e con esiti spesso invalidanti (4, 7, 10, 11, 12, 25, 42, 52).

1.1.3. Aspetto clinico

Dal punto di vista elettrocardiografico (figura n.1), il quadro caratteristico è rappresentato da assenza di onde P e presenza di intervalli R-R “assolutamente” irregolari e complessi QRS irregolari con morfologia analoga a quella dei battiti sinusali del paziente (10, 11, 52).

ECG 12 derivazioni, 25 mm/s, 10 mm/1 mV

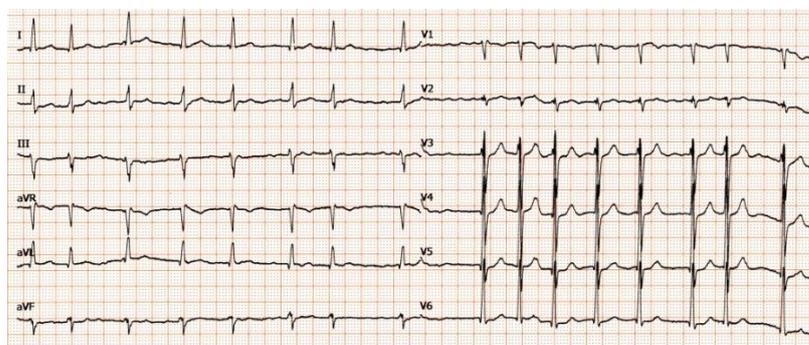


Figura n.1: (AF ABLATION arrhythmology and Cardiac Electrophysiology Department. <http://www.af-ablation.org/>)

Invece, dal punto di vista clinico si distinguono vari tipi di FA che variano a seconda della presentazione e della durata dell'aritmia. Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) americano, ha classificato la FA in tre sottogruppi (44):

- **FA PAROSSISTICA:** forma ricorrente di durata maggiore di 30 secondi e che termina spontaneamente entro 7 giorni dall'insorgenza;

- **FA PERSISTENTE:** episodio fibrillante che dura per più di 7 giorni e che necessita di una cardioversione farmacologica e/o elettrica per il ripristino di un normale ritmo sinusale;
- **FA PERMANENTE:** forme per le quali non vengono intrapresi tentativi di cardioversione o, se effettuati, non hanno avuto successo per il mancato ripristino del ritmo sinusale o per recidive precoci dell'aritmia che sconsigliano ulteriori tentativi di cardioversione. La forma permanente è quella accettata dal medico e dal paziente.

L'AIAC (Associazione Italiana Aritmologia e Cardiolazione) nel 2013 considera invece una classificazione più ampia che comprende ben 9 forme cliniche di FA: di nuova insorgenza, parossistica, ricorrente, persistente, persistente di lunga durata, permanente, secondaria, primitiva o isolata, e silente o asintomatica (52).

Le diverse forme di FA non sono mutuamente esclusive nello stesso paziente e nel tempo si ha la possibilità che una forma possa variare in un'altra. Per tale motivo è opportuno identificare la FA come la forma prevalente negli ultimi 6 mesi (10, 11, 52).

Per quanto concerne la sintomatologia clinica nella FA è alquanto variabile, anche se il segno caratteristico è l'irregolarità della frequenza cardiaca. Gli altri sintomi possono variare da vaghi e non specifici ad una combinazione di sintomi acuti quali dispnea, astenia, cardiopalmo, vertigini, dolore toracico e fenomeni ipotensivi. A seguito di un'eccessiva frequenza ventricolare, oltre a fenomeni sincopali, possono svilupparsi congestione polmonare ed angina pectoris (4, 7, 10,11, 42).

Spesso la FA viene individuata in seguito a riscontro casuale o qualora il paziente presenti una serie di complicazioni come infarto, ictus e/o insufficienza cardiaca acuta (7). Lo studio ISAF ha rilevato che il 55, 5% dei soggetti considerati era affetto da FA permanente o cronica, il 24,3% da FA persistente e il 20,2% da FA parossistica (71).

1.1.4. Diagnosi

La diagnosi precoce di FA rappresenta un aspetto molto importante per ridurre il rischio di complicazioni, ma può essere difficoltosa soprattutto nei soggetti asintomatici.

Generalmente i medici di medicina generale (MMG) sottopongono a controlli annuali i soggetti portatori di fattori di rischio per FA (ipertensione, cardiopatia ischemica, diabete...), mentre i programmi di screening sono poco seguiti, soprattutto se in assenza di sintomi (7, 25).

Le Linee Guida Europee 2012 (10, 11), raccomandano lo screening opportunistico (esempio durante il monitoraggio della PAO) con la palpazione del polso, in tutte le persone dai 65 anni in poi (e successivo ECG in caso di aritmia). Tuttavia, a causa della bassa specificità della manovra, non si può fare diagnosi di FA senza un tracciato ECG positivo (7, 10, 11, 25).

1.1.5. Trattamento della fibrillazione atriale

Il trattamento della FA ha lo scopo di migliorare la sintomatologia e di prevenire l'insorgenza di gravi complicanze. La scelta delle strategie terapeutiche per raggiungere questi obiettivi, a seguito dei molteplici aspetti da considerare, si rivela un percorso articolato, complesso e non di semplice soluzione.

Le Linee Guida per il Trattamento della Fibrillazione Atriale dell'ESC (European Society of Cardiology) definiscono 5 punti fondamentali del trattamento della FA (10):

1. Stratificazione del Rischio Tromboembolico e di Ictus attraverso lo schema CHAD2 o CHA2DS2 VASc e terapia antitrombotica per prevenire gli eventi tromboembolici;
2. Alleviare la sintomatologia;
3. Trattare in maniera ottimale le coesistenti malattie cardiovascolari;
4. Controllare la frequenza cardiaca;
5. Correggere il disturbo del ritmo.

Un'accurata stratificazione del rischio di ictus e di eventi tromboembolici è il primo passo per l'identificazione dei pazienti da trattare con la terapia anticoagulante orale (TAO). La stratificazione del rischio di ictus e di eventi tromboembolici viene calcolato attraverso vari schemi e scale di misura e distinto in "alto", "medio" e "basso".

Il "Working Group dello Stroke Risk in Atrial Fibrillation" ha confrontato 12 schemi per la stratificazione di tale rischio pubblicati in letteratura dal 1995 al 2006 (52). Il metodo

più diffuso, in quanto di semplice utilizzo, è il CHADS2 score (*Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke –double-*). Nei pazienti con CHADS2 score uguale o maggiore di 2 è raccomandata, salvo controindicazioni, la terapia anticoagulante orale (TAO). Quest'ultima prevede l'utilizzo di 2 tipologie di farmaci: i dicumarolici (AVK), che vengono dosati per raggiungere un valore di *International Normalized Ratio* (INR) target di 2,5 (range = 2,0-3,0); e i farmaci nuovi anticoagulanti orali (NAO) che verranno in questa sede trattati più approfonditamente (2, 4, 11, 25, 52).

Recentemente è stato pubblicato in letteratura il CHA2DS2 VASc score (*Cardiac Failure, Hypertension, Age \geq 75 anni –doubled-, Diabetes, Stroke –doubled-, Vascular Disease, Age 65-74, Sex Category –female-*) con cui vengono infatti considerati ulteriori fattori di rischio minori, quali l'età compresa tra 65 e 74 anni, precedenti vascolari anamnestici e il sesso femminile. Secondo le più recenti metanalisi un valore di CHA2DS2 VASc = 1 è un rischio non trascurabile, ma l'indicazione alla TAO dovrebbe essere valutata caso per caso in base al singolo fattore di rischio presentato dal paziente e al concomitante rischio emorragico, valutando il beneficio clinico netto (25, 52, 59, 69, 70).

Inoltre, secondo l'aggiornamento del 2013 sulle Linee Guida per il Trattamento della FA nella stratificazione del rischio tromboembolico potrebbe essere utile considerare *l'insufficienza renale cronica*, che determina nei pazienti con FA un aumento del rischio di ictus, ma anche di sanguinamento. A questo proposito, è stato recentemente proposto in letteratura lo score di stratificazione R2CHADS2, che annovera tra i fattori di rischio la disfunzione renale con un cut-off di clearance della creatinina (ClCr) < 60 ml/min (52).

Attualmente, per la stima del rischio emorragico, viene utilizzato l'HAS-BLED, sistema a punteggio, che considera quali fattori sono correlati ad un aumento del rischio di sanguinamento come: l'ipertensione arteriosa, le alterazioni della funzionalità epatica e renale, un precedente ictus, o un evento emorragico, la difficoltà di mantenere l'INR nel range terapeutico (2,0-3,0) soprattutto per i pazienti in età avanzata (> 65 anni), e l'utilizzo a lungo termine di farmaci che possono interferire con la terapia anticoagulante o l'abuso di alcol. Un punteggio HAS-BLED \geq 3 è indicativo per una situazione in cui il rischio emorragico è elevato e di conseguenza occorre maggior cautela nella "scoagulazione" del paziente (52, 70).

Il controllo della frequenza cardiaca avviene attraverso l'utilizzo di farmaci come i betabloccanti, i calcioantagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem), e la digitale. Nei pazienti con recidive può essere utile il dronedarone, mentre nei casi di refrattarietà al controllo della frequenza è di largo impiego l'amiodarone. Talvolta può essere necessaria una terapia d'associazione (25, 52).

La terapia antiaritmica è molto importante nella prevenzione delle recidive di FA e deve essere scelta inizialmente sulla base del miglior profilo di sicurezza, e solo in un secondo momento considerando il farmaco più efficace ma meno sicuro. Per il controllo del ritmo i farmaci utilizzati nella maggior parte dei paesi europei sono la flecainide, il propafenone, il sotalolo, l'amiodarone e la chinidina (25, 52).

Nel caso in cui la sola strategia terapeutica conservativa non sia sufficiente, si ricorre all'utilizzo di tecniche più invasive che favoriscono il ripristino del normale ritmo sinusale e il mantenimento di una frequenza cardiaca all'interno del range fisiologico. Tali tecniche comprendono la cardioversione elettrica, l'ablazione trans-catetere, l'ablazione chirurgica e l'ablazione della giunzione atrioventricolare ed elettrostimolazione cardiaca (*ablate and pace*) (25, 52).

1.2. Terapia farmacologica antitrombotica e prevenzione delle tromboembolie

Come descritto in precedenza, la FA comporta un elevato rischio tromboembolico indipendentemente dalla tipologia clinica. Numerosi trials clinici hanno fornito ampie evidenze che giustificano l'impiego della terapia antitrombotica nei pazienti con FA (10, 11, 12).

Le Linee Guida 2011 per il Trattamento della Fibrillazione Atriale (52) definiscono varie strategie farmacologiche riguardanti la terapia antitrombotica, quali:

- Terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K o dicumarolici (AVK);
- Terapia anti-piastrinica;
- Terapia anticoagulante in fase sperimentale: nuovi anticoagulanti orali (NAO).

Questo studio andrà in seguito ad approfondire quello che potrebbe essere il futuro della terapia anticoagulante, ossia i nuovi anticoagulanti orali (NAO), utilizzati nel trattamento di varie patologie prima tra tutti la FA. In tale contesto questi nuovi farmaci verranno

confrontati con la più tradizionale terapia che vede l'utilizzo del più diffuso degli AVK, il warfarin (Coumadin®).

Per quanto riguarda invece la terapia antiaggregante, si ritiene importante soffermarsi solamente su alcuni punti fondamentali. L'Acido Acetil-Salicilico (ASA), è l'antiaggregante piastrinico più utilizzato, anche se l'aggiornamento delle Linee Guida redatto nel 2013 considera la terapia antiaggregante come utilizzo esclusivo in corso di profilassi antitrombotica post-stent coronarico (combinazione di TAO e duplice anti-aggregazione piastrinica per esempio con ASA e clopidrogel) (52).

CAPITOLO 2

I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: “RIVOLUZIONE TERAPEUTICA”?

2.1 Principi attivi e meccanismo d’azione: differenze con il warfarin nel trattamento della fibrillazione atriale

Per 50 anni e fino al 2009 i farmaci antagonisti della vitamina K (AVK), primo tra tutti il warfarin (Coumadin®), sono stati la sola classe di anticoagulanti orali utilizzata nella prevenzione dei fenomeni tromboembolici legati alla fibrillazione atriale (30, 31, 59).

La vitamina K, all’interno della cascata coagulativa, è un importante cofattore per la sintesi di varie proteine. Il warfarin e gli altri AVK sono farmaci ad azione anticoagulante indiretta, in quanto riducono i livelli ematici delle proteine pro-coagulanti vitamina k-dipendenti (protrombina e fattori VII, IX e X) e delle proteine plasmatiche vitamina k-dipendenti (proteine C, S, e Z) (17, 59).

Nonostante l’elevata efficacia degli AVK in numerose condizioni cliniche, il loro utilizzo è sempre stato accompagnato da gravi effetti collaterali primo tra tutti l’elevato rischio di emorragie maggiori, e da importanti controindicazioni conseguenti all’elevato potenziale di interferenza con numerosi cibi e terapie (30, 31, 59).

Inoltre, l’utilizzo degli antagonisti della vitamina K prevede la necessità di un frequente e continuo monitoraggio terapeutico per ottenere un dosaggio ottimale che permetta di avere valori di INR (International Normalized Ratio) compresi tra 2.0 e 3.0 (30, 31, 59, 60).

Tutti questi fattori rendono l’utilizzo degli AVK alquanto complesso, soprattutto nei pazienti anziani che più frequentemente sono colpiti da FA. Infatti, il rischio di emorragie maggiori (soprattutto intracraniche e gastrointestinali) aumenta con l’età, e i pazienti anziani sono spesso portatori di altre condizioni patologiche e necessitano quindi di una poli-terapia che può entrare in contrasto con l’assunzione di un antagonista della vitamina K. Inoltre, la necessità di un monitoraggio continuo in associazione alla necessità di assumere la terapia a vita creano non pochi problemi e disagi (30, 31).

Ciò ha reso necessaria l’introduzione di altri anticoagulanti maggiormente convenienti dal punto di vista dell’utilizzo, dell’efficacia, della sicurezza e della convenienza.

Apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) e rivaroxaban (Xarelto®), sono tre nuovi anticoagulanti orali (NAO) approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con FA e per la prevenzione a livello intraospedaliero di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca e del ginocchio (17).

Recentemente rivaroxaban è stato autorizzato anche per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP), la prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta nell'adulto (17).

Metanalisi di vasti trials clinici condotti su ciascuna molecola hanno dimostrato la capacità dei NAO di ridurre evidentemente il rischio di ictus e fenomeni tromboembolici nei pazienti con fibrillazione atriale, arrivando a dimezzare il numero di casi di ictus emorragici rispetto al warfarin. Il meccanismo reale di tale benefici non è ancora del tutto chiaro, ma si pensa che alla base ci sia il meccanismo anticoagulante con singolo target che differenzia i NAO da quello multi-target degli AVK (30).

Ma come agiscono questi nuovi farmaci? Sono veramente migliori dei largamente utilizzati AVK? Appartengono ad un mondo "ideale" o "reale"?

In questo capitolo si cercherà di rispondere a queste importanti domande cercando di descrivere in maniera sintetica, quelli che sono i dati degli studi più importanti condotti sinora in relazione a tale argomento.

2.1.1. Dabigatran

Dabigatran exilato è un pro-farmaco rapidamente convertito a livello epatico a dabigatran, diretto inibitore della trombina (30, 38, 59). Esso viene eliminato prevalentemente per via renale (80%) in forma immodificata, e per questo deve essere usato con cautela nei pazienti nefropatici ed è controindicato in presenza di una velocità di filtrazione glomerulare (VFG) < 30 ml/L (38, 59).

Come per tutti i nuovi anticoagulanti orali non esiste ad oggi un antidoto specifico che permetta il reversal del farmaco, ma essendo questo scarsamente legato alle proteine plasmatiche (circa 35%), è possibile ricorrere alla dialisi per "ripulire" il sangue dalla molecola in questione (5, 9, 30, 38, 56). Il farmaco presenta inoltre una modesta biodisponibilità (circa 6%), ed è caratterizzato da un basso potenziale di interazione con altre terapie in quanto scarsamente legato alle proteine plasmatiche e non metabolizzato

dai sistemi di citocromi (5, 38). Per quantificare il grado di anticoagulazione indotto dal dabigatran vi sono test coagulativi aspecifici quali: il tempo di ecarina (ECT), il tempo di trombina diluito (dTT), e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) (2).

Nel trial randomizzato con valutazione a lungo-termine RE-LY (Dabigaran versus Warfarin) è stato dimostrato che il dabigatran non è inferiore al warfarin nella prevenzione di ictus e fenomeni tromboembolici, è associato ad una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di ictus ischemico, ed è più efficace rispetto al warfarin nel ridurre il rischio di sanguinamenti maggiori. L'incidenza di sanguinamenti cerebrali è risultata essere infatti significativamente inferiore (< 60%) rispetto a quella in corso di warfarin, indipendentemente dal dosaggio del farmaco e dall'età dei pazienti (3, 5, 28, 30, 36, 38, 59). Nello studio RE-COVER si è dimostrata la non inferiorità del dabigatran rispetto al warfarin nella prevenzione del tromboembolismo venoso acuto (56).

Ad oggi il dabigatran è indicato nella prevenzione di ictus e fenomeni tromboembolici in pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale, e in pazienti adulti sani ma sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca e del ginocchio (5).

Non considerando gli eventi emorragici, l'effetto indesiderato riportato più frequentemente (10%) con il dabigatran è la dispepsia, probabilmente conseguente al rivestimento acido delle capsule utilizzato per rafforzarne l'assorbimento (17, 59).

2.1.2. Rivaroxaban

Il rivaroxaban è un diretto inibitore del fattore Xa, importante molecola coinvolta nelle vie intrinseca ed estrinseca della cascata coagulativa. Nel momento in cui questa via viene bloccata non si ha la formazione del coagulo (3, 5, 19, 38, 59). Rivaroxaban presenta una biodisponibilità elevata (80-100%), ed avendo un elevato legame con le proteine plasmatiche, è solo parzialmente dializzabile (5, 54, 62). Essendo che la somministrazione con o senza cibo determina grandi variazioni nella biodisponibilità, si consiglia di assumerlo a stomaco pieno (5). A differenza del dabigatran non presenta interazioni con antiacidi e gastroprotettori.

Ad oggi non esistono specifici antidoti efficaci nell'azione di reversal del farmaco, ma sembra che i complessi protrombinici concentrati (CPC) possano ridurre il prolungamento

del tempo di protrombina conseguente all'azione del rivaroxaban. Tali complessi sono dei derivati del plasma contenenti i fattori coagulativi II, VII, IX e X (5, 32, 43, 62).

A differenza del dabigatran, il potenziale di interferenza con altre terapie è relativamente elevato, in quanto metabolizzato dal sistema dei citocromi (CYP 3A4 isoenzima contenuto nel reticolo endoplasmatico liscio principalmente a livello epatico) e in parte anche dalla glicoproteina P (5, 17, 38, 54, 62, 63).

In via teorica il rivaroxaban determina un prolungamento dei parametri coagulativi PT e aPTT, ma per valutare più precisamente il grado di anticoagulazione ottenuto, bisogna rifarsi alla misurazione cromogenica del fattore anti-Xa, un esame più specifico e ad oggi non utilizzabile all'interno delle normali strutture ospedaliere (59).

Lo studio ROCKET (Rivaroxaban versus Warfarin) ha dimostrato come il rivaroxaban sia non inferiore rispetto al warfarin nella prevenzione dell'ictus e delle embolie sistemiche. Non si è rilevata inoltre nessuna differenza fra i due gruppi sulla mortalità totale (3, 5, 19, 28, 36, 38, 59). Lo stesso studio non ha riportato differenze tra i due farmaci nel rischio di sviluppare emorragie maggiori. Con rivaroxaban si è avuto comunque un minor numero di emorragie intracraniche e fatali, pur però aumentando la frequenza di emorragie maggiori gastrointestinali con conseguente riduzione dei livelli ematici di emoglobina e in alcuni casi si è resa necessaria la trasfusione ematica (3, 5, 19, 28, 36, 38, 59).

Ad oggi il rivaroxaban è registrato per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio, nella prevenzione dell'ictus e di fenomeni tromboembolici sistemici in soggetti affetti da fibrillazione atriale non valvolare e nella prevenzione della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare (5, 17).

2.1.3. Apixaban

Apixaban, come il rivaroxaban, è un inibitore diretto del fattore Xa della cascata coagulativa. È la più recente molecola registrata per l'anticoagulazione orale nella FA (59).

Come gli altri NAO non presenta ad oggi un antidoto specifico, e come il rivaroxaban non è dializzabile essendo il legame con le proteine plasmatiche alquanto elevato (circa 87%).

Anche in questo caso è consigliabile ricorrere quindi al CPC per riportare nella norma i parametri coagulativi (5, 31, 38, 69).

Il cibo pare non modificarne l'assorbimento e non sembrano esserci interferenze da parte degli antisecretori gastrici, ovvero la biodisponibilità non è influenzata dal pH gastrico (31, 38). Il potenziale di interferenza con altre terapie risulta comunque relativamente elevato in quanto metabolizzato dal sistema dei citocromi (CYP 3A4) e altamente legato alle proteine plasmatiche (17, 30, 31, 38).

Nello studio randomizzato in doppio cieco ARISTOTELE (Apixaban for Reduction In STrock and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation) apixaban si è dimostrato essere superiore al warfarin nel ridurre il rischio di ictus o eventi tromboembolici (21%), le emorragie maggiori (31%) e la mortalità totale (11%) (5, 19, 24, 30, 31, 36, 38, 59). Inoltre il NAO, in rapporto al warfarin, è stato associato ad una minor frequenza di sanguinamenti gastroenterici ed in generale ad una minore frequenza di sanguinamento indipendentemente dall'età dei pazienti (5, 19, 24, 30, 31, 36, 38). E' molto importante considerare il fatto che lo studio ARISTOTELE è il primo ad aver dimostrato la superiorità di una molecola nei confronti del warfarin non solo in termini di efficacia (prevenzione dell'ictus e del tromboembolismo sistemico), ma anche di sicurezza (riduzione della frequenza di sanguinamenti e della mortalità) (24, 30, 59).

Quindi si può affermare che, nonostante siano necessarie due somministrazioni giornaliere, grazie al grado di efficacia e al buon profilo di sicurezza, l'apixaban risulta ad oggi una considerevole nuova frontiera per la riduzione del rischio di ictus nei soggetti con FA (59).

2.2. Aspetti innovativi e problemi da risolvere dei nuovi anticoagulanti orali

Dai vari studi condotti sinora, i NAO presentano degli aspetti innovativi grazie ai quali potrebbero essere considerati una vera e propria "rivoluzione terapeutica", con particolare riferimento alla prevenzione di ictus ed eventi tromboembolici nei soggetti affetti da FA.

In generale, gli aspetti che sembrerebbero supportare l'utilizzo dei NAO in sostituzione al warfarin e agli altri AVK, sono (5, 17, 28, 38, 59, 60):

- **Rapida insorgenza d'azione:** raggiungono il picco delle concentrazioni plasmatiche 1-4 ore dopo la somministrazione orale. Con il warfarin invece, sono necessari dai 3 ai 6 giorni prima di raggiungere il range terapeutico di PT-INR;
- **Effetto dose-risposta prevedibile e non necessità di monitoraggio dell'anticoagulazione:** entro certi limiti l'effetto anticoagulante diretto dei NAO è proporzionale alla loro concentrazione nel plasma, presentano minori interferenze con alimenti e farmaci e, a differenza del warfarin, il metabolismo non sembrerebbe essere influenzato da polimorfismi genetici;
- **Emivita relativamente breve:** varia dalle 7 alle 15 ore a differenza di quella del warfarin che è di circa 40 ore. Ciò favorisce quindi un rapido declino del farmaco in condizioni di urgenza e in previsione di un intervento invasivo;
- **Vie d'eliminazione favorevoli:** a seconda della molecola, i NAO presentano una prevalente eliminazione renale (dabigatran), o un metabolismo/eliminazione misti epatico/renale (rivaroxaban e apixaban), consentendo al medico di scegliere tra i tre prodotti per rispondere ad eventuali condizioni di co-morbidità del paziente. Ciò contrariamente al warfarin che viene eliminato per il 92% a livello renale. Possono quindi essere somministrati con più sicurezza ai pazienti con insufficienza renale, frequentemente associata alla FA (essendo entrambe patologie più frequenti nel paziente anziano).
- **Minore incidenza di emorragie cerebrali.**

Tutte queste caratteristiche sono associate all'evidente efficacia dei NAO nel prevenire ictus e fenomeni tromboembolici nei pazienti con FA, la quale è stata dimostrata nei trials clinici ARISTOTELE, RE-LY, e ROCKET.

In realtà i punti interrogativi sono ancora molti e riguardano soprattutto la gestione terapeutica di tali farmaci, dove la figura dell'infermiere è attrice fondamentale. Le evidenze scientifiche e cliniche hanno dimostrato che alcuni dei vantaggi apportati da queste nuove molecole nella terapia anticoagulante possono diventare anche le principali problematiche legate al loro utilizzo (17, 30, 38, 60):

- **Emivita relativamente breve:** in caso di scarsa aderenza alla terapia può aumentare il rischio di ictus o di embolia sistemica. Ciò rende alquanto complessa soprattutto la gestione di farmaci come il dabigatran e l'apixaban che devono

essere assunti BID, nei pazienti anziani e/o con demenza con i quali il rischio di “saltare” la terapia è alquanto elevato (17, 60);

- **Non necessità di monitoraggio periodico dell’anticoagulazione:** se da un lato è una caratteristica migliorativa della qualità di vita dei pazienti, dall’altro può favorire la scarsa aderenza alla terapia e quindi costituire un potenziale rischio trombotico (17, 38, 59);
- **Test coagulativi specifici non largamente disponibili e minore possibilità di verificare il grado di anticoagulazione e di aderenza alla terapia:** esistono dei test specifici per la valutazione quantitativa dell’anticoagulazione indotta dai NAO come la misurazione cromogenica del fattore anti-Xa, ma non sono ancora utilizzati diffusamente nei comuni laboratori. Per quanto riguarda il dosaggio qualitativo (presenza o assenza), ad oggi si utilizzano dei test aspecifici (tempo di tromboplastina attivata e tempo di protrombina), che però non danno una precisa valutazione del grado di anticoagulazione. Ciò si traduce in una mancanza della possibilità di avere informazioni sulla effettiva entità dell’effetto anticoagulante in alcune importanti situazioni cliniche (emorragie, interventi chirurgici urgenti), e della possibilità di verificare l’aderenza terapeutica del paziente (17, 30, 38, 59, 60);
- **Assenza di antidoti o di procedure ben definite per invertire l’anticoagulazione in situazioni di emergenza:** l’assenza di trattamenti in grado di antagonizzare rapidamente l’effetto anticoagulante rappresenta un’importante incognita nella gestione delle emergenze emorragiche, chirurgiche e traumatiche. Sono state indicate procedure terapeutiche di antagonismo quali: la somministrazione di carbone attivo entro 2 ore dall’assunzione (dabigatran), la dialisi (dabigatran), la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico a 3 o 4 fattori (CCP) o del fattore VII attivato (rivaroxaban e apixaban). Pur essendo alquanto efficaci, tali agenti emostatici non sono però in grado di determinare un rapido effetto reversal come in caso di antidoti specifici (30, 38, 60);
- **Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza renale:** se da un lato la dose fissa favorisce la gestione terapeutica, dall’altro favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione con conseguente aumento del rischio emorragico. Essendo che la FA colpisce prevalentemente la popolazione

anziana, la quale risulta più soggetta ad avere una funzionalità renale facilmente deteriorabile, si rende necessario un controllo della clearance renale della creatinina all'inizio del trattamento e poi almeno ogni 6 mesi, o comunque ogni qualvolta vi siano condizioni cliniche che lascino prevedere un declino o un deterioramento della funzionalità renale (17);

- **Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza epatica:** i NAO sono di norma controindicati in pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatie e rischio emorragico clinicamente rilevante. Nel corso del trattamento anche la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata (17);
- **Il rischio di caduta:** è una delle principali controindicazioni all'utilizzo degli AVK, ma con i NAO il problema non si risolve in quanto manca un antidoto ad effetto rapido, e inoltre sembra che a lungo andare anche queste nuove molecole come il warfarin favoriscano l'osteoporosi (60);
- **Formulazione farmaceutica:** il dabigatran presenta una formulazione farmaceutica in capsule e, secondo quanto riportato dalla ditta produttrice, non può essere frantumato, masticato e il contenuto interno non può essere rimosso. Ciò rende alquanto complessa, se non impossibile, la somministrazione di tale farmaco a pazienti dementi e/o portatori di gastroenterostomia percutanea (PEG) (60);
- **Non associabilità con antiaggreganti piastrinici:** attualmente non si dispongono dati certi sulla possibilità di associare antiaggreganti e NAO (17).

Oltre a questi importanti fattori legati ai farmaci, esistono importanti problematiche legate alla trasferibilità dei dati degli studi clinici sinora condotti alla pratica clinica. Innanzitutto, bisogna considerare la scarsità dei pazienti di età > 80 anni considerati e i numerosi criteri di esclusione applicati, che hanno impedito di ottenere dati in popolazioni molto rappresentate nella pratica, quali i pazienti con doppia anti-aggregazione, con grave insufficienza renale o con epatopatie attive (3, 30, 38).

Inoltre, ad oggi mancano informazioni riguardanti l'utilizzo dei NAO in gravidanza, nei pazienti pediatrici, nei super-obesi e nei soggetti affetti da valvulopatie tanto da rendersi necessarie ulteriori indagini (17, 30).

In generale i NAO non devono essere somministrati in caso di:

- ✓ Soggetti ipersensibili ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti;
- ✓ Pazienti con emorragie in atto;
- ✓ Pazienti affetti da epatopatia o da una condizione associata ad un aumento del rischio di sanguinamento;
- ✓ Pazienti con grave compromissione della funzione renale;
- ✓ Combinazione con qualsiasi altro medicinale che previene la coagulazione del sangue (eccetto specifiche condizioni secondo parere medico);
- ✓ Donne in gravidanza o durante allattamento.

Uno studio (15) ha evidenziato come l'utilizzo del dabigatran rispetto al warfarin comporti minori costi sanitari, mentre altri studi hanno dimostrato che ad oggi l'utilizzo degli AVK, comprendendo anche il monitoraggio INR, risulta marcatamente più economico (30, 64). La regione Veneto ha dimostrato come il costo sanitario annuo totale di un NAO supera di oltre il 350% quello del warfarin (2, 17). Bisogna comunque considerare che gli studi di farmaco-economia sono generalmente sponsorizzati dalle industrie farmaceutiche, con rischio quindi di evidenti conflitti di interesse. Essendo questo un aspetto fondamentale nella scelta di prescrizione di un farmaco, si necessitano ulteriori indagini e approfondimenti. (17, 30, 64).

Per tutte queste ragioni, pur essendo i nuovi anticoagulanti orali delle alternative, il warfarin rimane ad oggi l'anticoagulante orale più utilizzato a livello mondiale nei pazienti con FA (30, 38).

2.3 Criteri di scelta tra i nuovi anticoagulanti orali e i tradizionali antagonisti della vitamina K

Uno dei punti cruciali di questa nuova era della terapia anticoagulante orale è capire quando e a chi poter somministrare i NAO al posto del conosciuto warfarin (30, 38, 39). Per permetterne l'introduzione nella pratica clinica quotidiana di queste nuove molecole sono necessari cambiamenti precisi nella routine ospedaliera e nelle strategie di gestione dei pazienti. Inoltre, poiché le caratteristiche dei pazienti trattati possono influenzare significativamente l'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante, è essenziale che età, genere, peso corporeo, funzione renale, funzione epatica e uso concomitante di altri

farmaci siano valutati con attenzione e non considerati come fattori isolati ma nel loro insieme.

La Siset (Società Italiana Studio Emostasi e Trombosi) è la società scientifica più direttamente coinvolta nella problematica dell'introduzione in clinica dei NAO. Essa ha delineato delle raccomandazioni definendo percorsi condivisi sia per i vecchi che per i nuovi farmaci ed identificando i criteri clinici per la scelta degli uni o degli altri (1).

Innanzitutto è importante sottolineare il fatto che, essendo questi nuovi farmaci ancora in via di studio, la scelta del loro utilizzo deve essere di tipo individuale, ossia deve considerare le caratteristiche proprie del singolo paziente tenendo conto di (38):

- ✓ Rischio individuale sia embolico, sia emorragico;
- ✓ Controindicazione assolute e relative all'uso degli anticoagulanti in generale e dei singoli farmaci in particolare.

Secondo le raccomandazioni dei Servizi Sanitari Regionale Emilia Romagna e della Regione Veneto (2, 38, 39), gli AVK sono preferibili in tutti i pazienti già in trattamento che mantengono buoni livelli di anticoagulazione: Time in Therapeutic Range (TTR) negli ultimi 6 mesi >60% o percentuale dei controlli in range > 50%. Tale preferenza è da considerarsi soprattutto nei soggetti di età > 80 anni.

Inoltre, indipendentemente dal TTR, anche nei pazienti di nuova diagnosi, gli AVK sono da preferirsi in caso di:

- ✓ Pazienti in doppia anti-aggregazione;
- ✓ Pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale;
- ✓ Pazienti con grave insufficienza renale o epatica;

Sempre secondo le raccomandazioni della Regione Emilia Romagna e della Regione Veneto (2, 38, 39), i nuovi anticoagulanti orali potrebbero essere proposti sia in pazienti di nuova diagnosi che in pazienti già in trattamento con AVK. Nei pazienti di nuova diagnosi sarebbe corretto considerare l'utilizzo dei NAO in caso di:

- Difficoltà logistico-organizzative per il monitoraggio INR;
- Particolari condizioni cliniche che rendono gravosa o non accettabile per il paziente la terapia con AVK;
- Pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK;

- Pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico, quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile a seguito di un rischio tromboembolico molto elevato;
- Pazienti colpiti da TIA o ictus;
- FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica programmata.

E' possibile il passaggio dalla terapia anticoagulante orale con AVK a quella con i NAO, e per le Regioni Emilia Romagna e Veneto ciò è raccomandabile in caso di (2, 38, 39):

- TTR $\leq 60\%$ o valutazione dei controlli in range $\leq 50\%$ negli ultimi 6 mesi;
- TTR $> 60\%$ o valutazione dei controlli in range $> 50\%$ in caso di:
 - Difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio INR, o in condizioni cliniche che rendono gravosa la terapia con AVK;
 - Difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK, in particolare quando sono molto basse (warfarin $< 8,75$ mg/settimana);
 - Comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra-terapeutico;
 - Pazienti colpiti da TIA o ictus

In conclusione in letteratura si riporta che, per i pz "naive" agli anticoagulanti orali non esistono preclusioni ad intraprendere un trattamento con AVK per un periodo di 6-12 mesi, dopo il quale può essere valutato l'eventuale passaggio ai NAO qualora la terapia dovesse risultare insoddisfacente. Si ritiene infatti che il vantaggio apportato dai NAO venga meno a fronte di un buon controllo della terapia con AVK (2).

In qualsiasi caso, per l'introduzione sicura dei NAO, è necessaria l'implementazione di un sistema di sorveglianza dei nuovi trattamenti di competenza medico-infermieristica (5). In particolare si rendono necessari interventi quali: un colloquio informativo con il paziente all'inizio della terapia; controlli periodici (ogni 3-4 mesi) per verificare tolleranza e l'aderenza terapeutica e per la registrazione di eventi emorragici anche minori; e controlli periodici della funzionalità renale (ogni 6 mesi) (5).

Dalla letteratura si evince quindi che anche con i nuovi anticoagulanti orali, nonostante il dosaggio fisso, è opportuno controllare periodicamente attraverso la valutazione di determinati parametri il corretto andamento della terapia (5, 38, 39).

2.4. Prescrizione ed erogazione dei nuovi anticoagulanti orali

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha vincolato l'erogabilità dei NAO con il SSN alla prescrizione di centri ospedalieri autorizzati ed alla compilazione di un Piano Terapeutico (PT) informatizzato (17, 38). È importante sottolineare il fatto che, questi centri autorizzati alla redazione del PT AIFA sono gli unici abilitati alla prescrizione dei NAO a carico del SSN, tanto che gli specialisti che operano al di fuori di tali centri, anche se esercitanti nelle discipline individuate dall'AIFA, devono inviare il paziente ai centri in questione o altrimenti dovranno prescrivere il farmaco a carico del paziente. Gli specialisti in questione sono stati individuati dall'AIFA nelle figure di neurologo, cardiologo, geriatra, ematologo che lavora nei centri di trombosi ed emostasi, ed internista (17, 38).

Tutto ciò si basa sull'atteggiamento di prudenza che le autorità sono costrette ad assumere nella fase iniziale dell'introduzione alla prescrivibilità di nuove molecole ad importante impatto clinico ed economico, al fine di poter valutare con chiarezza il profilo beneficio/rischio del farmaco considerato, e di giustificare la spesa ad esso collegata (17, 66, 67).

Con l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi anticoagulanti orali, la sorveglianza dei pazienti in terapia diventa punto cruciale e fondamentale. Essa deve essere assicurata da un insieme di attività che obbligano quindi ad un approccio di tipo interdisciplinare ed alla individuazione di più livelli decisionali (17). Essendo che la gestione della terapia con i NAO avviene prevalentemente a livello territoriale, spetta al MMG il compito prevalente di coordinare l'attività interdisciplinare complessiva della sorveglianza dei pazienti in terapia. Tale attività prevede esami di laboratorio, informazione ed educazione dei pazienti, aggiornamento scientifico, controllo e trattamento delle complicanze, comportamenti da assumere in caso di variazioni dello stato di salute, e di necessità di procedure chirurgiche o manovre invasive (17, 66, 67). Inoltre la conoscenza profonda e aggiornata del profilo rischio/beneficio dei NAO da parte di tutti coloro che dovranno interagire con tali farmaci, è di fondamentale importanza (17). Non è tuttavia da escludere il fatto che a breve, se il profilo di efficacia e sicurezza dei NAO sarà ben definito e favorevole per i pazienti, anche i MMG (se prima correttamente informati) possano utilizzarli direttamente nella pratica clinica quotidiana (17, 66, 67).

CAPITOLO 3

LA GESTIONE INFERMIERISTICA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

3.1 L'aderenza terapeutica nelle condizioni cliniche di cronicità

Per aderenza terapeutica si intende il conformarsi del paziente alle raccomandazioni del medico riguardo ai tempi, alle dosi e alla frequenza nell'assunzione del farmaco per l'intero ciclo di terapia (26, 40).

La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico è la principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche ed è associata a un aumento degli interventi di assistenza sanitaria, della morbilità e della mortalità. Maggior aderenza, significa infatti minor rischio di ospedalizzazione, minori complicanze associate alla malattia, maggiore sicurezza ed efficacia dei trattamenti e riduzione dei costi per le terapie (21, 26, 40, 50). In linea generale, si può affermare infatti che l'efficacia di un trattamento farmacologico comprenda due principali determinanti: l'efficacia delle medicine prescritte e l'aderenza alla terapia stessa (21).

La letteratura e la pratica clinica identificano la mancata aderenza alla terapia come un problema multifattoriale, largamente diffuso a livello mondiale, e che riguarda principalmente i regimi terapeutici nella cronicità. La World Health Organization (WHO) ha stimato che il 50% delle persone affette da patologie croniche al mondo non assume la terapia (21).

La stessa WHO nel suo "*modello di aderenza multidimensionale*" ha individuato 5 dimensioni, che comprendono le principali cause della non adesione ai regimi terapeutici quali: fattori socioeconomici, fattori legati al sistema sanitario ed al team di operatori sanitari, alla condizione patologica, al trattamento e al paziente (26, 40). Tra gli esempi più comuni la complessità del trattamento, l'inconsapevolezza della malattia, il follow-up inadeguato, il decadimento cognitivo e la depressione, e la scarsa informazione in merito alle terapie (40, 60, 53).

Come precedentemente descritto, essendo che l'incidenza della fibrillazione atriale aumenta con l'aumentare dell'età, si ritiene importante porre particolare attenzione verso

ciò che influenza l'aderenza terapeutica nei pazienti di età > 65 anni (6, 9, 25, 44, 48). Vari studi hanno riportato dati che permettono di definire la popolazione anziana come quella più a rischio sotto il profilo dell'aderenza alle terapie, specie in compresenza di più patologie (21, 40). In letteratura si stima che l'aderenza nei pazienti anziani con età > 65 anni e affetti da patologie croniche vari dal 40% al 75%. Le percentuali più elevate, contrariamente a quanto si potrebbe pensare, riguardano i "grandi anziani" (> 80 anni) in quanto più frequentemente istituzionalizzati, ospedalizzati o comunque seguiti da un caregiver. Il problema si presenta soprattutto per i pazienti tra i 65 e gli 80 anni che vivono da soli, e che spesso sono propensi a considerare i medicinali che devono assumere come non necessari.

Più precisamente, si può affermare che le principali motivazioni di non aderenza nell'anziano riguardano in particolare il farmaco (costi, numero di medicine da assumere, effetti avversi, formulazione farmaceutica e modalità di confezionamento, utilizzo cronico, variazione dei dosaggi, scarse capacità comunicative del personale sanitario...), e le caratteristiche della persona (orientamento, livello cognitivo, capacità visiva, depressione, artrite deformante degli arti, solitudine, alcolismo...).

Le conseguenze per un anziano con inadeguata aderenza terapeutica includono la possibile istituzionalizzazione in strutture residenziali, il ricovero in ospedale, la progressione della patologia, ed un aumento dei costi per la società (21).

3.1.1. Aderenza terapeutica nella fibrillazione atriale

Indipendentemente dall'età e dal tipo di trattamento uno dei principali motivi di scarsa aderenza alla terapia nel paziente in FA, è il fatto che il paziente non avvertendo segni e sintomi importanti e quindi sentendosi "relativamente bene", non assume la terapia per non "sentirsi" malato pur sapendo di essere a rischio di ictus ed eventi tromboembolici (35).

Uno studio condotto da MacCabe P.J. ha evidenziato come l'utilizzo della "*Teoria delle risposte parallele di Leventhal*" possa essere d'aiuto nel favorire l'aderenza nei pazienti affetti da fibrillazione atriale. Leventhal spiegò che quando l'uomo percepisce la malattia, ha due reazioni che procedono in parallelo: da un lato, attraverso la risposta cognitiva, cerca di inquadrare il problema razionalmente cercando di dare delle risposte a tipiche

domande cliniche; contemporaneamente avanza la risposta emotiva. L'individuo può arrivare a seguire una strategia di risoluzione, per cui affrontare razionalmente il problema oppure fuggire da esso, a seconda che in lui prevalga la risposta cognitiva o quella emotiva (41).

Più precisamente, si ritiene che questo modello possa essere considerato dagli infermieri interessati alla ricerca nel campo delle malattie croniche (e quindi anche della FA), per generare delle competenze relative alle attività di "self-management". Si ritiene infatti che, per ottenere degli outcome favorevoli, i pazienti affetti da FA devono essere in grado di gestire e controllare i sintomi con il fine di ridurre le complicazioni, mantenere un benessere psico-fisico e promuovere la propria salute. Alla base di tutto ciò ci deve essere quindi un'adeguata aderenza al regime terapeutico (41).

L'anticoagulazione orale, ad oggi ampiamente dimostrata apportare enormi benefici nella prevenzione dei gravi rischi legati alla FA, è l'aspetto che più risente della mancanza di aderenza terapeutica nei soggetti affetti da tale patologia. È stato infatti dimostrato che la scarsa aderenza alla terapia con warfarin è il principale fattore che determina il non mantenimento di adeguati valori INR (35).

In uno studio, è stato specificato che per aderenza terapeutica, relativamente al trattamento con AVK, si intende non solo una corretta assunzione dell'anticoagulante orale, ma anche il seguire correttamente tutte le raccomandazioni ad essa relative quali: il regolare monitoraggio INR, la dieta, e un'adeguata collaborazione con il personale sanitario (medici e infermieri). Tale studio ha evidenziato che il 51% dei paziente segue correttamente i regimi di salute raccomandati e un 74% ha una buona aderenza alla terapia con il warfarin (35). Lo stesso studio ha identificato le possibili cause di mancata adesione al warfarin come: la scarsa informazione sull'utilizzo del farmaco e sugli effetti della vitamina k sullo stesso, la confusione nel dosaggio, la mancanza di fiducia verso i sanitari, la mancanza di comunicazione tra paziente e sanitari, e la difficoltà nel gestire il monitoraggio continuo dell'INR. Ha inoltre evidenziato i fattori che influiscono positivamente sull'aderenza terapeutica e che possono comunque essere estesi all'utilizzo dei NAO, e in generale al trattamento di tutte le patologie croniche (35). Tali fattori comprendono:

- Forte motivazione personale
- Energia fisica adeguata

- Forza di volontà adeguata
- Esperienze positive riguardo traguardi raggiunti in ambito della salute
- Adeguato senso di normalità
- Timore verso le complicazioni da mancata aderenza
- Supporto di medici e infermieri
- Supporto di familiari e conoscenti.

Prima della comparsa dei nuovi anticoagulanti orali si pensava che l'esitazione ad assumere la terapia anticoagulante orale (TAO), fosse maggiormente condizionata dalla necessità nel trattamento con AVK di un monitoraggio continuo e dallo scarso profilo di sicurezza proprio di questi farmaci (26, 35). Con l'immissione in commercio dei NAO che, come accennato in precedenza, non necessitano di un monitoraggio continuo per la correzione del dosaggio e presentano un miglior indice di sicurezza, si è potuto constatare che l'adesione alla terapia anticoagulante presenta ancora molte lacune e che quindi gli eventi avversi legati a tale patologia rimangono elevati (26).

Per quanto riguarda i nuovi anticoagulanti orali, sono necessari ulteriori studi per definire meglio il grado di aderenza dei pazienti in trattamento e i fattori che vi influiscono positivamente e negativamente. Se da un lato risultano essere infatti più pratici, dall'altro non si hanno validi indicatori per valutare la corretta assunzione della terapia da parte dei pazienti (58, 60). Inoltre, essendo il tempo di dimezzamento dei NAO alquanto breve, anche la mancata assunzione di una sola dose può determinare evidenti squilibri coagulativi con aumento del rischio di eventi tromboembolici e di ictus più elevato rispetto al warfarin (58, 60).

Uno studio condotto da Shore S. *et al.*, recentemente pubblicato nel Journal of American Medical Association, ha evidenziato valori di aderenza al dabigatran compresi tra il 66% e l'80% , in circa 4836 pazienti con FA valutati tra il 2010 e il 2012 (58). Tale studio ha evidenziato fattori influenti positivamente sull'aderenza dei pazienti al dabigatran, quali: l'appropriata selezione dei pazienti, l'adeguata educazione dei pazienti guidata dal personale sanitario (medici, infermieri, farmacisti) e l'adeguato monitoraggio condotto dal personale sanitario a livello ospedaliero e territoriale (58).

Dalla letteratura si evince che il ruolo del personale infermieristico in termini di educazione terapeutica, counselling e follow-up, potrebbe essere di reale supporto alla figura del medico prescrittore nel favorire l'aderenza terapeutica nel paziente anziano in

trattamento cronico. Ulteriori studi sono comunque necessari per definire l'appropriatezza degli interventi in relazione all'intensità e alla durata dell'intervento, alle condizioni generali del paziente e alle caratteristiche demografiche della popolazione considerata (21).

3.2. L 'apporto educativo per i pazienti in terapia con i nuovi anticoagulanti orali

Per definire l'intervento infermieristico in relazione al trattamento con i NAO nei pazienti affetti da FA, è importante soffermarsi su due punti fondamentali. Il primo riguarda il fatto che la terapia con questa nuova classe di farmaci richiede un efficace sistema di vigilanza, sia perché riguarda pazienti caratterizzati da una certa fragilità, sia perché presenta complicanze di una particolare gravità (33). Secondo quanto riportato dalla Guida Pratica sull'Utilizzo dei Nuovi Anticoagulanti Orali in pazienti affetti da fibrillazione atriale, i controlli dovrebbero essere fatti al massimo ogni 3 mesi dai MMG istruiti e aggiornati e con l'aiuto di infermieri provenienti da centri e ambulatori cardiologici specializzati nella gestione della FA (33). Nella monografia sui NAO redatta da G. Cortivo *et al.* e pubblicata sul forum clinico di Infofarma, si riporta che per una gestione sicura dei pazienti in terapia, si dovrebbe prevedere una checklist di indagini cliniche e di laboratorio a 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi dall'inizio dell'assunzione (17).

Il secondo punto riguarda le gravi conseguenze della non-aderenza alla terapia anticoagulante in corso di FA. Per questo motivo, tutti i pazienti che necessitano dell'anticoagulazione devono essere adeguatamente istruiti (17, 59). Ed è proprio in questo momento che interviene principalmente la figura professionale dell'infermiere, la quale dovrebbe valutare il bisogno informativo, la capacità di comprensione del paziente e correggere le idee sbagliate presenti per poi impostare un corretto programma educativo (17, 23, 59). È d'obbligo in corso di trattamento con terapie "salvavita" come quelle con i NAO, potenziare la formazione e l'informazione a favore dei pazienti e dei familiari e/o caregiver in tutte le fasi del processo e sempre all'inizio del trattamento stesso (17).

Tali interventi educativi sono fondamentali per quanto riguarda questa nuova famiglia di farmaci anticoagulanti, in quanto ci sono ancora punti critici irrisolti sul loro utilizzo. Primi tra tutti la mancanza di un antidoto specifico per ottenere un rapido reversal in caso di emergenze, e l'impossibilità di quantificare il grado di anticoagulazione e verificare

così la correttezza del trattamento e l'aderenza terapeutica che, come per ogni altra terapia anticoagulante, risulta essenziale se non vitale.

In letteratura è stato dimostrato che “informazioni scritte” riguardo la fisiopatologia di base, i segni di complicanze, le possibili interazioni farmacologiche e un appropriato follow-up potrebbero essere utili nell'aumentare l'efficacia dell'educazione terapeutica e quindi dell'aderenza alla terapia (17, 33, 59). Tali informazioni devono essere chiare, semplici e comprensibili, in modo che anche chi non lavora in ambito sanitario possa divenire parte di un'equipe interdisciplinare (17).

3.2.1. Il programma “Heartmind”

A prova di quanto appena descritto, un gruppo di infermieri londinesi ha istituito il programma “Heartmind” (cuore e mente) sostenuto dall'Atrial Fibrillation Association and AntiCoagulation (UK), che ha lo scopo di favorire l'aderenza terapeutica in pazienti con FA e in terapia con dabigatran (23). Gli infermieri coinvolti in questo progetto dispensano consigli e forniscono supporto e consulenze ai pazienti che vi aderiscono. Tutto ciò avviene dopo aver portato a termine un colloquio approfondito, con il quale devono essere in grado di comprendere esattamente quale siano le angosce e le paure del paziente, e i fattori che lo portano a non aderire alla terapia. L'infermiere non deve inoltre fornire solamente informazioni, ma deve capire quali siano le conoscenze iniziali possedute dalla persona che ha di fronte, per cercare di colmare le lacune e porre le basi per un intervento educativo “personalizzato”.

I pazienti che decidono di prendere parte al progetto “Heartmind” hanno accesso ad un sito web nel quale possono venire a conoscenza delle storie di altri pazienti con la FA, e possono ottenere vari consigli e informazioni complete da parte di specialisti sulla loro malattia e sui mezzi che hanno a disposizione per curarla. Inoltre, i pazienti più problematici nella gestione della terapia, possono usufruire di un servizio di supporto “extra” con il quale ricevono sul cellulare un avviso al fine di ricordar loro l'assunzione della terapia al giusto orario.

Questo programma di supporto infermieristico è ancora in via di sviluppo in Inghilterra, ma da quanto riportato dalla direttrice, sta già fornendo ottimi risultati. In Australia e in Nuova Zelanda invece, sono situazioni già ampiamente sperimentate e approvate (23).

3.2.2. I contenuti del progetto “Heartmind”

Le attività di counselling e di supporto psicologico fanno da sfondo a quello che è l’“agire” infermieristico. L’infermiere prima di attuare qualsiasi tipo di intervento educativo deve essere in grado di valutare le capacità cognitive del paziente, di individuare quali sono le sue reali conoscenze relative alla malattia, quali sono le angosce e le paure che lo affliggono e quali sono i motivi che lo portano a non aderire alla terapia.

Secondo i concetti dell’educazione sulla gestione infermieristica dei NAO (59), l’infermiere dovrebbe essere in grado di educare e monitorare il paziente rispetto a:

- **Corretta assunzione dell’anticoagulante orale:** nel rispetto di dosaggi e orari, e sulle precauzioni da prendere nel caso di mancata assunzione o di sovradosaggio. L’infermiere deve istruire il paziente e/o caregiver ad assumere con regolarità e rigorosità la terapia: rivaroxaban una volta al giorno con il cibo, dabigatran e rivaroxaban ogni 12 ore con o senza cibo. In caso di dose dimenticata con i farmaci che richiedono 2 somministrazioni giornaliere, si può assumere la dose sino a 6 ore prima della dose successiva e non oltre, in quanto si rischierebbe l’assunzione di una doppia dose con relativo aumento del rischio emorragico. Se il medicinale è il rivaroxaban si può prendere la dose dimenticata fino a 12 ore prima della dose successiva (17, 59);
- **Possibili interazioni con il cibo:** benché la letteratura riporti scarse interazioni dei NAO con cibo, non è detto che non esistano. Il paziente dovrebbe per questo essere educato a registrare qualsiasi supplemento alimentare, e a mantenere un regime equilibrato per ridurre i rischi di effetti avversi. Soprattutto nei pazienti anziani, è importante inoltre garantire un’adeguata idratazione per favorire la funzionalità renale e ridurre il rischio di sanguinamento (17, 59);
- **Possibili interazioni con altre sostanze/medicinali:** benché non ci siano ancora dati completi, sono state identificate possibili interazioni con antibiotici, antiepilettici, antiaritmici e antiipertensivi, ma cosa certa, è che come ogni terapia anticoagulante l’associazione con aspirina, FANS e agenti antitrombotici (es. clopidrogel), aumenta significativamente il rischio di emorragie. Il paziente dovrebbe quindi essere avvisato di queste pericolose associazioni, e dovrebbe essere incoraggiato a riferire al medico qualsiasi assunzione di altri medicinali (prescritti da altri specialisti, da banco, erboristici, integratori.);

- **Prevenzione dei traumi e interventi da intraprendere nel caso in cui essi avvengano:** la prevenzione si basa principalmente sulla modificazione dell'ambiente domestico al fine di evitare cadute accidentali, e sull'utilizzo di strumenti con ridotta capacità traumatizzante come spazzolini da denti a setole morbide, forbici per unghie a punta smussa e rasoi elettrici. Nel caso di trauma con relativo sanguinamento, l'infermiere dovrà avvertire il paziente di ricorrere ad intervento medico se l'emorragia dovesse durare per più di 15 minuti;
- **Segni e sintomi di complicanza e monitoraggio del paziente ricoverato:** l'infermiere ha il compito di monitorare effetti avversi e alterazioni dei segni vitali con particolare attenzione all'insorgenza di ipotensione e tachicardia come segni di ipovolemia correlata ad emorragia, e cefalea ed alterazioni dello stato mentale come segni di possibile emorragia intracranica. Inoltre l'infermiere ha il compito di monitorare ed istruire il paziente e/o caregiver al monitoraggio di segni di ematuria, ematemesi, rinorragia ed emottisi e di alterazioni cutanee quali petecchie, porpora ed ecchimosi. L'infermiere deve anche controllare costantemente le linee invasive, i drenaggi e i relativi siti di inserzione nel paziente ricoverato;
- **Gestione di interventi di reversal del farmaco in urgenza:** l'infermiere supporta il medico durante gli interventi necessari per ottenere un adeguato reversal della terapia anticoagulante in atto (pronta sospensione del farmaco, emodialisi, CCP...);
- **Gestione dei tempi di sospensione del farmaco:** l'infermiere supporta l'informazione già data dal medico sui tempi di sospensione della terapia in caso di intervento chirurgico o invasivo programmato. Il dabigatran va sospeso 24 ore prima di un intervento di chirurgia minore, di impianto di pace-maker o di coronografia, e 2-5 giorni prima in caso di chirurgia maggiore o di procedure richiedenti anestesia spinale. E' importante considerare il fatto che, in caso di intervento chirurgico con sospensione dei NAO, il "bridging" perioperatorio con Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) non è sostenuto da evidenze.

Inoltre, per rafforzare l'adesione terapeutica ai NAO, Cortivo G. *et al.* hanno evidenziato delle azioni che potrebbero essere messe in atto da parte del personale sanitario (soprattutto farmacisti e infermieri), nel tentativo di avere un maggior controllo sul paziente e sulla terapia (17):

- ✓ Stabilire dei sistemi di “alert” in caso di mancato ritiro del farmaco dal circuito previsto (farmacia ospedaliera, farmacia convenzionata aperta al pubblico per distribuzione “per conto”);
- ✓ Intervistare il paziente e contare il numero di unità del farmaco in caso di sospetta non adesione;
- ✓ Eseguire un approccio attivo al paziente in caso di mancata presenza ad una visita programmata;
- ✓ Effettuare la registrazione iniziale di apertura del contenitore del paziente;
- ✓ Includere i promemoria di assunzione del farmaco.

3.3. Uno strumento a supporto dell'intervento educativo: l'opuscolo

Al fine di mantenere un'adeguata aderenza al trattamento, qualsiasi paziente che riceve una terapia anticoagulante deve essere adeguatamente informato ed istruito, e ad oggi sembra che il mezzo più utilizzato ed efficace nel diffondere informazioni chiare, esaurienti e comprensibili sia proprio la forma scritta, con l'utilizzo di opuscoli caratterizzati da grafiche esplicative (59).

In questa ricerca si è deciso di elaborare un opuscolo informativo (allegato 1) sul corretto utilizzo dei NAO da parte dei pazienti e/o caregiver, cercando di rispondere alle principali domande di cui essi vorrebbero aver risposta. Si è inoltre cercato di fornire ai MMG uno strumento per poter favorire il processo educativo di cui sono responsabili.

Secondo G. Cortivo *et al.*, le principali domande relative all'utilizzo dei nuovi farmaci possono essere così riassunte (17):

1. Cos'è la fibrillazione atriale?
2. Perché è necessaria l'anticoagulazione?
3. Cosa sono i NAO?
4. Quando e come si prende questo medicinale? A digiuno o con il cibo?
5. Come si deve conservare questo medicinale?
6. Che cosa fare se ci si dimentica di assumere una dose di questo nuovo anticoagulante?
7. Che cosa fare se non si è sicuri di aver preso la dose del farmaco?

8. Cosa fare se si è già in trattamento con altri medicinali o se ne devono introdurre ulteriori?
9. Si deve seguire una particolare dieta?
10. Quando si assume un NAO, esiste il rischio di sanguinamenti? Nel caso, quali sono i segni e sintomi per riconoscerli e cosa bisogna fare se si manifestano?
11. Ci si può vaccinare per l'influenza se siamo in trattamento con i NAO?
12. Possiamo eseguire le normali attività di vita quotidiana?
13. Se si è in trattamento con i NAO si può pianificare una gravidanza?
14. Per quali segni di reazioni avverse al farmaco conviene consultare rapidamente il medico curante? Per quali altri effetti collaterali conviene informarlo?
15. È bene avere sempre con sé un documento identificativo che attesti la terapia anticoagulante in atto?

Si è così scelto di strutturare l'opuscolo elaborando le informazioni attraverso delle domande e relative risposte, e argomentando in maniera chiara e completa i punti chiave per la corretta gestione terapeutica di queste nuove molecole. In questo modo, il paziente e/o caregiver, può andare a ricercare direttamente le informazioni di cui ha bisogno nella domanda specifica senza essere costretto a leggere tutto l'opuscolo. Inoltre, per facilitare la comprensione e rendere la lettura più piacevole e interessante, è stata utilizzata anche una componente iconografia e le parole più importanti sono state messe in risalto scrivendole con carattere stampatello maiuscolo.

Cercando di non rendere la presente revisione e la creazione dell'opuscolo informativo fini a se stesse, si è considerato opportuno rilevare attraverso un'intervista (allegato2) composta da 10 domande e posta a 4 MMG della provincia di Padova e Venezia (campione di convenienza), da una parte informazioni generali sull'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali e sui pazienti che li assumono, dall'altra il grado di gradimento dell'opuscolo da parte dei 4 MMG intervistati. Questi ultimi possono essere considerati in qualche modo rappresentativi degli altri MMG del territorio.

I dati raccolti con l'intervista si riferiscono al mese di settembre 2015 e riguardano un totale di 153 pazienti con FA seguiti da 3 MMG della provincia di Padova, e da 1 MMG della provincia di Venezia. L'età media dei pazienti è 76,75 anni, con un range che va da 75 a 80 anni. Il 15,7 % dei soggetti considerati (24 su 153) è in terapia con i nuovi anticoagulanti orali, e il farmaco più utilizzato è risultato essere il dabigatran (Pradaxa®)

con 4 medici su 4 che lo utilizzano, e a seguire il rivaroxaban (Xarelto®) utilizzato da 3 medici su 4. L'apixaban (Eliquis®) non è invece assunto da nessuno dei paziente dei 4 medici di medicina generale intervistati. 3 MMG su 4 affermano che i pazienti in terapia NAO sono sia "naive" che di passaggio dal warfarin (Coumadin®), mentre un professionista afferma che tutti i pazienti che stanno assumendo la nuova terapia anticoagulante hanno subito la transizione dal vecchio AVK senza riportare alcun tipo di problema. Più precisamente il 54,2% dei pazienti considerati in questo studio hanno subito lo "switching" dal Coumadin®. Questo dato è in accordo con quanto riportato dalla letteratura (2). Alla domanda numero 7: " I pazienti che ha in cura e che stanno assumendo questi farmaci si ritengono soddisfatti?", 3 medici su 4 hanno risposto "si molto", mentre 1 MMG ha affermato che i pazienti si ritengono abbastanza soddisfatti. Tutti i MMG intervistati riferiscono di eseguire l'educazione terapeutica con l'utilizzo di colloqui, mentre solo 1 medico su 4 utilizza anche opuscoli informativi. Alla domanda sulla gestione del follow-up/compliance, il 100% dei medici ha affermato che le gestione di questi importantissimi aspetti viene valutato attraverso visite programmate.

Infine, per valutare la possibile applicabilità ed utilità dell'opuscolo, si è chiesto ai 4 medici intervistati di dare una loro valutazione da 1 a 10: 3 su 4 lo hanno valutato 10 e 1 medico su 4 lo ha valutato 9 con la motivazione di inserire alla fine dell'opuscolo un riassunto schematizzato sui punti essenziali. Il parere dei professionisti della salute intervistati ha quindi confermato l'ipotesi che l'opuscolo elaborato in questo lavoro potrebbe essere un mezzo informativo efficace nell'educazione dei pazienti in terapia con i nuovi anticoagulanti orali, e in particolare un valido aiuto per gli stessi medici nella pratica ambulatoriale. Tale opuscolo può infatti essere utilizzato dai professionisti nella gestione specifica dei pazienti in terapia, ma anche lasciato come lettura informativa sui tavolini delle sale d'aspetto a disposizione di chiunque fosse interessato all'argomento.

Un importante e ulteriore passo avanti per completare la ricerca iniziata in questo lavoro sarebbe quello di valutare in un determinato periodo di tempo (es. 3 mesi) l'utilizzo dell'opuscolo, la sua efficacia/utilità in termini di gradimento ed eventi critici registrati, e il target di pazienti che ne fanno utilizzo o con cui viene utilizzato.

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE-IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

La fibrillazione atriale comporta rischi elevati per la vita e l'integrità fisica dei soggetti affetti, soprattutto a causa di possibili fenomeni tromboembolici e ictus (4, 7, 10, 11, 12, 24, 41, 51). La FA determina un rischio 5 volte maggiore di ictus e ne rappresenta la causa in 1 caso su 5. Essa è inoltre associata molto spesso ad altre patologie cardiovascolari e non, con conseguente stato di co-morbidità, e colpisce soprattutto gli anziani (> 65 anni) già caratterizzati dalla loro "fragilità" intrinseca (4, 7, 10, 11).

Nel trattamento della fibrillazione atriale, come prevenzione di ictus e tromboembolismi, gioca un ruolo fondamentale l'"anticoagulazione orale" (TAO) (29, 30, 58). Ad oggi, i farmaci più utilizzati sono gli anti-vitamina k (AVK) con i loro evidenti vantaggi e svantaggi, ma da qualche anno sono entrati in scena i cosiddetti "Nuovi Anticoagulanti Orali" (NAO). L'ampia letteratura riguardante queste nuove molecole evidenzia innegabili passi avanti rispetto alla vecchia TAO in termini di efficacia, sicurezza, tollerabilità, maneggevolezza e scarsità degli effetti collaterali nei pazienti con FA.

Apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) e rivaroxaban (Xarelto®), sono tre nuovi anticoagulanti orali (NAO) approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con FA e per la prevenzione a livello intraospedaliero, di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca e del ginocchio (17). Recentemente 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 (17).

In particolare, il trial randomizzato RE-LY ha evidenziato come il dabigatran rispetto al warfarin sia associato ad una uguale o minore frequenza di ictus e tromboembolismi e ad una uguale o minore incidenza di emorragie maggiori. Il trial randomizzato a doppio cieco ARISTOTELE, ha dimostrato come l'apixaban sia superiore al warfarin nella prevenzione di ictus e tromboembolismi sistemici, e presenti una minore incidenza di emorragie maggiori con conseguente riduzione della mortalità. Lo studio ROCKET a doppio cieco ha infine dimostrato la non inferiorità del rivaroxaban rispetto al warfarin

nella prevenzione dell'ictus e di fenomeni tromboembolici nei soggetti affetti da FA (5, 19, 30, 35, 37).

Inoltre queste tre molecole sono caratterizzate da rapida insorgenza d'azione, effetto dose-risposta prevedibile e conseguente non necessità di un monitoraggio continuo dell'anticoagulazione, emivita relativamente breve e vie d'eliminazione favorevoli rispetto al warfarin (5, 17, 27, 37, 58, 59).

Tutte queste non sottovalutabili caratteristiche porterebbero a ritenere i NAO una vera e propria "rivoluzione terapeutica", ma la necessità di ulteriori chiarimenti rispetto a certi aspetti fondamentali della gestione terapeutica dei medesimi farmaci, non permette di dare ancora a questa definizione una valenza reale. I principali dubbi che ancor oggi rimangono sono quelli legati alla mancanza di un sistema di monitoraggio continuo per valutare l'efficacia del trattamento e l'aderenza terapeutica, e alla mancanza di un antidoto specifico che permetta di ottenere un rapido reversal in situazioni d'emergenza, e i dubbi legati ad un maggior costo effettivo del farmaco rispetto ai "tradizionali" AVK. Inoltre, è importante considerare il fatto che i maggiori trials clinici condotti sulle rispettive molecole non hanno incluso particolari tipologie di pazienti quali i grandi anziani (>80), i super-obesi, i pazienti pediatrici, soggetti in gravidanza, soggetti affetti da valvulopatie, da grave insufficienza renale o con gravi epatopatie attive (17, 29, 37, 59).

Anche se i NAO hanno dimostrato avere un minor rischio di emorragie maggiori rispetto al warfarin, esiste come in qualsiasi altra terapia anticoagulante un certo rischio di sanguinamento. Prima della prescrizione di un NAO o di un qualsiasi altro anticoagulante è quindi importante eseguire, oltre ad un'attenta stratificazione del rischio di ictus e di eventi tromboembolici con gli score ischemici CHAD2 e CHA2DS2 VASc, anche una stima del rischio emorragico attraverso il sistema a punteggio HAS-BLED (51, 69). Benché sia stato dimostrato che i pazienti anziani affetti da FA abbiano un beneficio superiore con l'anticoagulazione rispetto ai pazienti giovani nella prevenzione di ictus e tromboembolismi, è anche vero che il rischio di sanguinamento aumenta all'aumentare dell'età, sia che vengano utilizzati gli AVK sia che vengano utilizzati i NAO. A fronte di ciò, e considerando il fatto che le popolazioni anziana e grande-anziana è stata poco considerata nei vari trials clinici, la prescrizione dell'anticoagulazione in questi soggetti deve essere altamente "individualizzata" e controllata (60).

Uno dei cardini fondamentali di qualsiasi terapia anticoagulante è la corretta gestione della stessa, alla base della quale ci deve essere un'adeguata aderenza terapeutica del paziente. Mentre con la "tradizionale" terapia anticoagulante orale il monitoraggio dell'INR (International Normalized Ratio) permetteva di avere costantemente informazioni sulla corretta assunzione e sull'efficacia della terapia, con i NAO ciò diventa molto più complesso in quanto bisognerebbe ricorrere a specifici test che non sono normalmente a disposizione delle realtà ospedaliere e/o laboratoristiche. Quindi, se da una parte il dosaggio fisso può apportare vantaggi per il paziente che non deve sottoporsi ad esami periodici e ne variare con una certa frequenza il dosaggio, dall'altra pone il problema della mancata possibilità di verificare l'aderenza terapeutica del paziente, il quale può essere a rischio di sanguinamenti per sovradosaggio o di fenomeni tromboembolici e/o ictus in caso di mancata assunzione delle dosi previste.

Per ovviare a questi problemi è importante agire quindi a monte, e uno dei principali ma anche uno dei pochi mezzi, che il personale sanitario possiede per farlo è "l'educazione terapeutica" calibrata sull'assistito. Soprattutto nel paziente anziano è importante eseguire una corretta valutazione dei rischi e/o cause di caduta, del livello cognitivo, e del grado di autonomia, per poi impostare un programma educativo che coinvolga anche i relativi caregiver e/o familiari (60). La letteratura dimostra infatti che solo attraverso un adeguato intervento educativo e un organizzato sistema di follow-up è possibile ridurre al minimo il rischio emorragico (60). Educare il paziente e/o caregiver al "self-management", la competenza specifica nel seguire correttamente la terapia, e nel riconoscere segni e/o sintomi di complicanze o di effetti avversi al farmaco, è stato dimostrato essere alla base di outcome favorevoli quali il mantenimento di un adeguato benessere psico-fisico e la promozione della salute (40).

In questo studio, sulla base di quanto riscontrato in letteratura, si è ritenuto opportuno elaborare un opuscolo informativo (allegato 1) quale strumento d'elezione a sostegno di una corretta gestione della terapia con NAO. A seguito, è stato somministrato un questionario (allegato 2) di 10 domande a 4 MMG delle province di Padova e Venezia (campione di convenienza), per avere un riscontro della possibile utilità dell'opuscolo nella pratica clinica. Un importante e ulteriore passo avanti sarebbe quello di valutare in un determinato periodo di tempo (es. 3 mesi) l'utilizzo dell'opuscolo, la sua efficacia/utilità in termini di gradimento ed eventi critici registrati, e il target di pazienti che ne fanno utilizzo o con cui viene utilizzato.

CONCLUSIONI

Dalla letteratura considerata e analizzata in questa ricerca si evince che i nuovi anticoagulanti orali, rispetto alla vecchia TAO, sono farmaci innovativi e rivoluzionari per determinati e importanti aspetti. Nonostante i numerosi vantaggi “teorici”, bisogna però considerare che nella pratica il vantaggio “reale” in termini di efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci è relativamente modesto, se confrontato con un’adeguata terapia con warfarin. Ad oggi la maggior parte dei pazienti in terapia con NAO ha infatti subito uno “switch” dalla tradizionale terapia con AVK, nel caso in cui questa non risulti essere efficace. Ed è proprio con questi soggetti, soprattutto se anziani, che si pone come fondamentale il problema dell’aderenza/persistenza alla terapia anticoagulante, la quale diviene di cruciale importanza specialmente per i pazienti fibrillanti con alto score di rischio trombo-embolico.

Se con gli AVK il monitoraggio continuo e frequente, soprattutto nelle fasi iniziali, permette una maggiore occasione per l’educazione terapeutica del paziente e di comprensione del suo punto di vista circa il significato dell’anticoagulazione (in particolare nei pazienti asintomatici), con i nuovi anticoagulanti orali tale occasione viene meno e spetta al personale sanitario il compito di “crearla”. Gli interventi per migliorare l’aderenza terapeutica richiedono tempo e devono essere strutturati su più incontri programmati in base ai risultati voluti e raggiunti, affinché il paziente possa arrivare ad avere ben chiara quella che è la corretta gestione della terapia che dovrà assumere, molto spesso, per tutta la vita. In generale, chi prescrive regolarmente la ricetta del farmaco è nella migliore posizione per verificare l’aderenza alla terapia, ma un ruolo fondamentale è svolto anche dagli infermieri e dai farmacisti.

Dall’abolizione del mansionario nel 1999 (legge n°42) ad oggi, la figura dell’infermiere oltre che ad avere un ruolo fondamentale nell’ambito della prevenzione, della cura, della riabilitazione e della palliazione, sta acquisendo competenze e responsabilità sempre maggiori anche in ambito educativo. Ciò lo si può apprezzare soprattutto nelle condizioni di cronicità come la fibrillazione atriale, dove l’educazione terapeutica e la gestione della patologia richiedono l’intervento di un’equipe multidisciplinare nella quale gli attori devono operare in stretta collaborazione tra loro e cercare di attivare “competenze” nell’assistito e caregiver.

Se l'educazione terapeutica è fondamentale per qualsiasi tipo di terapia anticoagulante lo è ancor di più per i nuovi anticoagulanti orali in quanto, non essendoci ancora dei percorsi assistenziali delineati che permettono di ottenere un adeguato monitoraggio dei pazienti in terapia, la corretta gestione della stessa può essere garantita solamente da un'adeguata informazione.

Una delle modalità più efficaci nel diffondere informazioni chiare, esaurienti e comprensibili, risulta essere la forma "scritta" con l'utilizzo ad esempio di opuscoli con grafiche esplicative come quello elaborato in questa sede. Nella nostra realtà italiana l'educazione terapeutica al trattamento con NAO si svolge ancora quasi esclusivamente attraverso istruzioni verbali dai MMG, che spesso si trovano di fronte a pazienti con la prescrizione dello specialista ma privi di qualsiasi forma di informazione/educazione. Ciò può comportare gravi deficit nella corretta gestione della terapia, soprattutto considerando il fatto che i pazienti che la devono assumere sono per la maggior parte anziani o con o senza supporto.

Questo lavoro pone le basi per studi successivi che permettano di approfondire ed individuare modalità di educazione terapeutica al fine di offrire ai MMG, agli infermieri e ai farmacisti che operano sul territorio, un supporto per garantire un'efficace aderenza terapeutica nei pazienti affetti da FA in trattamento con NAO.

BIBLIOGRAFIA

1. AA.VV. I farmaci anticoagulanti nella fibrillazione atriale. Bollettino d'informazione sui farmaci AIFA 2005 anno XII; 3: 102-108.
2. AA.VV. Linee di indirizzo per l'impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella regione Veneto. Allegato 1 al Decreto num. 75 del 23 Luglio 2013; 1-22; Regione del Veneto.
3. Ahrens I., Lip GY., Peter K. What do the RE-LY, AVERROES, and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2011; 105: 574-578.
4. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology and mechanisms. *Circulation Research* 2014, AHA; 114: 1453-1468. Scaricato il 04 Maggio 2015 da <http://circres.ahajournals.org/content/114/9/1453>.
5. Azara L. Uso dei nuovi farmaci anticoagulanti orale nel trattamento domiciliare della fibrillazione atriale. In: Atti della 2° Conferenza nazionale sulle cure domiciliari e 11° Congresso nazionale Home care e Distretti 2013 23 Maggio. Roma (Italia).
6. Battigelli D., Brignoli., Ermini G., et al. Fibrillazione atriale in medicina generale. *Disease Management -Società Italiana di Medicina Generale-*. Pacini Editore SpA, Pisa, 2013. 1-45.
7. Berry E., Padgett H. Managment of patients with atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *Nursing Standard* 2011; 26(22): 47-56.
8. Brem EB., Koyfman A., Foran M. Review of recently approved alternatives to anticoagulation with warfarin for emergency clinicians. *The Journal of Emergency Medicine* 2013; 45(1): 143-149. Scaricato il 02 febbraio 2015 da <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.11.032>.
9. C Choi J., Di Bonaventura M., Kopenhafer L., et al. Survey of the use of warfarin and never anticoagulant dabigatran in patients with atrial fibrillation. *Patient Preference*

and Adherence 2014; 8:167-177.

10. Camm AJ., Kirchhof P., Lip GYH., et al. Linee guida per il trattamento della fibrillazione atriale redatte con il contributo straordinario della EHRA. *G Ital Cardiol* 2011; 12(2): 101-162.
11. Camm AJ., Lip GY., De Caterina R., et al. Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:2719-2747.
12. Carbellotta A., Descovich C. Linee Guida per la diagnosi e la terapia della fibrillazione atriale. *Evidence* 2014; 6(6): e1000083.
13. Chatterjee NA., Upadhyay GA., Ellenbogen KA., et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 68-76.
14. Clarkesmith DE., Pattison HM., Lip GYH., et al. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLOS ONE* 8(9): e74037. DOI: 10.1371/journal.pone.0074037.
15. Clemens A., Peng S., Brand S., et al. Efficacy and cost-effectiveness of Dabigatran etexilate versus Warfarin in atrial fibrillation in different age subgroups. *American Journal of Cardiology* 2014; 114: 849-855. Scaricato il 02 febbraio 2015 da <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.015>.
16. Coppens M., Eikelboom J., Ezekowitz M., et al., Dabigatran versus Warfarin in very elderly patients with atrial fibrillation: result from RE-LY trial (abstract). *Circulation* 2012, 126: A15537.
17. Cortivo GD., Bozzini L., Facchinetti L. I nuovi anticoagulanti orali nella pratica della medicina generale. *Infofarma* 2014; 1: 1-20.
18. Di Nicolantonio JJ., Tomek A., Meier P., et al. Is concomitant aspirin helping novel oral anticoagulants? Focus on apixaban. *Open Heart* 2014; e000134. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000134.
19. Di Pasquale G., Proto C., Riva L. Fibrillazione atriale e nuovi anticoagulanti: rivoluzione terapeutica?. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2013;14(3 Suppl 1): 69S-75S.

20. Dingxin Q., Leef G., Alam MB., et al. Patient outcomes according to adherence to treatment guidelines for rhythm control of atrial fibrillation. *Journal of American Heart Association* 2015; 4: e001793; DOI: 10.1161/java.115.001793.
21. Doggrel SA. Adherence to medicines in the older-aged with chronic conditions. Does intervention by an allied health professional help?. *Drugs Aging* 2010; 27(3): 239-254.
22. Douketis J., Bell AD., Eikelboom J., et al. Approach to the new oral antocoagulants in family practice: clinical review. *Canadian family Physician* 2014; 60: 989-995.
23. Duffin C. Ensuring compliance with medication among patients with atrial fibrillation. *Primary Health Care* 2013; 23(7). DOI: PHCSEPT 2013 08-10 analysisi.indd.
24. Easton JD., Bahit MC., Wojdyla DM., et al. ARISTOTELE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTELE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:503-511.
25. Elliot K. The nurse's role in the managment and treatment of atrial fibrillation. *British Journal of Cardiac Nursing* 2014; 9(12): 586-591.
26. Ferguson C., Inglis SC, Newton PJ., et al. Atrial fibrillation and thromboprophylaxis in heart failure: the need for patient-centered approaches to address adherence. *Vascular Health and Risk Managment* 2013; 9: 3-11. Scaricato il 02 Febbraio 2015 da <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.539571>.
27. Gebler-Hughes ES., Kemp L., Malcom JB. Patients' perspectives regarding long-term warfarin therapy and the potential transition to new oral anticoagulant therapy. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2014; 5(6) 220-228. DOI: 10.117/204209861552073.
28. Gomez-Outes A., Terleira-Fernandez AI., Calvo-Royas G., et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a sistemic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis* 2013; 1-18. Scaricato il 02 Giugno 2015 da <http://dx.doi.org/10.1155/2013/640723>.
29. Granger CB., Alexander JH., MacMurray JJW., et al. ARISTOTELE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J*

Med 2011; 365: 981-982.

30. Hanley CH., Kowey PR. Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation?. *Journal of Thoracic Disease* 2015; 7(2):165-171. Scaricato il 28 Luglio 2015 da <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.23>.
31. Hanna MS., Mohan P., Knabb R., et al. Development of apixaban: a novel anticoagulant for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2014; 1329: 93-106. DOI: 10.1111/nyas.12567.
32. Hartman SK., Teruya J. Practice guidelines for reversal of new and old anticoagulants. *Dis Mon* 2012; 58: 448-461. Scaricato il 05 Maggio 2015 da <http://dx.doi.org/10.106/j.disamonth.2012.04.003>.
33. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal* 2013; 34: 2094-2016. DOI: 10.1093/eurheartj/eh134.
34. Holding S. Taking an effective clinical history in a patient presenting with new-onset atrial fibrillation. *British Journal of Cardiac Nursing* 2011; 6(9): 426-432.
35. Kääriäinen M., Paukama M., Kyngäs H. Adherence with health regimens of patients on warfarin therapy. *Journal of Clinical Nursing*; 22: 89-96. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2012.04079.x
36. Kokubo Y. New oral anticoagulants studies in the ideal and the real world. *Circulation Journal* 2015; 79: 1-2. Scaricato il 5 Maggio 2015 da <http://www.j-circ.or.jp>.
37. Little WJ. New oral anticoagulants: will they replace warfarin?. *Medical management and pharmacology update* 2012; 113(5): 575-580. DOI: 10.1016/j.0000.2011.10.006.
38. Maestri E., Marietta M., Palareti G. Nuovi farmaci anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale. *Pacchetti informativi sui farmaci* 2013; 1: 1-12. Scaricato il 13 Gennaio 2015 da <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/notizie/2013/pacchetto-informativo>.

39. Marata AM. I nuovi anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale non valvolare: le linee guida per la prescrizione. Area Valutazione del Farmaco ASSR; 9 Dicembre 2013. Regione Emilia Romagna.
40. Mathes T., Jaschinski T., Pieper D. Adherence influencing factors- a systematic review of systematic reviews. Archives of Public Health 2014; 72:37. Scaricato il 05 Maggio 2015 da <http://www.archpublichealth.com/content/72/1/37>.
41. McCabe PJ. Self-managment of atrial fibrillation: a new frontier for nursing research. Progress in Cardiovascular Nursing 2008; 37-40. ID: 7351; <http://www.lejacq.com>.
42. Morelli FB., Mandelli PM., Venturini M., et al. Pazienti con fibrillazione atriale cronica in medicina generale. Rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2008; 6: 48-51.
43. Nannapaneni N., Singh R., Mckay P. et al. Managing a rivaroxaban bleed: understanding the difficulties in acute reversal of the new oral anticoagulants through a case report. Case Reports in Hematology 2014; 1-3. Scaricato il 02 Febbraio 2015 da <http://dx.doi.org/10.1155/2014/548272>.
44. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. NICE Clinical Guideline (180) 2014a. Scaricato il 05 Maggio 2015 da <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180>.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination- Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. 2011. Scaricato il 02 Agosto 2015 da <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12225/56899/56899>.
46. Nunes JP., Rodrigues RP., Gonçalves FR. Comparative analysis and meta-analysis of major clinical trials with oral factor Xa inhibitors versus warfarin in atrial fibrillation. Open Heart 2014;1: e000080. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000080.
47. O'Dell KM., Igawa D., Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. Clinical Therapeutics 2012; 34(4): 894-901. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.01.019.

48. Ovsyshcher E. Fibrillazione atriale: analisi epidemiologica. *G Ital Aritmol Cardiostim* 2005; 8(1): 1-5.
49. Patel RM., Mahaffey KW., Garg J., et al. ROCKET AF investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
50. Priest JL., Cantrell CR., Fincham J., et al. Quality of care associated with common chronic diseases in a 9-state medicaid population utilizing claims data: an evaluation of medication and health care use and costs. *Population Health Management* 2011; 14(1): 43-54. DOI: 10.1089/pop.2010.0019.
51. Raviele A., Disertori M., Alboni P., et al. Linee Guida AIAC 2010 per il trattamento della fibrillazione atriale. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2011; Vol 12; 1: 7-69.
52. Raviele A., Disertori M., Alboni P., et al. Linee Guida AIAC 2013 per il trattamento della fibrillazione atriale. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2013; Vol 14; 3: 215-240.
53. Rosenbaum L. Beyond belief- how people feel about taking medications for heart disease. *The N Engl J Med* 2015; 372(2): 183-187.
54. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor - compared with other anticoagulants. *Thrombosis Research* 2011; 127: 497-504. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.09.008.
55. Santos MD., Harder S. Benefit-risk assessment of dabigatran in the treatment of stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation RE-LY trial (abstract). *Drug Safety* 2014; 37(5): 295-307
56. Schulman S., Kearon C., Kakkar AK., et al., Dabigatran versus Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361: 2342-2352.
57. Shameem R., Ansell J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. *Best practice & Research Clinical Haematology* 2013; 26: 103-114. Scaricato il 5 Maggio 2015 da <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2013.07.009>.
58. Shore S., Ho PM., Lambert-Kerzner A., Glorioso TJ., et al. Site-level variation in practices associated with dabigatran adherence. *JAMA* 2015; 313(14): 1443-50. DOI:

10.1001/jama.20152761.

59. Spivak IE. Oral Anticoagulants and atrial Fibrillation: an update for the clinical nurse. *MedsurgNursing* 2015; 24(2): 95-100.
60. Stöllberger C., Finsterer J. Concern about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging* 2013; 30: 949-958. DOI: 10.1007/s40266-013-0119-3.
61. Strong SH., Halperin JL. Confronting atrial fibrillation in the elderly: stroke risk stratification and emerging antithrombotic therapies. *Geriatrics* 2007; 62(3): 22-27. Scaricato il 04 Maggio 2015 da <http://www.geri.com>.
62. Thomas TF., Ganetsky V., Spinler SA. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor. *Clinical Therapeutics* 2013; 35(1): 4-27. Scaricato il 28 Novembre 2014 da <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.12.005>.
63. Trujillo T., Dobesh PP. Clinical use of rivaroxaban: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing regimens in different indications. *Drugs* 2014; 74: 1587-1603. DOI: 10.1007/s40265-014-0278-5.
64. Verhoef TI., Redekop FH., Maitland-van der Zee AH. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different european healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 451-462. DOI: 10.1007/s40256-014-0092-1.
65. Wann S., Curtis AB., January CT., et al. Focused update of the guideline 2006 on the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104-123. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4.
66. Weitz JI. Expanding use of new oral anticoagulants. *F1000Prime Reports* 2014; 6:93. Scaricato il 05 Maggio 2015 da <http://f1000.com/prime/reports/m/6/93>.
67. Weitz JI., Gross PL. New oral anticoagulants: wich one should my patient use?. *Hematology* 2012; 1: 536-540.

68. Yates SW. Interrupting anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *P&T* 2014; 39(12).
69. Zalpour A., Oo TH. Clinical utility of apixaban in the prevention and treatment of venous thromboembolism: current evidence. *Drug Design, Development and therapy* 2014; 8:2181-2191.
70. Zarraga IGE., Kron J. Oral anticoagulation in elderly adults with atrial fibrillation: integrating new options with old concepts. *Journal of American Geriatrics Society* 2013; 61: 143-150. DOI: 10.1111/jgs.12042.
71. 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.

ALLEGATI

ALLEGATO 1

CORSO DI LAUREA IN INFERMIERISTICA



OPUSCOLO INFORMATIVO

**FIBRILLAZIONE ATRIALE: I NUOVI
ANTICOAGULANTI ORALI
RIVOLUZIONE TERAPEUTICA?**



CHE COS'E' LA FIBRILLAZIONE ATRIALE?

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune ARITMIA CARDIACA, caratterizzata dalla perdita della sincronia delle contrazioni atriali, da un aumento dei battiti cardiaci e da un ritmo irregolare del cuore. Può essere o meno associata ad altre patologie cardiache e non, e spesso può decorrere in modo asintomatico. Per questo motivo per fare una diagnosi precoce è importante ricordarsi di andare dal proprio medico per controlli annuali, e soprattutto di farsi misurare la **PRESSIONE** con rilevazione del polso!!!!



CHI COLPISCE?



È una patologia che si riscontra più frequentemente nei soggetti **ADULTI** e **ANZIANI** (> 65 anni), e di sesso maschile.

PERCHE' E' NECESSARIA L'ANTICOAGULAZIONE TERAPEUTICA?



L'attività in-coordinata degli atri determina

un deterioramento della funzione meccanica di contrazione cardiaca con possibile formazione di coaguli all'interno del cuore che, passando nel circolo sanguigno, possono provocare dei fenomeni tromboembolici come l'ICTUS!!!

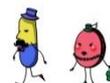
COSA SONO I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) E QUAL'E' IL PRINCIPALE VANTAGGIO RISPETTO AL "VECCHIO" COUMADIN®?

L'efficacia del Coumadin® nel trattamento della fibrillazione atriale non valvolare è stata ampiamente dimostrata, ma per il paziente è un farmaco alquanto "scomodo" in quanto richiede:

A) Correttezza del monitoraggio



B) Attenzione alle interazioni farmacologiche



C) Attenzione alle interazioni alimentari



Per i pazienti con rischio molto elevato di ictus e/o di emorragia che non riescono a gestire in modo adeguato la tradizionale terapia orale, la ricerca farmacologica ha sviluppato dei farmaci orali con efficacia e sicurezza non inferiori rispetto a quelle del precedente warfarin (Coumadin ®), ma con una più semplice gestione del dosaggio e con ridotte interazioni alimentari e farmacologiche rispetto allo stesso.

I 3 principali farmaci sono:

■ **DABIGATRAN (PRADAXA®)**



■ **RIVAROXABAN (XARELTO®)**



■ **APIXABAN (ELIQUIS®)**



COME SI DEVONO ASSUMERE?

- **DABIGATRAN:** due capsule al giorno a distanza di 12 ore l'una dall'altra, da inghiottire intere senza romperle, masticarle od aprirle. Possono essere assunte con o senza cibo.
- **RIVAROXABAN:** una compressa una volta al giorno sempre alla stessa ora a stomaco pieno.
- **APIXABAN:** due compresse al giorno a distanza di 12 ore l'una dall'altra, con o senza cibo.

COME BISOGNA CONSERVARE I MEDICINALI?

- **DABIGATRAN:** nella confezione originale per proteggerle dall'umidità, senza trasferire le capsule in scatolette porta-medicinali.



- **XARELTO E APIXABAN:** non richiedono alcuna condizione particolare di conservazione.

E SE CI SI DIMENTICA DI ASSUMERE

UNA DOSE COSA FARE?



- **DABIGATRAN E APIXABAN:** essendo le somministrazioni bi-giornaliere, la dose dimenticata deve essere assunta fino a 6 ore prima della dose successiva; se ciò non è possibile, si deve tralasciare la dose omessa riprendendo quella successiva all'ora prefissata, altrimenti si rischierebbe di assumere un doppio dosaggio con conseguente aumento del rischio di emorragie!!!
- **RIVAROXABAN:** la dose dimenticata deve essere assunta fino a 12 ore prima della dose successiva; se ciò non è possibile, si deve tralasciare la dose omessa riprendendo quella successiva all'ora prefissata, altrimenti si rischierebbe di assumere un doppio dosaggio con conseguente aumento del rischio di emorragie!!!



In ogni caso non bisogna mai assumere una dose doppia nello stesso tempo per compensare la dose dimenticata, così come non si deve recuperare il giorno dopo la dose dimenticata il giorno prima!!!!



COSA FARE SE SI E' GIA' IN TRATTAMENTO CON DETERMINATI MEDICINALI O SE NE DEVONO INTRODURRE ULTERIORI?

Quando viene prescritto un NAO, bisogna informare il medico prescrittore che si stanno assumendo altri prodotti come: farmaci di prescrizione o di non prescrizione, prodotti a base di erbe, integratori acquistati in farmacia, al supermercato, o in negozi biologici. Dopo la prescrizione, prima che il MMG o altri specialisti prescrivano nuovi farmaci per altre patologie, bisogna informarli che si è in trattamento con anticoagulanti orali. Tutto ciò è importante per evitare possibili interazioni farmaco-farmaco, che potrebbero aumentare o ridurre l'effetto anticoagulante con conseguente rischio di fenomeni emorragici o tromboembolici!!!!

SI DEVE ASSUMERE UNA PARTICOLARE DIETA DURANTE LA TERAPIA?

Non esiste una dieta specifica, ma l'ideale è un regime alimentare equilibrato mantenendo



costante l'apporto di FRUTTA e VEGETALI. Importante è mantenere un'adeguata idratazione soprattutto negli anziani, in quanto la disidratazione aumenta il rischio di sanguinamento!!! Essendo che l'ALCOOL può aumentare il rischio di sanguinamenti, è opportuno evitare bevute abbondanti, ma si possono accettare piccole quantità di alcool come 1-2 bicchieri al giorno durante i pasti.



QUANDO SI ASSUME UN NAO ESISTE IL RISCHIO DI EVENTI EMORRAGICI (SANGUINAMENTI)?
QUALI SONO I SEGNI E SINTOMI DI EVENTI EMORRAGICI ANORMALI?

Come per tutti gli anticoagulanti, gli eventi emorragici costituiscono il principale effetto indesiderato dei NAO. Questo rischio, come quello della formazione di coaguli nel sangue, può comunque essere contenuto se si rispettano dosi e tempi d'assunzione.

Bisogna fare sempre attenzione alla comparsa di:

- **Sanguinamenti inattesi**, anche se poco abbondanti, o perduranti a lungo (es. sangue dal naso, da gengive, da ferite conseguenti a tagli o graffi, periodi mestruali troppo abbondanti o prolungati..);
- **Ecchimosi** (macchie scure sulla pelle), più o meno gravi o inspiegabili, o lividi che tendono ad allargarsi senza causa;
- **Urine rosse o scure**;
- **Feci nere o sangue rosso vivo nelle feci**;
- **Vomito con sangue**;
- **Forte mal di testa o vertigini**;
- **Dolore inatteso, gonfiore, fastidio.**



In qualsiasi caso è sempre opportuno avvisare il medico e in caso di necessità chiamare il 118 o raggiungere rapidamente il più vicino Pronto Soccorso!!!

CI SI PUO' VACCINARE PER L'INFLUENZA SE SI E' IN TRATTAMENTO CON NAO?

La vaccinazione è possibile in quanto non evidenze scientifiche che il vaccino interferisca con l'attività degli anticoagulanti.



esistono

POSSIAMO ESEGUIRE LE NORMALI ATTIVITA' DI VITA QUOTIDIANA?

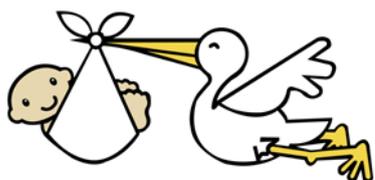
Si possono svolgere le normali attività di vita quotidiana ricordandosi però che si è sempre a rischio di sanguinamento in caso di trauma o ferita.



E' comunque bene:

- Evitare di praticare attività sportive di contatto (calcio, rugby..);
- Prevenire le cadute;
- Indossare guanti in caso di giardinaggio;
- Utilizzare un rasoio elettrico e degli spazzolini a setole morbide.

SE SI E' IN TRATTAMENTO CON NAO SI PUO' PIANIFICARE UNA GRAVIDANZA?



I NAO sono controindicati in gravidanza e durante l'allattamento. Se si intende pianificare una gravidanza o si pensa di essere gravida, conviene riferirlo subito al proprio medico!!!



PER QUALI SEGNI DI REAZIONI AVVERSE AL FARMACO CONVIENE CONSULTARE RAPIDAMENTE IL MEDICO CURANTE O RIVOLGERSI AL PRONTO SOCCORSO?

E' importante rivolgersi ad un professionista nel caso in cui comparissero una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- **Reazioni allergiche** come: eruzioni cutanee, prurito, gonfiore in qualsiasi parte del corpo, difficoltà respiratorie;
- **Segni di disturbi epatici** come ingiallimento della pelle e/o delle sclere degli occhi (ittero);
- **Segni di eccessivo sanguinamento;**
- **Indigestione, difficoltà nella deglutizione;**
- **Diarrea, mal di stomaco;**
- **Nausea, vomito;**
- **Febbre o malessere generale.**

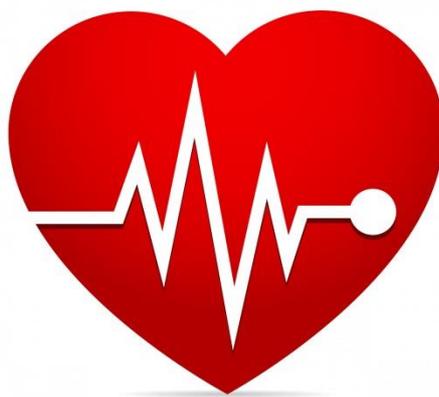


È BENE AVERE SEMPRE CON SE' UN DOCUMENTO IDENTIFICATIVO CHE ATTESTI LA TERAPIA ANTICOAGULANTE IN ATTO?

Si ritiene un DOVERE il fatto che un paziente in terapia con NAO possieda un documento identificativo che consenta in ogni situazione, ma specialmente in caso di emergenza, di avere un quadro rapido e completo della condizione clinica del paziente!



.....GRAZIE PER L'ATTEZIONE E



SEGUITE I CONSIGLI!!!!!!

Riferimenti bibliografici:

1. AA.VV. I farmaci anticoagulanti nella fibrillazione atriale. Bollettino d'informazione sui farmaci AIFA 2005 anno XII; 3: 102-108.
2. AA.VV. Linee di indirizzo per l'impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella regione Veneto. Allegato 1 al Decreto num. 75 del 23 Luglio 2013; 1-22; Regione del Veneto.
3. Battigelli D., Brignoli., Ermini G., et al. Fibrillazione atriale in medicina generale. Disease Management -Società Italiana di Medicina Generale-. Pacini Editore SpA, Pisa, 2013. 1-45.
4. Berry E., Padgett H. Management of patients with atrial fibrillation: diagnosis and treatment. Nursing Standard 2011; 26(22): 47-56.
5. Cortivo GD., Bozzini L., Facchinetti L. I nuovi anticoagulanti orali nella pratica della medicina generale. Infofarma 2014; 1: 1-20.
6. Dingxin Q., Leef G., Alam MB., et al. Patient outcomes according to adherence to treatment guidelines for rhythm control of atrial fibrillation. Journal of American Heart Association 2015; 4: e001793; DOI: 10.1161/jaha.115.001793.
7. Doggrell SA. Adherence to medicines in the older-aged with chronic conditions. Does intervention by an allied health professional help?. Drugs Aging 2010; 27(3): 239-254.
8. Elliot K. The nurse's role in the management and treatment of atrial fibrillation. British Journal of Cardiac Nursing 2014; 9(12): 586-591.
9. Ferguson C., Inglis SC, Newton PJ., et al. Atrial fibrillation and thromboprophylaxis in heart failure: the need for patient-centered approaches to address adherence. Vascular Health and Risk Management 2013; 9: 3-11. Scaricato il 02 Febbraio 2015 da <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.539571>.
10. Little WJ. New oral anticoagulants: will they replace warfarin?. Medical management and pharmacology update 2012; 113(5): 575-580. DOI: 10.1016/j.0000.2011.10.006.

Allegato 2

INTERVISTA

1. Quanti sono all'incirca i suoi pazienti con diagnosi di FANV sui pazienti totali?
2. Qual è l'età media?
3. Quanti in terapia con le nuove molecole NAO?
4. Qual' è il farmaco maggiormente utilizzato?
5. I pazienti che sono in terapia NAO sono di prima diagnosi o ci sono pazienti in cui è stato necessario il passaggio farmacologico dal Coumadin® a uno dei nuovi anticoagulanti?
 - a. Tutti di prima diagnosi
 - b. Tutti con passaggio dal Coumadin®
 - c. Entrambi
6. Se si quanti sono quelli che hanno vissuto la “transizione”?
7. I pazienti che ha in cura e che stanno assumendo questi farmaci si ritengono soddisfatti?
 - a. Sì, molto
 - b. Abbastanza
 - c. No, per niente
8. Come gestisce l'educazione terapeutica necessaria per la corretta gestione dei NAO da parte del paziente?
 - a. Informazioni vocali
 - b. Opuscoli informativi
 - c. Non pratica educazione terapeutica

9. Come gestisce il follow-up/compliance necessari per verificare la correttezza della gestione terapeutica essendo questi farmaci privi di un monitoraggio continuo?
- a. Follow-up telefonico
 - b. Visite programmate
 - c. Non esegue follow-up
10. Cosa pensa di questo opuscolo? Potrebbe esserle d'aiuto nell'educazione terapeutica al paziente? Dia una valutazione da 1 a 10