SEGRETARIO NAZIONALE **Claudio Giustozzi**
Via Otranto, 18 - 00192 Roma
Tel. +39 06 3389120 fax +39 06 30603259
e-mail: segreteria@dossetti.it - http://www.dossetti.it

FIBRILLAZIONE ATRIALE ED ICTUS CARDIOEMBOLICO:

Misure legislative, strategie di prevenzione ed accesso alle cure nei 21 Sistemi Sanitari Regionali

Venerdì, 13 giugno 2014

ore 8.30 – 13.30

CAMERA DEI DEPUTATI

Palazzo Marini – Sala della Mercede
Via della Mercede, 55 – Roma

12.15 Tavola Rotonda

Opportunità terapeutiche e sostenibilità economica: confronto e dibattito con gli esperti

Presidenti: Claudio Giustozzi, Cinzia Cianfrocca

Moderatore: Walter Gatti

Paolo Binelli, Maria Paola Corradi, Francesco Fedele, Claudio Fresco, Cesare Manotti, Alessandro Mugelli, Enrico Pusineri.

Cesare Manotti

Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche FCSA

Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA)

Fondata 1989

STATUTO

Articolo 1.

1. E' costituita un'associazione con la denominazione di "Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche" che potrà chiamarsi più brevemente FCSA.
2. I soggetti federati sono i Centri che hanno come finalità l'assistenza ai pazienti con patologia trombotica.
3. FCSA è disciplinata dal presente Statuto e dalle vigenti leggi in materia.

Articolo 2.

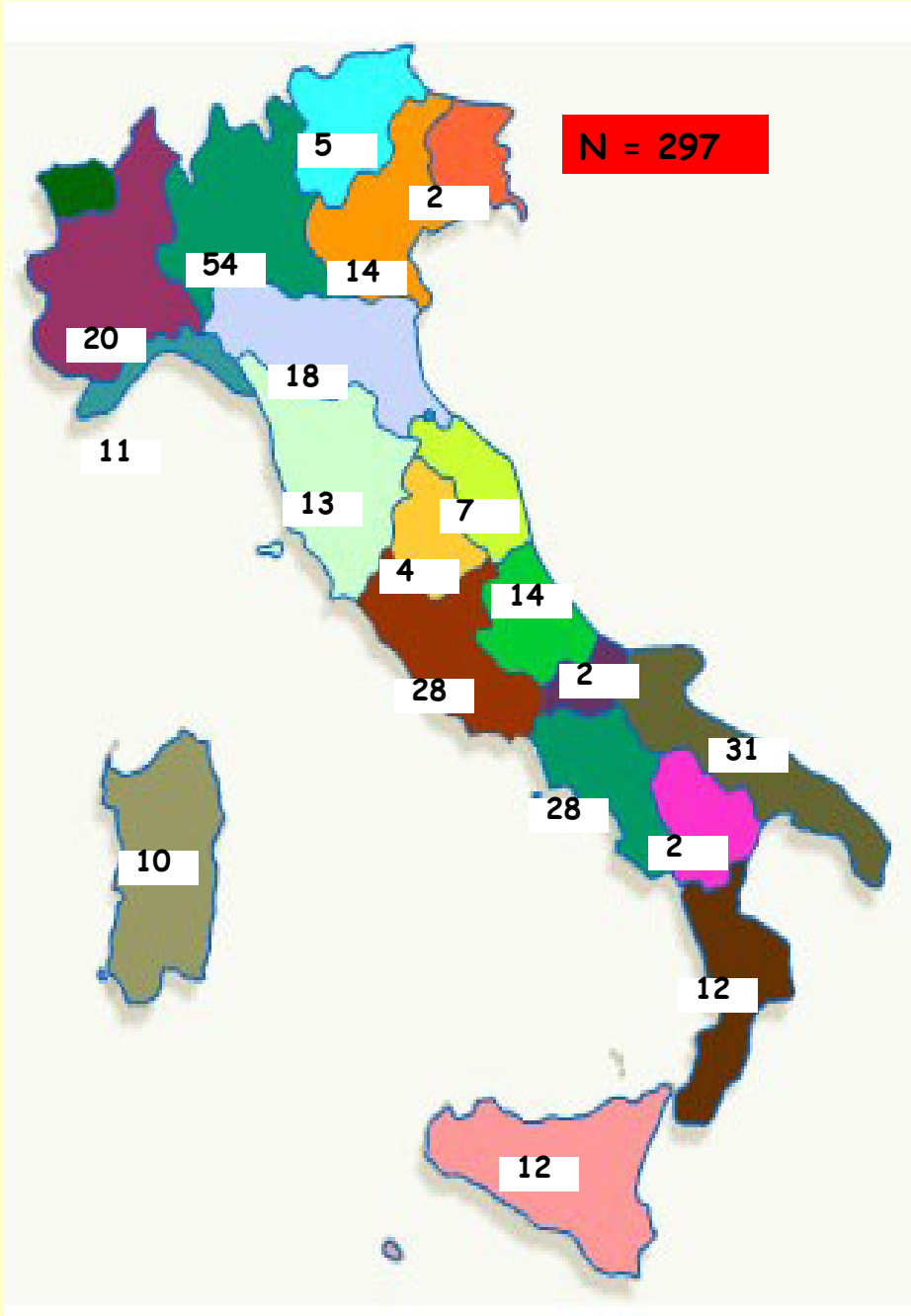
1. La sede dell'associazione è fissata attualmente e temporaneamente in Parma via Coen 23, presso lo studio Magnani Cav. Sergio.
2. La durata dell'associazione è fino al 31 Dicembre 2030.

Articolo 3.

FCSA non ha fini di lucro o sindacali e si propone di:

1. Operare su tutto il territorio nazionale per il miglioramento dell'assistenza dei pazienti affetti da patologie trombotiche, con particolare riguardo alla prevenzione, diagnosi e trattamento, al coordinamento delle ricerche biologiche e cliniche e all'educazione sanitaria.
2. Compiere studi e svolgere attività editoriale, di ricerca e formazione nella materia indicata, anche per conto di Enti Pubblici e di privati.
3. Curare la diffusione e la pubblicazione dei risultati delle ricerche effettuate in proprio o per suo conto, nonché promuovere ed organizzare riunioni, congressi, conferenze e dibattiti.
4. Cooperare per il conseguimento degli scopi sociali con altri organismi nazionali ed internazionali, altre società medico-scientifiche e loro federazioni (FISM e altre).
5. Collaborare con il Ministero della Salute, Regioni, Aziende Sanitarie, organismi ed istituzioni pubbliche per il miglioramento dell'assistenza ai pazienti affetti da patologia trombotica mediante l'elaborazione di trial di studio e linee guida.
6. FCSA prevede l'attuazione di sistemi di verifica del tipo e della qualità delle attività svolte.

CENTRI ADERENTI FCSA (Aggiornamento Marzo 2014)



TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

"Mission": massimizzare l'efficacia della terapia antitrombotica
Aumentare l'efficacia antitrombotica
Ridurre il rischio emorragico

Questi obiettivi sono INDIPENDENTI

dal farmaco utilizzato

29 aprile 2010

Conferenza Stato Regioni

29 aprile 2010

Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome sul documento elaborato dal Ministero della Salute recante indicazioni per la gestione dei pazienti in terapia antitrombotica. *Accordo ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281*

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano

SI CONVIENE

Considerato che:

- Il trattamento anticoagulante costituisce un trattamento di grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche e delle patologie vascolari, che la diagnosi strumentale e di laboratorio degli eventi clinici associati alla patologia trombotica, unitamente alla sorveglianza clinica e di laboratorio della terapia antitrombotica, risultano di fondamentale importanza per la gestione di tali pazienti e che la somministrazione di farmaci anticoagulanti potrebbe comportare il rischio di eventi avversi correlati ad una inadeguata gestione della terapia;

Il Documento

Ministero della Salute

governo clinico sicurezza dei pazienti

29 aprile 2010

Conferenza Stato Regioni

29 aprile 2010

Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome sul documento elaborato dal Ministero della Salute recante indicazioni per la gestione dei pazienti in terapia antitrombotica. *Accordo ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281*

SANCISCE ACCORDO
tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano

Regioni e Province autonome si impegnano a :

a) **promuovere ed adottare** soluzioni e **percorsi diagnostico-assistenziali per i pazienti** affetti da patologie croniche in trattamento con terapia anticoagulante. Tali percorsi, basati su consolidate evidenze scientifiche, devono essere **orientati** in modo da **garantire l'appropriatezza, la qualità, l'equità delle prestazioni erogate, nonché la sicurezza dei pazienti** anche sulla base di Linee-guida prodotte dal Sistema nazionale Linee Guida;

b) **privilegiare la costituzione** o, laddove già presenti, il **consolidamento, di reti diagnostico-terapeutiche regionali** e/o interregionali che permettano il coinvolgimento e l'integrazione dei Centri antitrombosi **(CAT), con le strutture ospedaliere, i Medici di Medicina Generale (MMG), gli specialisti di settore** (cardiologi, angiologi, ematologi e altri) e **strutture di assistenza territoriale** e domiciliare laddove presenti. La costituzione o il consolidamento delle reti dovrà avvenire sulla base di una programmazione delle relative attività, che definisca la distribuzione ottimale, le caratteristiche delle strutture accreditate ed il loro assetto organizzativo.

c) **adottare**, laddove non previsto dalle normative regionali in materia, procedure **di accreditamento delle strutture** che erogano terapie anticoagulanti, che prevedano specifici criteri, tra cui la partecipazione a controlli esterni di qualità e certificazione;

d) **implementare sistemi di monitoraggio delle attività**, capaci di definire le ricadute cliniche e assistenziali delle attività stesse attraverso l'individuazione di idonei indicatori;

e) **garantire la formazione continua**, in accordo con quanto previsto dal programma nazionale per la formazione degli operatori in sanità, **di tutte le figure professionali coinvolte** nella gestione dei pazienti in terapia anticoagulante, compresi i MMG, i medici ospedalieri e gli specialisti di settore, nonché il personale delle strutture di assistenza territoriale e domiciliare, attraverso l'organizzazione di corsi di formazione e training pratici con il diretto coinvolgimento dei Centri di sorveglianza della terapia anticoagulante facenti capo alla Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA);

f) **attribuire ai Centri antitrombosi sia le funzioni di sorveglianza epidemiologica** che di riferimento per i pazienti maggiormente critici, o pazienti inviati dal medico di medicina generale o da specialisti del territorio;

g) **prevedere**, nel caso di trattamento con farmaci antagonisti della Vitamina K, in presenza di particolari condizioni o necessità cliniche del paziente o di situazioni logisticamente disagiate di questo, l'utilizzo di coagulometri portatili con modalità di gestione del tipo "self test". La gestione dei coagulometri portatili dovrebbe essere garantita dai CAT per ciò che concerne la scelta dei criteri di individuazione dei pazienti idonei ad utilizzarli a domicilio, la distribuzione ed il controllo degli apparecchi, con il coinvolgimento dei laboratori accreditati;

h) sulla base di criteri di efficacia e di efficienza individuati dall'AIFA, **i centri antitrombosi partecipano al monitoraggio** della fase di introduzione **di nuovi farmaci anticoagulanti** per l'uso clinico cronico **ed alla relativa farmacovigilanza** attraverso studi di fase IV (studi post-marketing).

Lo stato di attuazione in Italia

del documento Conferenza Stato-Regioni

Situazione al 24/06/2013

- **Abruzzo**: delibera di recepimento del documento; avviato processo di implementazione (25/10/2012)
- **Calabria**: nessun passo nella direzione dell'implementazione del documento; tagli recenti ai CAT (06/2013)
- **Campania**: in attesa di recepimento da parte della regione della delibera (30/5/2013)
- **Emilia Romagna**: nessun progresso significativo; tutta l'attenzione concentrata sui NAO (04/06/2013)
- **Friuli Venezia Giulia**: nessuna indicazione (12/06/2013)
- **Lazio**: nessun progresso; non ancora identificati i referenti regionali (31/05/2013)
- **Lombardia**: non ancora costituita la commissione regionale (30/05/2013)
- **Marche**: bozza delibera attuativa regionale (10/2012); da allora nessun progresso (06/2013)
- **Piemonte**: emanata delibera regionale applicativa (19/03/2012); effettuata nel 2013 Riunione Centri FCSA/CAT per stimolare la costituzione di gruppo di lavoro interaziendale; nominati i rappresentanti esperti TAO per le aree sovrazonali; prevista convocazione tavolo di lavoro regionale per i NOA (10/06/2013)
- **Puglia**: Tavolo di lavoro regionale (TTT) attivo; preparata una delibera regionale, sullo schema di quella del Piemonte (20/06/2013)
- **Sardegna**: ancora in attesa di incontro con l'autorità regionale da parte dei rappresentanti FCSA/CAT e AIPA (30/05/2013)
- **Sicilia**: nessun progresso (06/2013)
- **Toscana**: nessun progresso (06/2013)
- **Trentino**: nessun progresso (17/06/2013)
- **Veneto**: costituito un gruppo regionale; stilerà documento applicativo (30/06/2013)

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

N Engl J Med 2009;361:1139-51.

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*

N Engl J Med 2011;365:883-91.

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators*

N Engl J Med 2011;365:981-92.

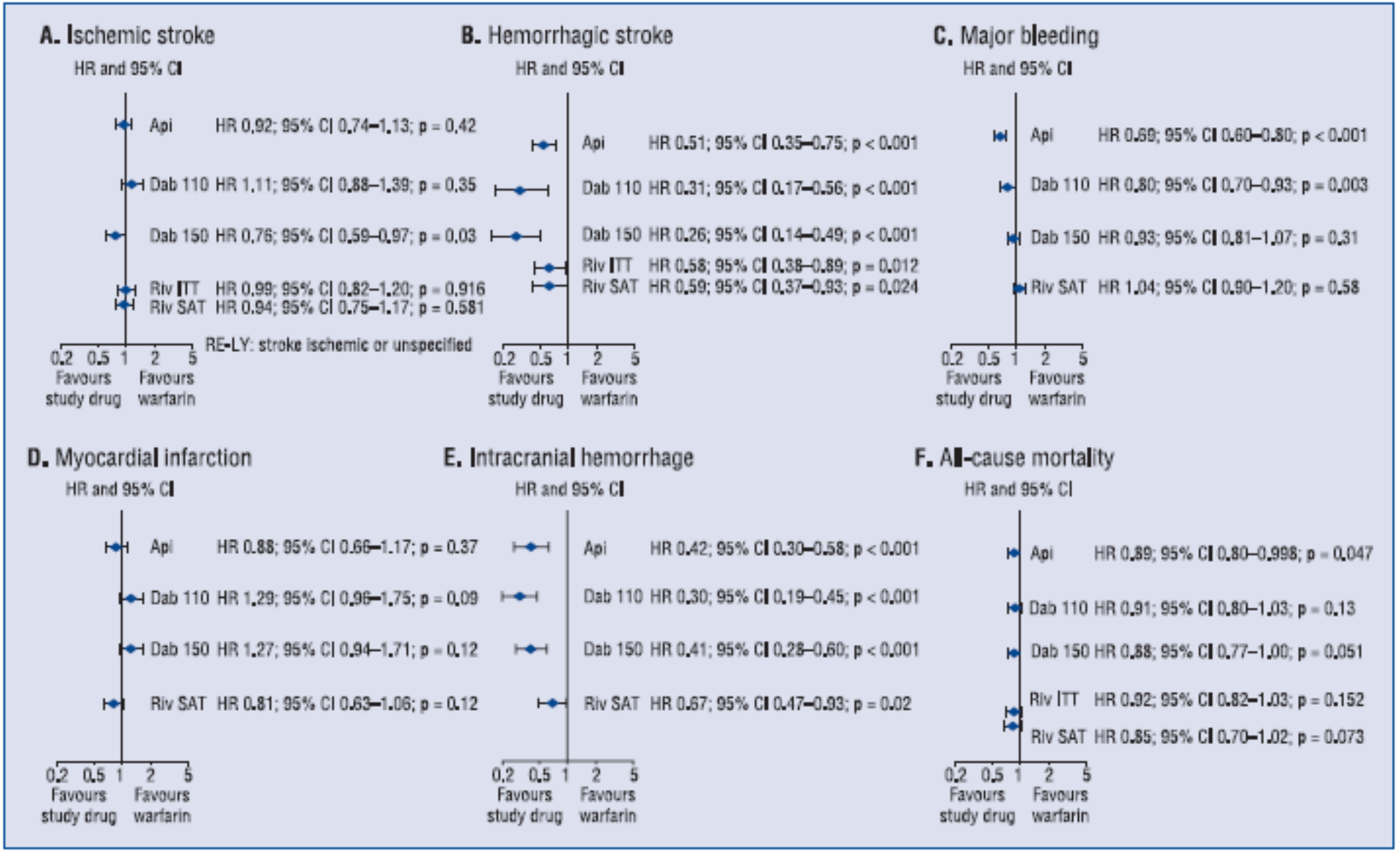


Figure 2. Other efficacy and safety outcomes in ARISTOTLE, RE-LY and ROCKET AF; Api — apixaban; Dab 110 — dabigatran 110 mg bid; Dab 150 — dabigatran 150 mg bid; Riv — rivaroxaban; HR — hazard ratio; CI – confidence interval; ITT — intention to treat; SAT — safety as treated; p — level of significance for superiority. Data from: Connolly et al. [16]; Patel et al. [17]; Granger et al. [18].

STATUS REGOLATORIO DEI NAO

	EUROPA	USA	CANADA	AUSTRALIA	ITALIA
DABIGATRAN	AF (2011) Prof(2008)	AF (2010)	AF (2011) Prof(2008)	AF (2011) Prof(2008)	AF (2013) Prof(2008)
RIVAROXABAN	AF (2011) VTE(2011) Prof(2008)	AF (2010) Prof(2011)	AF (?) Prof(2008)	AF (?) Prof(2008)	AF (2013) VTE(2013) Prof(2009)
APIXABAN	AF In corso Prof(2011)	AF in corso	AF (?) Prof(2012)	Prof(2011)	AF (2014)
EDOXABAN **Fase III** **(term.2011/2012)**					

Le regole di carattere generale per la prescrizione dei NAO

Indicazioni AIFA

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale PRADAXA(dabigatran) XARELTO (rivaroxaban), ELIQUIS (apixaban) e' la seguente:

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione

- I NAO sono soggetti a prescrizione medica limitativa , sono vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (cardiologo, internista, neurologo,geriatra, ematologo che lavori in centri di trombosi ed emostasi)

- ai fini della prescrizione a carico del SSN, i centri utilizzatori specificamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare PIANO TERAPEUTICO INFORMATIZZATO e la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Raccomandazioni

Alla luce di quanto sopra, i medici prescrittori devono considerare il rischio individuale di sanguinamento di ogni paziente e attenersi alla posologia, alle controindicazioni, alle avvertenze speciali e alle precauzioni di impiego di questi prodotti. Sebbene esistano differenze nelle controindicazioni tra i nuovi anticoagulanti orali, le controindicazioni seguenti sono comuni:

- sanguinamento attivo clinicamente significativo;
- lesioni o condizioni che comportano un rischio significativo di sanguinamento maggiore come ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale o oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali;
- trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, altri) fatta eccezione per un eventuale cambio di terapia da o verso il farmaco o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Per informazioni sulle ulteriori controindicazioni, specifiche per ciascun farmaco, La invitiamo a consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Eliquis®, Pradaxa® e Xarelto® .

Per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento, è importante prestare attenzione alla posologia raccomandata e alle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego effettuando anche un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in pazienti con lesioni, condizioni, procedure e/o trattamenti (come FANS e antiaggreganti) che aumentano il rischio di sanguinamento maggiore. Inoltre, durante il periodo di trattamento si raccomanda una sorveglianza clinica dei segni e sintomi di sanguinamento, soprattutto in pazienti a più alto rischio di sanguinamento.

Occorre inoltre tenere sotto controllo la funzionalità renale. La compromissione renale può costituire una controindicazione all'uso o un motivo per non usare questi medicinali o ridurne la dose. La preghiamo di fare riferimento agli RCP in quanto i tre medicinali presentano differenti raccomandazioni.

Attualmente non esistono antidoti specifici per Eliquis®, Pradaxa® o Xarelto®. Gli RCP di ciascun prodotto includono indicazioni per la gestione di eventuali complicanze emorragiche.

Segnalazione di eventi avversi

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare eventuali eventi avversi che ritengono potenzialmente associati all'uso di Eliquis®, Pradaxa® o Xarelto®.

In base alla normativa vigente, i medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse associate all'utilizzo di questi medicinali, tramite l'apposita scheda, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o della ASL competente per territorio.

REGIONI CHE HANNO EMESSO NOTA AUTORIZZATIVA CHE RICALCA LA DETERMINA AIFA

Prescrittori: Cardiologo, Internista, Neurologo, Geriatra, Ematologo che lavori nei Centri Trombosi e Emostasi

Abruzzo	
Calabria	
Campania	alcuni medici ancora non abilitati
Friuli Venezia Giulia	solo i responsabili dei Centri autorizzati, solo un Centro TAO
Lazio	Centri TAO non identificati prescrittori per TEV; numerosi Centri TAO, inclusi Centri FCSA accreditati, non inclusi tra i prescrittori per FANV.
Liguria	Recepimento restrittivo: non Centri TAO con specialisti diversi da ematologi
Lombardia	dopo una iniziale esclusione dei Centri TAO, rettifica del dicembre 2013 con inclusione Centri FCSA
Piemonte	Estensione in corso a Centri TAO
Sicilia	ad es. esclusione di un internista che lavora in Centro FCSA
Trentino Alto Adige	Esclusivamente UO specialistiche Cardiologia, Medicina, Neurologia, Geriatria
Veneto	

REGIONI CHE HANNO EMESSO NOTA AUTORIZZATIVA CHE INCLUDE TUTTI I CENTRI TAO / EMOSTASI E TROMBOSI (INDIPENDENTEMENTE DALLA SPECIALIZZAZIONE)

- **MARCHE**
- **LOMBARDIA** (solo dopo nota di rettifica)
- **PUGLIA**
- **SARDEGNA**
- **TOSCANA** (tutti i centri inclusi, eccetto uno non FCSA)
- **UMBRIA**

paolo.gresele@unipg.it

IL CASO EMILIA ROMAGNA

- **CENTRI PRESCRITTORI: definizione di specifici requisiti clinico-organizzativi**

  (TTR≥60%, dimostrata esperienza con AVK, personale esperto in trattamenti anticoagulanti, adeguati percorsi di follow-up, gestione eventi avversi, registrazione indicatori follow-up)

  (>30% dei centri abilitati sono Centri TAO, gli specialisti che operano al di fuori dei centri autorizzati dovranno proporre il trattamento con NAO ai centri autorizzati)

- **PIANO TERAPEUTICO REGIONALE**

- **SPECIFICHE E MOTIVATE RACCOMANDAZIONI SU UTILIZZO DEI NAO**

Percorso in Regione Emilia-Romagna
(con il supporto del Gruppo di Lavoro regionale)

- raccomandazioni dal GdL regionale → documento di indirizzo sul ruolo NAO
- piano terapeutico regionale cartaceo/informatizzato → monitoraggio adesione alle raccomandazioni; approvvigionamento farmaco
- piattaforma regionale di monitoraggio (integrazione monitoraggio RER-AIFA)
- criteri per individuare i centri prescrittori

CONCLUSIONI E PROPOSTE

Tutti i pazienti hanno diritto del trattamento più efficace e sicuro (Diritto alla salute) su tutto il territorio italiano, con le adeguate garanzie organizzative.

Sono disponibili farmaci (Anticoagulanti diretti-NAO) che hanno dimostrato, almeno, pari efficacia e sicurezza di quelli utilizzati fin ora (AVK).

Il trattamento antitrombotico, QUALSIASI ESSO SIA, deve essere condotto, per la SICUREZZA DEL PAZIENTE, in modo consapevole e qualificato, coinvolgendo il paziente attraverso una informazione/educazione esaustiva.

E' necessaria una fattiva e costruttiva azione delle varie realtà (ad ogni livello) per garantire ai pazienti efficacia e sicurezza dei trattamenti antitrombotici, attualmente disponibili, coinvolgendo per raggiungere questo obiettivo :

Specialisti Ospedalieri/Universitari o territoriali

Centri Trombosi (FCSA, ALTRI)

MMG

Associazioni dei pazienti (FEDER AIPA)

Associazioni Culturali

Organismi regolatori e legislativi

PER OTTENERE STRUMENTI REGOLATORI, integrando quanto sottoscritto dalle Regioni e quanto proposto nel Disegno di Legge, CHE UNIFORMINO LA GESTIONE DEL TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE

PREVALENZA STIMATA PAZIENTI IN TAO (ANTIVITAMINA K)

	2005	2008	2009
ABRUZZO	1,05	1,29	1,37
BASILICATA	0,96	1,29	1,38
CALABRIA	0,85	1,07	1,14
CAMPANIA	0,80	1,03	1,15
EMILIA ROMAGNA	1,69	1,90	2,14
FRIULI	2,03	2,35	2,56
LAZIO	1,07	1,27	1,30
LIGURIA	1,49	1,84	1,96
LOMBARDIA	1,18	1,46	1,56
MARCHE	1,32	1,58	1,72
MOLISE	0,93	1,32	1,49
PIEMONTE	1,42	1,74	1,71

Incremento stimato circa 5%/anno

NUMERO STIMATO E PREVALENZA PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ANTICOAGULANTI ORALI ANTIVITAMINA K TOTALI ITALIA

ANNO 2008

n.paz.	911.269
Prevalenza	1,58

previsione

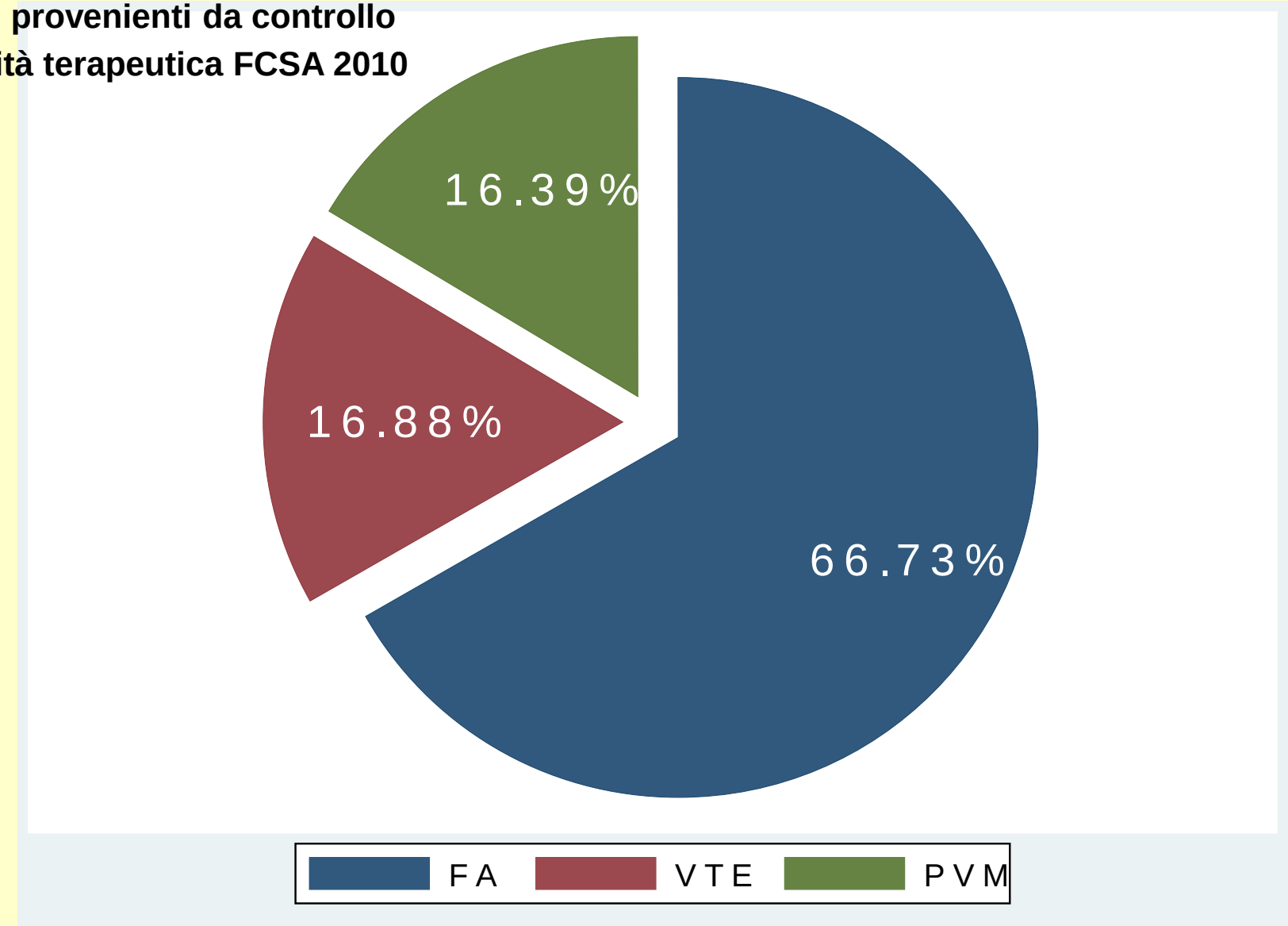
ANNO 2011

n.paz.	1.050.000
Prevalenza	1,70



PER QUALI PATOLOGIE SONO IN TRATTAMENTO

Dati provenienti da controllo qualità terapeutica FCSA 2010



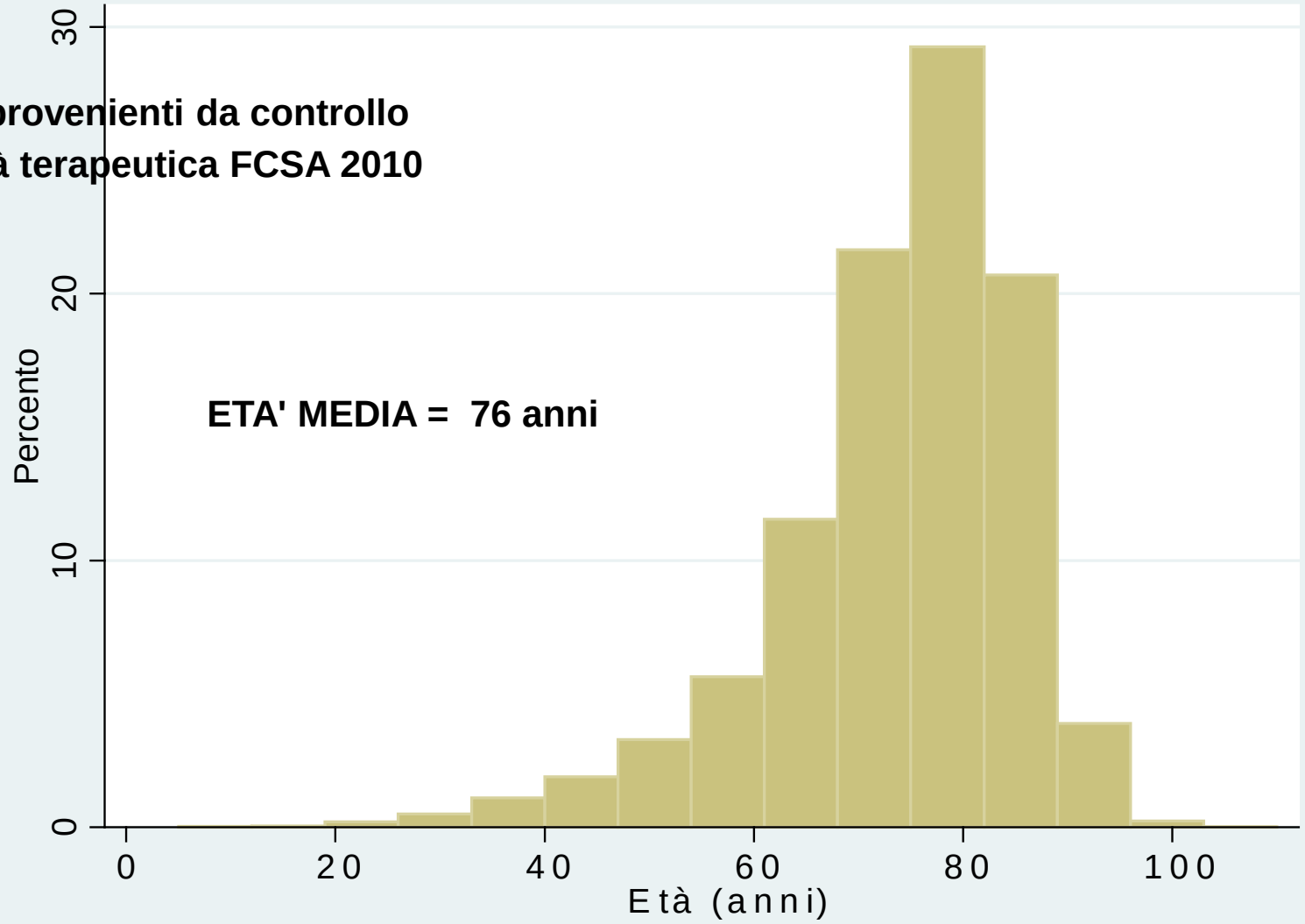
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Classificazione ai fini della fornitura

di centri ospedalieri o di specialisti -cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi (RRL)

DISTRIBUZIONE PER ETA'

Dati provenienti da controllo qualità terapeutica FCSA 2010



Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA)

REGOLAMENTO DI ATTUAZIONE DELLO STATUTO

1. Requisiti per l'ammissione dei Centri come Soci Ordinari

1. I Centri devono essere ubicati presso strutture sanitarie pubbliche o private.
2. I Centri possono esercitare la loro attività sul territorio, mediante strutture satellite, purchè queste ultime siano funzionalmente legate al Centro che ne è pienamente responsabile.
3. Il Centro accettato da FCSA in qualità di Socio Ordinario deve rispettare i requisiti di seguito elencati. Tali requisiti sono autocertificati dal Referente del Centro che ne è il solo responsabile nei riguardi di FCSA.
    a) Almeno un membro del Centro deve aver seguito uno dei Corsi di Formazione organizzati da FCSA.
    b) Il numero di pazienti seguiti non deve essere inferiore a trenta.
    c) Il Centro dovrebbe preferibilmente espletare tutte le attività di pertinenza specialistica per la malattia trombotica, ivi incluse la diagnosi strumentale e di laboratorio, il controllo delle terapie antitrombotiche e l'assistenza al paziente anticoagulato in occasione di interventi chirurgici e manovre invasive, ma si può limitare al controllo (clinico e di laboratorio) delle terapie antitrombotiche e all'assistenza al paziente anticoagulato in occasione di interventi chirurgici e manovre invasive.
    d) Il Centro deve disporre di un laboratorio. Quest'ultimo può anche essere il laboratorio analisi, ubicato presso la stessa Azienda Ospedaliera o la stessa Azienda Sanitaria a cui il Centro afferisce.
    e) Il laboratorio del Centro deve essere in grado di assicurare la diagnostica essenziale delle malattie trombotiche ed il controllo delle terapie antitrombotiche secondo lo stato dell'arte.
    f) Per quanto riguarda la terapia anticoagulante orale (anti-vitamina k), è richiesta l'espressione del risultato in INR (rapporto internazionale normalizzato), applicato secondo lo stato dell'arte. La prescrizione della terapia deve essere contestuale al controllo di laboratorio (vedi comma d).

Centri trombosi fcsa

Associazione pazienti aipa

L'approccio a NAO

- Valutare in modo RIGOROSO i risultati dei trial clinici sui NAO
- Considerare le conoscenze scientifiche attuali sui trattamenti antitrombotici
- Esaminare lo stato della gestione dei trattamenti antitrombotici nelle proprie realtà socio assistenziali territoriali
- Respingere un approccio basato su una "BANALIZZAZIONE" del trattamento
- Non confondere la "SEMPLIFICAZIONE" (per il controllo di laboratorio) con la non-necessità di una loro sorveglianza
- Prepararsi per un loro uso appropriato e qualitativamente ottimale
- Valutare i criteri di INCLUSIONE/ESCLUSIONE nell'arruolamento pazienti partecipanti agli studi
- Osservare prospetticamente i risultati positivi e le complicanze
- Favorire la crescita di una cultura specifica fra TUTTI i sanitari coinvolti con la gestione dei pazienti (MMG, INF.Professionali, etc)
- GARANTIRE AI PAZIENTI LA SICUREZZA ED EFFICACIA ATTRAVERSO OPPORTUNE MISURE ORGANIZZATIVE E GESTIONALI

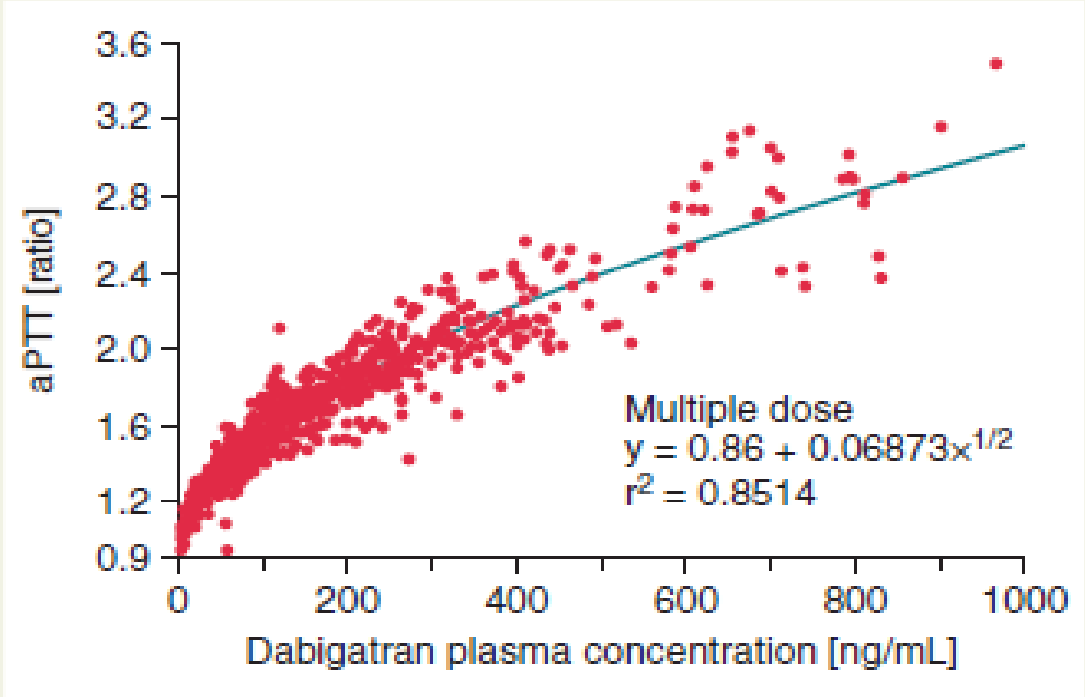


Figure 3 Curvilinear relation between aPTT and dabigatran plasma levels. From van Ryn *et al.*,[12] with permission.

La tabella 2 mostra i valori limite di soglia al tempo di valle dei test di coagulazione che possono essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 5.1)

Test (valore di valle)	
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-volte maggiore del limite superiore della norma]	> 3
aPTT [x-volte maggiore del limite superiore della norma]	> 2
INR	Non deve essere effettuato

Journal of the American College of Cardiology
© 2014 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 63, No. 4, 2014
ISSN 0735-1097/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104

Antithrombotic Therapy

The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients

The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

Objectives The goal of this study was to analyze the impact of dabigatran plasma concentrations, patient demographics, and aspirin (ASA) use on frequencies of ischemic strokes/systemic emboli and major bleeds in atrial fibrillation patients.

Background The efficacy and safety of dabigatran etexilate were demonstrated in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial, but a therapeutic concentration range has not been defined.

Methods In a pre-specified analysis of RE-LY, plasma concentrations of dabigatran were determined in patients treated with dabigatran etexilate 110 mg twice daily (bid) or 150 mg bid and correlated with the clinical outcomes of ischemic stroke/systemic embolism and major bleeding using univariate and multivariate logistic regression and Cox regression models. Patient demographics and ASA use were assessed descriptively and as covariates.

Results Plasma concentrations were obtained from 9,183 patients, with 112 ischemic strokes/systemic emboli (1.3%) and 323 major bleeds (3.8%) recorded. Dabigatran levels were dependent on renal function, age, weight, and female sex, but not ethnicity, geographic region, ASA use, or clopidogrel use. A multiple logistic regression model (c-statistic 0.657, 95% confidence interval [CI]: 0.61 to 0.71) showed that the risk of ischemic events was inversely related to trough dabigatran concentrations ($p = 0.045$), with age and previous stroke (both $p < 0.0001$) as significant covariates. Multiple logistic regression (c-statistic 0.715, 95% CI: 0.69 to 0.74) showed major bleeding risk increased with dabigatran exposure ($p < 0.0001$), age ($p < 0.0001$), ASA use ($p < 0.0003$), and diabetes ($p = 0.018$) as significant covariates.

Conclusions Ischemic stroke and bleeding outcomes were correlated with dabigatran plasma concentrations. Age was the most important covariate. Individual benefit–risk might be improved by tailoring dabigatran dose after considering selected patient characteristics. (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy [RE-LY] With Dabigatran Etexilate; NCT00262600) (J Am Coll Cardiol 2014;63:321–8) © 2014 by the American College of Cardiology Foundation

Paul A. Reilly, PHD,* Thorsten Lehr, PHD,†‡ Sebastian Haertter, PHD,† Stuart J. Connolly, MD,§ Salim Yusuf, MD, DPHIL,§ John W. Eikelboom, MB BS,§ Michael D. Ezekowitz, MD, PHD,‖ Gerhard Nehmiz, PHD,† Susan Wang, PHD,* Lars Wallentin, MD, PHD,¶ on behalf of the RE-LY Investigators

Ridgefield, Connecticut; Biberach and Saarbrücken, Germany; Hamilton, Ontario, Canada; Wynnewood, Pennsylvania; and Uppsala, Sweden

From *Departments of Clinical Development and Clinical Biostatistics, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, Connecticut; †Departments of Translational Medicine and Biometry, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany; ‡Saarland University, Saarbrücken, Germany; §Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ‖Jefferson Medical College, Wynnewood, Pennsylvania; and the ¶Uppsala Clinical Research Centre and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden. The RE-LY trial was funded by Boehringer Ingelheim. Drs. Reilly, Haertter, Nehmiz, and Wang are full-time employees of Boehringer Ingelheim. Dr. Lehr is a former full-time

Journal of the American College of Cardiology
© 2014 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 63, No. 4, 2014
ISSN 0735-1097/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104

The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients

The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

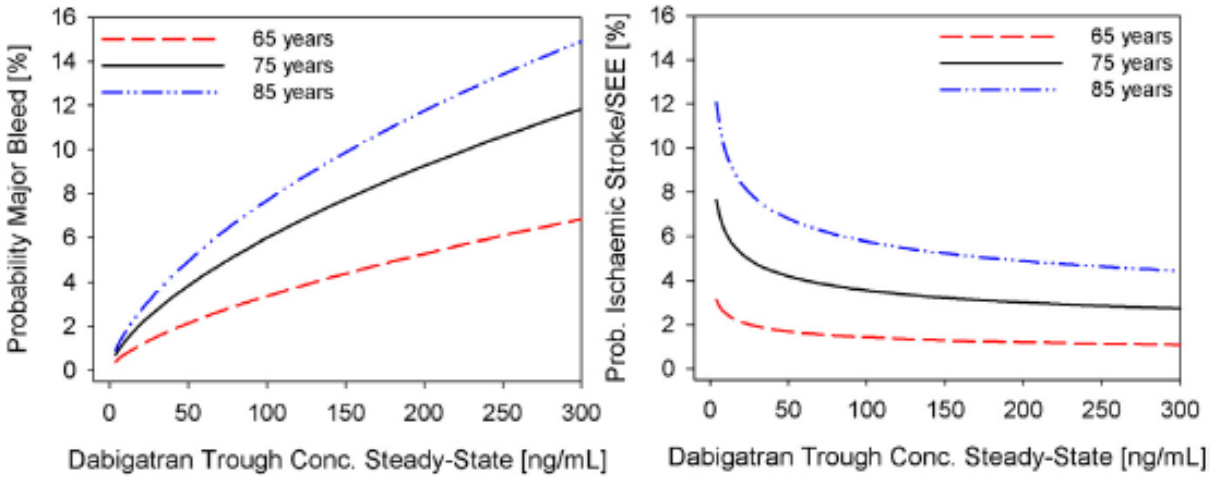


Figure 1 **Probability of Clinical Outcomes Versus Dabigatran Plasma Concentrations**

Major bleeding event **(left)** and ischemic stroke/systemic embolic event **(right)** versus trough dabigatran plasma concentration in atrial fibrillation patients by age (65, 75, and 85 years). Covariates include sex, prior stroke, and diabetes. Conc. = concentration.

Paul A. Reilly, PHD,* Thorsten Lehr, PHD,†‡ Sebastian Haertter, PHD,† Stuart J. Connolly, MD,§ Salim Yusuf, MD, DPHIL,§ John W. Eikelboom, MB BS,§ Michael D. Ezekowitz, MD, PHD,‖ Gerhard Nehmiz, PHD,† Susan Wang, PHD,* Lars Wallentin, MD, PHD,¶ on behalf of the RE-LY Investigators

Ridgefield, Connecticut; Biberach and Saarbrücken, Germany; Hamilton, Ontario, Canada; Wynnewood, Pennsylvania; and Uppsala, Sweden

From *Departments of Clinical Development and Clinical Biostatistics, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, Connecticut; †Departments of Translational Medicine and Biometry, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany; ‡Saarland University, Saarbrücken, Germany; §Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ‖Jefferson Medical College, Wynnewood, Pennsylvania; and the ¶Uppsala Clinical Research Centre and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden. The RE-LY trial was funded by Boehringer Ingelheim. Drs. Reilly, Haertter, Nehmiz, and Wang are full-time employees of Boehringer Ingelheim. Dr. Lehr is a former full-time

Journal of the American College of Cardiology
© 2014 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 63, No. 4, 2014
ISSN 0735-1097/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104

Antithrombotic Therapy

The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients

The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

Conclusions

Both doses of DE in RE-LY were associated with a more than 5-fold variation in plasma concentrations, indicating a wide therapeutic range. Renal function was the predominant patient characteristic that determined plasma concentrations. Safety and efficacy outcomes were correlated with plasma concentrations of dabigatran, with age as the most important covariate. There is no single plasma concentration range that provides optimal benefit–risk for all patients. The balance between stroke risk and bleed risk varied with concentration, suggesting that there is a subset of AF patients who may improve their benefit–risk balance with DE by a tailoring of the dose in relation to patient characteristics.

Paul A. Reilly, PHD,* Thorsten Lehr, PHD,†‡ Sebastian Haertter, PHD,† Stuart J. Connolly, MD,§ Salim Yusuf, MD, DPHIL,§ John W. Eikelboom, MB BS,§ Michael D. Ezekowitz, MD, PHD,‖ Gerhard Nehmiz, PHD,† Susan Wang, PHD,* Lars Wallentin, MD, PHD,¶ on behalf of the RE-LY Investigators

Ridgefield, Connecticut; Biberach and Saarbrücken, Germany; Hamilton, Ontario, Canada; Wynnewood, Pennsylvania; and Uppsala, Sweden

From *Departments of Clinical Development and Clinical Biostatistics, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, Connecticut; †Departments of Translational Medicine and Biometry, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany; ‡Saarland University, Saarbrücken, Germany; §Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ‖Jefferson Medical College, Wynnewood, Pennsylvania; and the ¶Uppsala Clinical Research Centre and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden. The RE-LY trial was funded by Boehringer Ingelheim. Drs. Reilly, Haertter, Nehmiz, and Wang are full-time employees of Boehringer Ingelheim. Dr. Lehr is a former full-time