



*Giornate Mediche di
Santa Maria Nuova*

LA PIANIFICAZIONE DELLA TERAPIA ALLA DIMISSIONE CON ANTIBIOTICI, STATINE ED ANTICOAGULANTI

Giornate Mediche di Santa Maria Nuova 2012

28 – 29 settembre 2012

Dr. Lamberto Fattorini

Medicina Interna Santa Maria Nuova

DEFINIZIONE DI PAZIENTE FRAGILE

Si parla di paziente fragile quando ci troviamo di fronte ad un fenomeno sindromico che coinvolge molti sistemi ed esita in una perdita parziale o totale delle capacità dell'organismo di tendere all'omeostasi. Tale condizione è determinata dalla concomitanza di diversi fattori: biologici, psicologici e socioambientali che agendo in modo sinergico si amplificano e si perpetuano vicendevolmente. Pur non essendo una condizione esclusiva della popolazione anziana, il fenomeno è prevalentemente osservabile nella fascia degli ultra settantacinquenni dove la cronicità, la comorbilità, la compromissione funzionale, la polifarmacoterapia e le problematiche di tipo socio-sanitario, giocano un ruolo determinante.

TERAPIA ANTIBIOTICA 1

I pazienti fragili sono più frequentemente colpiti da sindrome infettiva necessitando di ricovero e quelli che contraggono l'infezione in ambito nosocomiale presentano, di solito, un alto livello di criticità delle condizioni cliniche per le quali è fortemente raccomandato, a livello internazionale, l'inizio precoce della terapia antibiotica per via endovenosa. Tale modalità di somministrazione permette di ottenere un'elevata e rapida biodisponibilità del farmaco ma, una volta stabilizzato il quadro clinico, il prolungamento di tale modalità di somministrazione grava sui costi assistenziali in ragione:

- della necessità di ricovero ospedaliero,
- del prolungamento della durata della degenza
- dell'incremento di eventi avversi correlati alla stessa terapia

TERAPIA ANTIBIOTICA 2

“step down therapy” (passaggio sequenziale dalla somministrazione per via endovenosa a quella per via orale della stessa molecola o di una molecola appartenente alla stessa classe farmacologica) precoce è sempre più di crescente interesse.

La “step-down therapy” :

- riduce il numero di eventi avversi secondari alla somministrazione dei farmaci per via endovenosa
- riduce sensibilmente la durata della degenza
- si è dimostrata utile anche per i pazienti affetti da infezioni sorrette da batteri Gram positivi multiresistenti

STEP DOWN THERAPY

Momento più adeguato sembra essere intorno al 2°- 4° giorno di terapia, quando i risultati delle colture microbiologiche e l'iniziale risposta al trattamento farmacologico endovenoso consentono una più accurata rivalutazione del piano terapeutico.

I criteri adottati per la step down therapy precoce sono:

- Esecuzione di una terapia endovenosa per almeno 24 ore
- Presenza di un miglioramento clinico
- Assenza di febbre da più di 24 ore
- Possibilità di assumere e assorbire farmaci per via gastroenterica

STEP DOWN THERAPY

LINEE GUIDA DEI NOTTINGHAM UNIVERSITY HOSPITALS

La precoce implementazione di una corretta step down therapy risulta clinicamente attuabile quando siano rispettate le condizioni riassunte nell'acronimo **COMS**:

- miglioramento da un punto di vista **C**linico
- possibilità e capacità di assumere farmaci per **O**s
- trend verso la normalità dei **M**arcatori di stabilità (temperatura corporea, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, conta leucocitaria)
- non dovranno essere presenti **S**pecifiche condizioni cliniche

QUADRI CLINICI PER I QUALI E' CONTROINDICATA LA STEP DOWN THERAPY

Infezioni profonde che necessitano di almeno 2 settimane di terapia endovenosa

- Ascessi epatici
- Osteomieliti
- Empiema
- Polmonite cavitaria

Infezioni ad alto rischio che necessitano di una terapia endovenosa prolungata

- Batteriemia da *S. aureus*
- Infezioni necrotizzanti della cute e dei tessuti molli
- Infezioni severe in pazienti neutropenici
- Infezioni di protesi
- Meningiti/encefaliti
- Ascessi intracranici
- Mediastiniti
- Endocarditi senza indicazioni chirurgiche
- Empiema-ascesso drenato in maniera inadeguata
- Esacerbazione di fibrosi cistica/bronchiectasie

CRITERI DI STABILITA' CLINICA PER I PAZIENTI OSPEDALIZZATI PER POLMONITE COMUNITARIA

- Temperatura corporea $< 37,8^{\circ}\text{C}$
- Frequenza cardiaca < 100 bpm
- Frequenza respiratoria < 24 rpm
- PAS > 90 mmHg
- $\text{SpO}_2 > 90\%$ o $\text{pO}_2 > 60$ mmHG in aria ambiente
- Normale status mentale
- Capacità di assumere farmaci per os

ESEMPI POSSIBILI DI STEP DOWN THERAPY A SECONDA DELLA SPECIFICA PATOLOGIA

Tipo di infezione	Patogeno target	Terapia iniziale e.v.	Terapia sequenziale per os
Polmonite acquisita in comunità (CAP)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ S. Pneumoniae ➤ H. Influenzae ➤ M. Catarrhalis ➤ M. Pneumoniae ➤ Legionella 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Azitromicina o Claritromicina ➤ βlattamico+inibitore β-lattamasi ➤ Levofloxacin ➤ Ceftriaxone 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Azitromicina o Claritromicina ➤ Amoxicillina/acclavulanico ➤ Levofloxacin o Moxifloxacin ➤ Ceftidoren
Infezioni cutanee e dei tessuti molli	<ul style="list-style-type: none"> ➤ S. aureus meticillino-resistente 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vancomicina o teicoplanina ➤ Linezolid ➤ Daptomicina ➤ Tigeciclina ➤ Trimetoprim/sulfametoxazolo 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Linezolid ➤ Doxiciclina o minociclina ➤ Trimetoprim/sulfametoxazolo ➤ Fluorchinolone

ACCORTEZZE NELL'ANTIBIOTICOTERAPIA NEL PAZIENTE FRAGILE

Nel paziente fragile fare attenzione a:

- appropriatezza della terapia antibiotica
- durata adeguata della terapia antibiotica
- utilizzo ragionato di chinolonici e/o cefalosporine soprattutto se associati a inibitori di pompa

Il non rispetto di tale regole può favorire l'insorgenza di enterite da *Clostridium Difficile* soprattutto nei pazienti con comorbilità, con numerosi ricoveri ospedalieri o residenza in RSA o sottoposto a trattamenti ripetuti di antibioticoterapia

RELAZIONE TRA POSOLOGIA DELLE SINGOLE STATINE E RIDUZIONE DEL C-LDL

Molecola	Dose in mg/die	Riduzione C-LDL
Simvastatina	20	32%
Simvastatina	40	37%
Lovastatina	20	29%
Lovastatina	40	37%
Pravastatina	40	29%
Pravastatina	80	33%
Fluvastatina	40	27%
Fluvastatina	80 a rp	33%
Atorvastatina	10	37%
Atorvastatina	80	55%
Rosuvastatina	10	43%
Rosuvastatina	40	53%

CRITERI PRESCRIZIONE STATINE

Iniziare terapia dopo aver attuato interventi, per almeno 3 mesi, su:

- Stile di vita
- Sulla dieta
- Ipertensione
- Peso
- Controllo glicemico stretto
- Fumo

TRATTAMENTO CON STATINE IN *PREVENZIONE PRIMARIA*

- Indicata se il Rischio Cardiovascolare Globale assoluto, calcolato in base alle carte italiane del rischio , è superiore al 20%
- Va iniziata se il C-LDL resta superiore a 160 mg/dl con target di riduzione sotto 130 mg/dl

TRATTAMENTO CON STATINE IN *PREVENZIONE SECONDARIA*

- Iniziare con C-LDL > 130 mg/dl con target di C-LDL < 100 mg/dl (soggetti non diabetici)
- Iniziare indipendentemente da C-LDL nei diabetici senza complicanze CV con età > 40 anni, o nei diabetici con eventi CV pregressi (coronaropatia, arteriopatia periferica)

TRATTAMENTO CON STATINE NEL PAZIENTE FRAGILE

La ricerca di metanalisi dedicate in modo specifico all'età geriatrica, nel periodo 2001-2012 nei database della Cochrane Library e di Medline, su l'utilizzo delle statine in prevenzione primaria e secondaria ha rilevato solo due metanalisi:

- Afilalo J et al – J Am Coll Cardiol 2008; 51: 37-45
- Roberts CG et al – J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62: 879-87

TRATTAMENTO CON STATINE NEL PAZIENTE FRAGILE TAKE HOME MESSAGE

	Farmaci antiiperlipidemizzanti (statine)
Prevenzione primaria	In letteratura sono presenti dati insufficienti per stabilire l'efficacia di questi trattamenti nel paziente fragile
Prevenzione secondaria	Le statine riducono nel paziente fragile la mortalità generale, gli interventi di rivascolarizzazione e l'incidenza di stroke

TRATTAMENTO CON STATINE NEL PAZIENTE FRAGILE TAKE HOME MESSAGE 2

	Farmaci antiiperlipidemizzanti (statine)
Prevenzione primaria	Per questi soggetti la terapia farmacologica, una volta accertata la presenza di un elevato profilo di rischio (diabete o profilo di rischio complessivo $\geq 20\%$), dovrà essere guidata dal buon senso clinico e dalla valutazione dei potenziali rischi individuali associati al trattamento
Prevenzione secondaria	Terapia farmacologica secondo linee guida

TRATTAMENTO CON STATINE NEL PAZIENTE FRAGILE

	Stratificazione del rischio cardiovascolare	Target terapeutico LDL colesterolo	Farmaci utilizzabili
Pz con alto rischi o	<p>- Malattia Coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea PTCA, ischemia miocardica)</p> <p>- o rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica, diabete mellito)</p>	<100mg/dl	<p>1° scelta: Statine di 1° livello</p> <p>2° scelta: Statine di 2° livello</p> <p>Se comparsa di intolleranza prima del raggiungimento della dose ottimale di statina o non raggiungimento del target nonostante la dose ottimale aggiungere ezetimibe</p>

TRATTAMENTO CON STATINE NEL PAZIENTE FRAGILE

	Stratificazione del rischio cardiovascolare	Target terapeutico LDL colesterolo	Farmaci utilizzabili
Pz con rischio molto elevato	Malattia coronarica più: <ul style="list-style-type: none">- multipli fattori di rischio (vedi rischio moderato)- fattori di rischio scarsamente controllati,- sindrome metabolica,- diabete mellito,sindrome coronarica acuta	< 70mg/dl	1° scelta: Statine di 2° livello Se comparsa di intolleranza prima del raggiungimento della dose ottimale di questa statina o non raggiungimento del target nonostante la dose ottimale aggiungere ezetimibe

FARMACI ANTICOAGULANTI

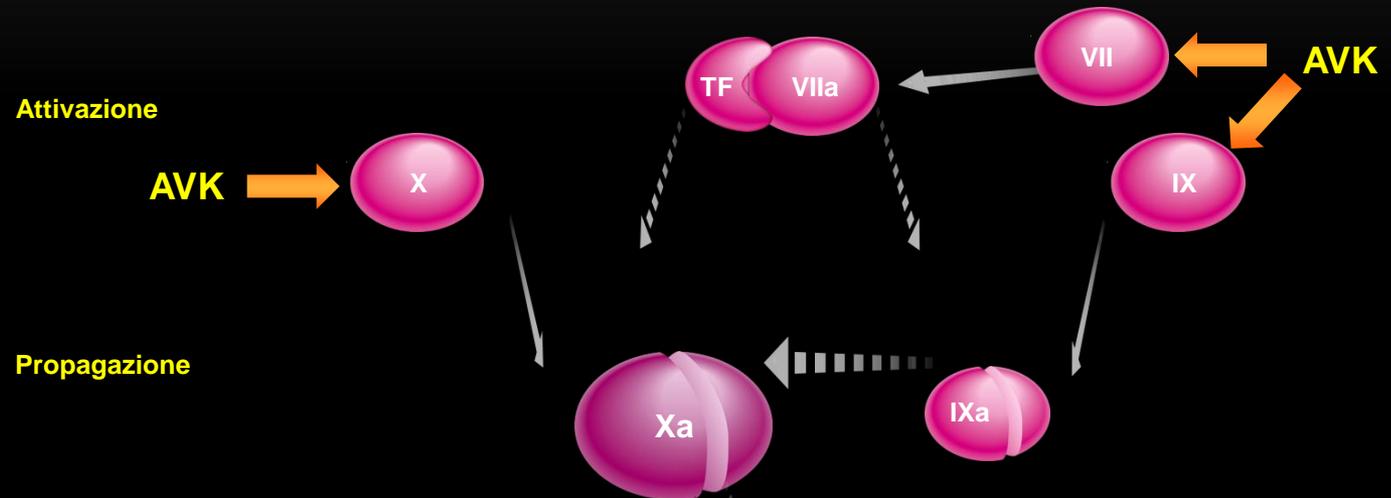
MULTI TARGET (vecchi farm)

- EPARINA NON FRAZIONATA
- EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE
- ANTICOAGULANTI ORALI

SINGLE TARGET (nuovi farm)

- **INDIRETTI**: Fondaparinux
Idrobiotaparinux Semuloparina
- **DIRETTI**
- **BAN**: Apixapan, Rivaroxaban ,
Edoxaban e Betrixaban
- **TRAN**: Dabigatran,
(Ximelagatran)

Gli antagonisti della vitamina K (AVK) hanno come bersaglio numerosi fattori del processo di coagulazione



Propagazione

Attivazione

AVK

AVK

VKA

I AVK inibiscono la sintesi dei fattori di coagulazione II, VII, IX, e X



Formazione del coagulo

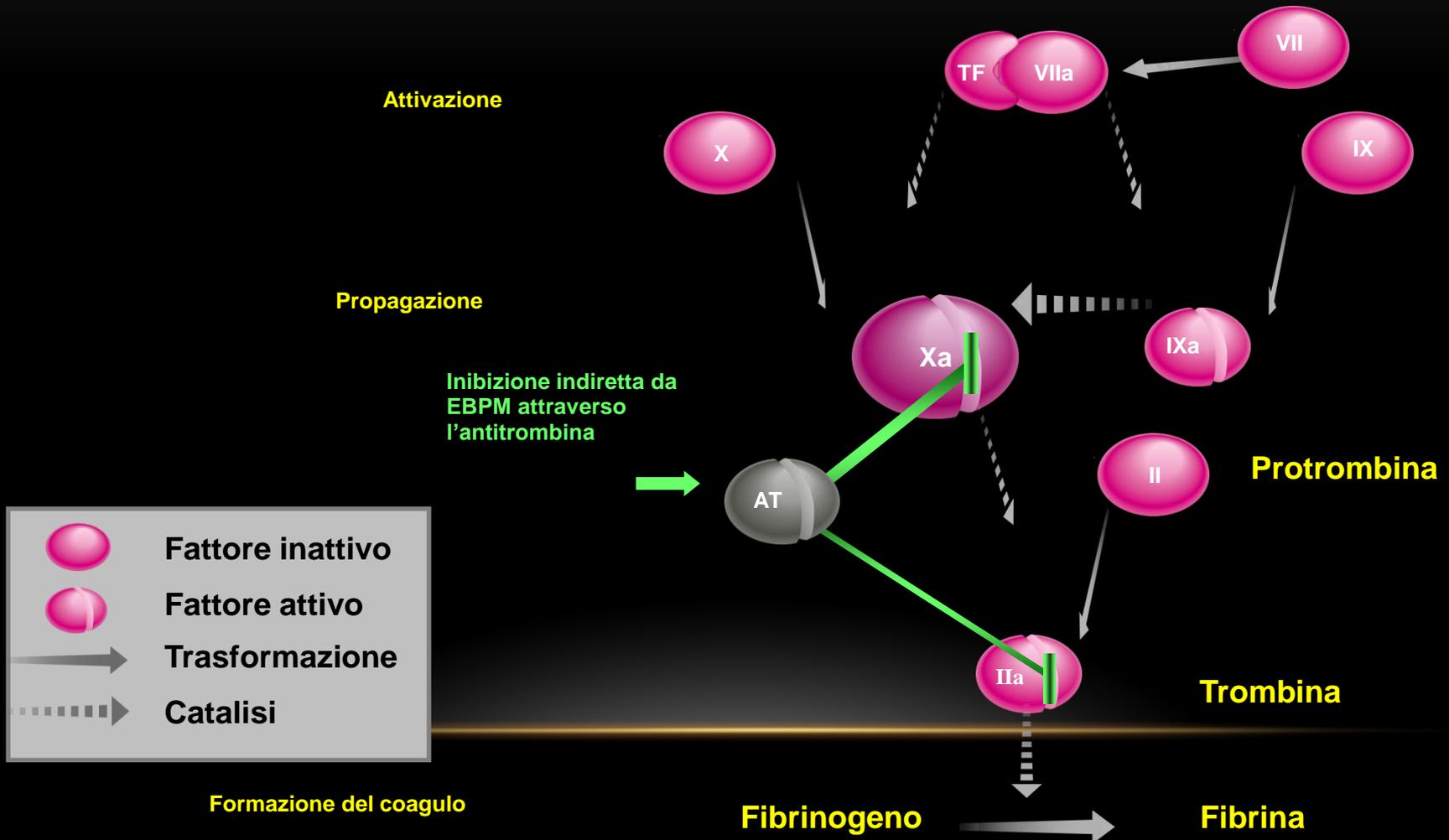
Fibrinogeno

Fibrina

Thrombina



EBPM è un inibitore indiretto del Fattore Xa e della trombina



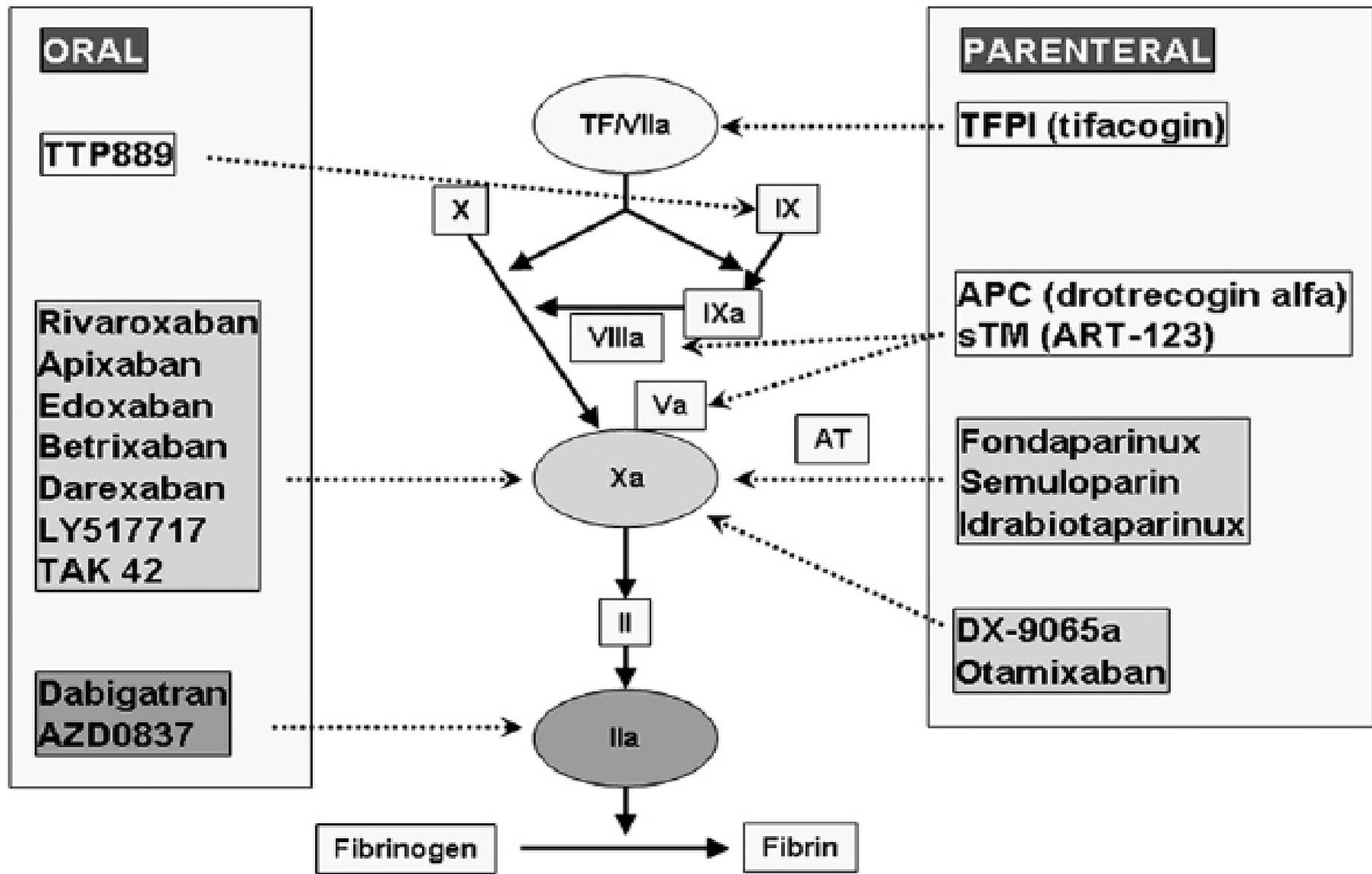


Fig. 1. Targets of the new anticoagulant agents.

CONFRONTO TRA I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:

	<i>DABIGATRAN</i>	<i>RIVAROXABAN</i>	<i>APIXABAN</i>
Target	Ila (trombina)	Xa	Xa
Profarmaco	Si	No	No
Cmax (ore)	0,5-2	2-4	1-3
Biodisponibilità	6,5%	80-100%	66%
Metabolismo CP450	No	32%	15%
Emivita (ore)	12-14	7-13	8-13
Eliminazione renale	80%	33%	25%
Interazione farmacologica	Rifampicina, chinidina, amiodarone, verapamile, inibitori P-gp	CYP3A4 e P-gp carbamazepina, fenitoina, rifampicina	CYP3A4 e P-gp carbamazepina, fenitoina, rifampicina
Monitoraggio routine	No	No	No
Frequenza di somministrazione	2 volte/die	1 volta/die	2 volte/die

AUTORITÀ REGOLATORIE

- FDA ha approvato Rivaroxaban/Dabigatran per:
 - Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio
 - Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio
- EMA ha approvato Rivaroxaban/Dabigatran per:
 - Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio
 - Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio
 - Trattamento della TVP e prevenzione della TEV recidivante e dopo TVP acuta nell'adulto

FIBRILLAZIONE ATRIALE

- La FA è l'epidemia del III° millennio: prevalenza in Europa del 5,5% nella popolazione generale
- 10% negli ultraottantenni
- In Medicina Interna in Italia il 18% dei ricoverati è affetto da FA (studio FALP)
- Rischio tromboembolico aumentato di 2-7 volte rispetto ai soggetti in ritmo sinusale
- Meno del 60% dei pazienti ad alto rischio tromboembolico è in trattamento con AVK
- Pazienti con FA che assumano AVK prima di un ictus cardioembolico oscillano dal 13 al 25%

CHADS2 SCORE

- **C** Congestive Heart Failure = 1
- **H** Hypertension = 1
- **A** Age > 75 anni = 1
- **D** Diabete = 1
- **S2** Stroke o TIA symptoms = 2
- Score ≥ 2 Alto rischio e necessità di TAO

CHA2DS2VASc

- Congestive Heart Failure 1
- Hypertension 1
- Age > 75 2
- Diabetes 1
- Stroke 2
- Vascular Pathology 1
- Sesso Femminile 1
- Età 65-74 anni 1
- Patologia vascolare: infarto miocardico, AOC, placche aortiche

HAS-BLED

	<i>Clinical characteristic*</i>	<i>Points awarded</i>
H	<u>H</u> ypertension	1
A	<u>A</u> bnormal liver/renal function	1-2
S	<u>S</u> troke	1
B	Prior major <u>b</u> leeding or predisposition	1
L	<u>L</u> abile INR	1
E	<u>E</u> lderly (>65)	1
D	<u>D</u> rugs/alcohol concomitantly	1-2

*'Hypertension' is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. 'Abnormal kidney function' is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. 'Abnormal liver function' is defined as chronic hepatic disease (eg. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (eg. bilirubin >2x upper limit of normal, etc.). 'Bleeding' refers to previous bleeding history and/or predisposition to bleeding (eg. haemophilia, anaemia, etc.). 'Labile INRs' refers to unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (eg. <60%). Drugs/alcohol use refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etc.

CHA2DS2VASc:profilassi

- SCORE 0 = nessuna profilassi o ASA 100-325 mg
- SCORE 1 = ASA 100-325 mg o TAO
- SCORE ≥ 2 (Has-Bled ≤ 2) = TAO INR 2-3 o Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO):
Dabigatran 150 mg X 2 al di o
Rivaroxaban 20 mg al di

NAO ED INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC)

Il dosaggio dei Nuovi anticoagulanti orali (NAO) deve essere modificato in presenza di IRC

1) DABIGATRAN (150 mg x 2): controindicato per $Cl_{cr} < 30$ ml/min. Per IRC moderata (30-50 ml/min) e fattori di rischio emorragico dose ridotta (110 mg x 2 al di)

2) RIVAROXABAN (20 mg/die): controindicato per $Cl_{cr} < 15$ ml/min. Fra 15-50 ml/min dose ridotta di 15 mg/die.

GESTIONE DEI SANGUINAMENTI

- Raccomandazioni pratiche secondo un protocollo sequenziale:
 - ritardare la dose successiva o interrompere temporaneamente il trattamento (emivita di 5–13 h)
 - individualizzare la gestione, in base a gravità e localizzazione del sanguinamento:
 - trattamento sintomatico: compressione meccanica, intervento chirurgico, ripristino dei liquidi
 - supporto emodinamico: trasfusioni o emoderivati
 - in caso di emergenza non controllata, considerare l'uso:
 - Complesso Protrombinico Concentrato (PCC)
 - Complesso Protrombinico Concentrato attivato (aPCC)
 - -Dialisi per il Dabigatran
 - «Rivaroxaban (Xarelto) modifica TP e Dabigatran (Pradaxa) PTT»: si stanno approntando Kit per dosaggi ematici dei farmaci.

CONCLUSIONI

- I NAO possono costituire una alternativa efficace e sicura alle AVK
 - Bisogna condividere, medici ed organi regolatori, la strategia di selezione dei pazienti
 - Va effettuato un programma di monitorizzazione e controllo clinico di questi pazienti.
 - Nonostante la prudenza sia d'obbligo i NAO presentano, al momento attuale, più luci che ombre.
-



GRAZIE PER L'ATTENZIONE