I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

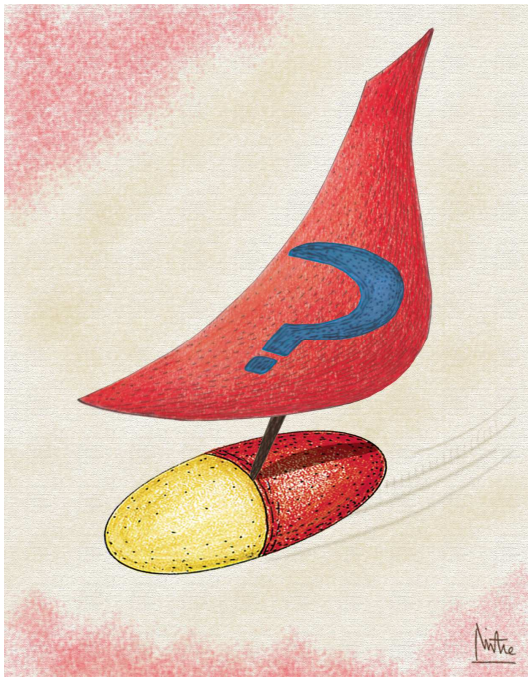
nella fibrillazione atriale non valvolare

L'impiego delle terapie anticoagulanti è molto diffuso: dai dati di consumo emerge che in Emilia Romagna ne fa uso l'1,9% della popolazione. La buona organizzazione dei cosiddetti "Centri TAO" consente di mantenere livelli efficaci di anticoagulazione nella maggioranza dei pazienti. I dati regionali disponibili provenienti dai Centri TAO indicano un Time in Therapeutic Range (TTR) del 69% mentre nulla si sa del livello di trattamento dei pazienti seguiti al di fuori dei Centri.

Dopo decenni nei quali l'effetto anticoagulante è stato ottenuto con gli sperimentatissimi antagonisti della Vitamina K (AVK), sono entrati nell'uso clinico corrente nuovi anticoagulanti orali (NAO) che pur presentando caratteristiche farmacologiche differenti conseguono il medesimo effetto terapeutico.

Per la riconosciuta efficacia degli AVK nel ridurre eventi embolici e mortalità, gli studi registrativi hanno utilizzato tali farmaci come confronto, con disegni sperimentali che avevano come primo obiettivo di dimostrare la non inferiorità rispetto agli AVK.

Al di là di tutti i "pro" e i "contro" legati alle loro caratteristiche, resta la inevitabile minore esperienza rispetto agli AVK, legata a un utilizzo relativamente limitato nel tempo.
Questo **Pacchetto Informativo** intende analizzare i principali studi pubblicati sugli effetti dei NAO in pazienti con **fibrillazione atriale non valvolare** (FANV), evidenziando potenziali pregi e possibili criticità connesse al loro impiego nella pratica clinica.



Nell'**Inserto** allegato, oltre alla sistematizzazione delle potenziali interazioni note al momento, sono stati inseriti i punteggi clinico-anamnestici di valutazione del rischio embolico ed emorragico la cui adozione rappresenta uno strumento decisionale importante nella pratica clinica.

Non vengono qui considerate le formulazioni, gli studi e le problematiche cliniche legate ad altre indicazioni dei NAO.

Nelle pagine successive...

Raccomandazioni regionali per l'utilizzo	2-3
Dalla farmacologia alla pratica: • NAO e AVK a confronto • NAO analogie e differenze	4-5
Procedure diagnostiche invasive e interventi chirurgici. Raccomandazioni pratiche	6
Alcune risposte mancano ancora...	7
Dabigatran: lo studio RE-LY	8
Rivaroxaban: lo studio ROCKET	9
Apixaban: lo studio ARISTOTLE	10
Percorsi per la prescrizione e l'erogazione dei NAO	11
Conclusioni	12
Bibliografia	Risguardo

Nuovi Anticoagulanti Orali

Raccomandazioni regionali per l'utilizzo

Nel 2012, la Regione Emilia Romagna ha attivato un gruppo di lavoro multidisciplinare (GdL) col mandato di elaborare raccomandazioni d'uso sulla base delle evidenze disponibili e delle problematiche cliniche legate al loro impiego.

Del documento regionale[1] prodotto sono presentate in questa pagina le principali raccomandazioni.



La scelta della strategia terapeutica sul singolo paziente dovrà tener conto:

- **del rischio individuale sia embolico sia emorragico** *(vedi inserto);*
- **delle controindicazioni assolute e relative all'uso degli anticoagulanti in generale e dei singoli farmaci in particolare.**

Controindicazioni assolute

alla terapia anticoagulante (AVK e NAO)

- Gravidanza
- Ipersensibilità documentata ad AVK/NAO
- Emorragia maggiore in atto
- Diatesi emorragica congenita nota
- Piastrinopenia grave (< 30.000 /mm^3)

Controindicazioni relative

condizioni cliniche ad aumentato rischio di sanguinamento ritenute controindicazioni relative alla terapia anticoagulante (AVK e NAO)

- Intervento chirurgico maggiore recente o trauma recente.
- Tendenze emorragiche associate ad ulcerazioni attive o sanguinamento in atto del tratto gastrointestinale, genito-urinario e respiratorio; emorragia cerebrovascolare; aneurisma cerebrale, aneurisma dissecante dell'aorta; pericardite, effusione pericardica; endocardite batterica in fase attiva.
- Anamnesi positiva per emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale.

Per approfondimenti

Documento regionale n.182

www.saluter.it/documentazione/ptr

NAO: principali criteri di esclusione dagli studi clinici

Accanto alle controindicazioni (assolute e relative) alla terapia anticoagulante, per i NAO vanno tenuti in considerazione i criteri di esclusione dagli studi registrativi, che rappresentano condizioni ad aumentato rischio emorragico.
In queste condizioni vi è una buona esperienza clinica sull'uso degli AVK; tale esperienza non è disponibile per i NAO appunto perché i pazienti con tali caratteristiche sono stati esclusi dagli studi.
Di seguito i criteri di esclusione principali:

- insufficienza renale (dabigatran: VFG<30 mL/min rivaroxaban: VFG <30 mL/min; apixaban: VFG < 25 mL/min);
- emorragia gastrointestinale nell'anno precedente (dabigatran);
- ipertensione arteriosa non controllata (PA sistolica >180 mm Hg e/o PA diastolica >100 mm Hg);
- patologie epatiche in fase attiva (epatite, cirrosi) incremento delle transaminasi di almeno il doppio rispetto ai valori di riferimento;
- piastrinopenia (valori piastrinici fra 30.000/mm^3 e 100.000/mm^3);
- trattamento concomitante con aspirina in dose superiore a 100 mg/die (rivaroxaban), a 165 mg/die (apixaban);
- trattamento concomitante con aspirina + tienopiridine nei 5 gg precedenti (rivaroxaban; consentita la terapia con aspirina fino a 100 mg o con sole tienopiridine);
- trattamento concomitante con ASA + clopidogrel (apixaban);
- antiaggreganti per via endovenosa nei 5 gg precedenti o fibrinolitici nei 10 gg (rivaroxaban) o nelle 48 h (dabigatran) precedenti.

Nuovi Anticoagulanti Orali
Raccomandazioni regionali per l'utilizzo

Sulla base delle evidenze disponibili il GdL ha individuato negli AVK il trattamento di riferimento per la maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

AVK: trattamento di riferimento

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 particolarmente forte per i pazienti di oltre 80 anni.
Fanno eccezione alcune condizioni (*vedi box sotto*).

Inoltre, indipendentemente dal TTR e anche in pazienti di nuova diagnosi, gli AVK risultano preferibili:

- nei pazienti in doppia antiaggregazione *(vedi pag.2)*
- nei pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale *(vedi pag. 8-9).*



NAO: quando proporli

PAZIENTI GIÀ IN TRATTAMENTO CON AVK

- se **TTR** (Time in Therapeutic Range) **≤60%** o se la percentuale dei controlli in range è ≤50% (la valutazione deve essere fatta negli ultimi 6 mesi).
- se **TTR >60%** o i controlli in range >50% in caso di:
  - difficoltà logistico-organizzativa a eseguire un adeguato monitoraggio di INR o condizioni cliniche particolari che rendono gravosa la terapia con AVK. Tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie;
  - difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK, in particolare quando sono molto basse (<8,75 mg/sett. per warfarin; <6 mg/sett. per acenocumarolo);
  - comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra terapeutico.

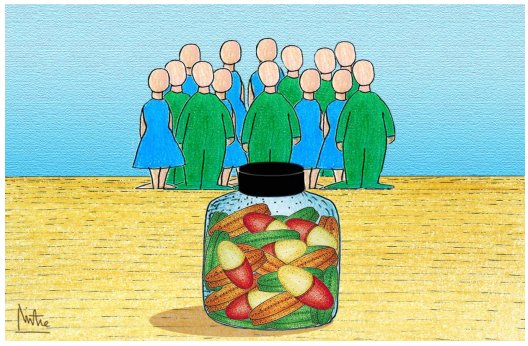
PAZIENTI DI NUOVA DIAGNOSI

- difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR. La scelta dovrà fare riferimento alle strategie delle singole Aziende Sanitarie; ricadono in questa categoria anche i pazienti in FA trattati con ASA come alternativa (impropria) alla terapia anticoagulante orale;
- condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile da parte del 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 (ad es. presenza di micro-sanguinamenti alla RMN) quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato;
- FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica programmata.

NAO: quando NON usarli

I NAO **non vanno utilizzati** nei pazienti:

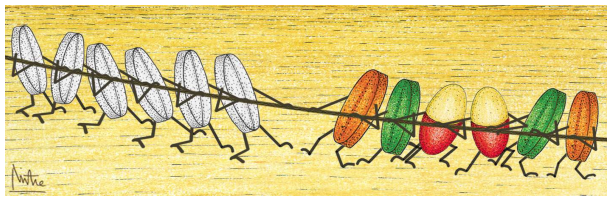
- con **ridotta funzionalità renale**: VFG indicativamente <30 mL/min;
- con FA nell'ambito di una **valvulopatia** clinicamente rilevante o in presenza di **protesi valvolare meccanica**;
- in trattamento con farmaci che hanno dimostrato **interferenze** clinicamente rilevanti con i NAO;
- nei quali è prevedibile una **bassa aderenza** terapeutica.



Nel contesto assistenziale ed organizzativo della Regione Emilia Romagna, considerando le caratteristiche della popolazione di pazienti con FANV, ci si aspetta che la prescrizione dei NAO si attesti attorno al 20% dei trattamenti anticoagulanti orali.

NAO e AVK a confronto

I NAO pur avendo lo stesso effetto terapeutico (inibizione della formazione del trombo) presentano caratteristiche farmacologiche che li diversificano fra loro e dagli AVK *(tabella 1)*; di seguito ne vengono presentate le ricadute pratiche.



Ricadute pratiche

Favorevoli ai NAO

Come per le eparine, l'inibizione diretta e selettiva esercitata dai NAO sui fattori della coagulazione consente una più rapida insorgenza (alcune ore) e scomparsa (mediamente, entro 24 ore) dell'effetto anticoagulante rispetto agli AVK (mediamente 4-5 giorni).

Il fatto che gli AVK agiscono antagonizzando l'azione della vitamina K rende il loro effetto clinico dipendente da numerosi fattori quali l'alimentazione e la modalità di assunzione rendendo quindi necessarie dosi personalizzate e controlli regolari dei parametri coagulativi (INR).
Tale esigenza non sussiste per i NAO e ciò comporta una semplificazione nella gestione delle terapie (dosi fisse uguali per ogni paziente) soprattutto utile in caso di difficile accessibilità ai controlli dei parametri coagulativi.

Contrarie ai NAO

Non sono attualmente possibili controlli coagulativi routinariamente monitorabili che informino sulla anticoagulazione ottenuta[2] e ciò si traduce nella impossibilità da parte del clinico:

- di valutare il raggiungimento del corretto obiettivo terapeutico,
- di personalizzare il grado di anticoagulazione,
- di verificare la compliance del paziente.

La somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO[2] si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento *(vedi pag.5).*

Non sono ad oggi disponibili trattamenti antagonizzanti in grado di inattivare in modo rapido ed affidabile l'effetto dei NAO.[3-7]

***Tabella 1**. Caratteristiche farmacologiche dei NAO e degli AVK (modificata da ref.2)*

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Fatt. vit. K dipendenti: VII, IX, X, II	Fatt. IIa (trombina)	Fatt. Xa	Fatt. Xa
Biodisponibilità	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%
Dializzabilità		Si	parziale	No
Metabolizzazione da citocromo CYP3A4	Si	No	Si (32%)	Si (15%)
Effetto del cibo sull'assorbimento	forte	nessuno	aumentato (assumere coi pasti)	nessuno
Effetto degli antisecretivi gastrici sull'assorbimento		ridotto - 12-30%	nessuno	nessuno
Emivita Plasmatica (T1/2)	8-11 h (acenocumarina) 20-60 ore (warfarin)	12-17 h	5-9 h (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 h
Dosi giornaliere richieste	1	2	1	2
Legame con le proteine plasmatiche (%)	98	35	85	90
Tempo di scomparsa dell'effetto anticoagulante	4-5 giorni	24 h	24 h	24 h

NAO: analogie e differenze

I NAO differiscono tra loro per il meccanismo d'azione e per caratteristiche farmacologiche e ciò ne può condizionare le modalità di impiego in particolari situazioni cliniche *(vedi tabella 1).*
In particolare esistono pazienti critici (nefropatici, epatopatici, pazienti politrattati, anziani) che potrebbero più frequentemente sviluppare un sovradosaggio e quindi un'emorragia iatrogena: in queste tipologie di pazienti risulta della massima importanza la conoscenza delle differenze tra i farmaci disponibili.
Di seguito per ogni farmaco sono riportati e commentati i dosaggi da utilizzare nella fibrillazione atriale non valvolare e alcune caratteristiche specifiche.

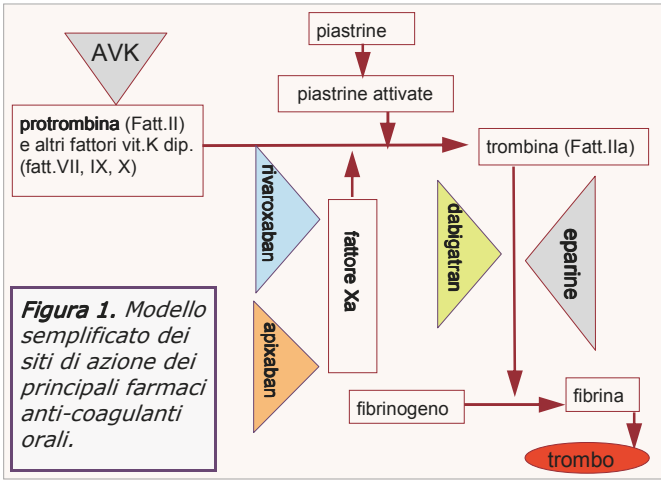


Figura 1. *Modello semplificato dei siti di azione dei principali farmaci anti-coagulanti orali.*

Dabigatran (cps da 110 e 150 mg)

Dabigatran viene eliminato prevalentemente per via renale (80%) in forma immodificata: per questo è richiesta una particolare cautela nei pazienti nefropatici.

La modesta biodisponibilità del farmaco richiede particolare attenzione in condizioni che possono modificarla: gli antisecretori gastrici la riducono, l'assunzione del farmaco senza la capsula la aumenta.

Il farmaco ha un basso potenziale di interazione con altre terapie in quanto scarsamente legato alle proteine plasmatiche e non metabolizzato dal sistema dei citocromi.
Dabigatran è dializzabile.[8]

Il dabigatran etexilato è un profarmaco, che a livello del plasma e del fegato viene convertito a dabigatran.

Dose nella fibrillazione atriale non valvolare
- standard: 150 mg x2
- età ≥80 anni oppure, se associato a verapamil: 110 mg x2
- età fra i 75 e gli 80 anni, insufficienza renale moderata (VFG 30-50 mL/min)*, aumentato rischio di sanguinamento: decidere su base individuale.

L'effetto clinico è presente dal 1° giorno di somministrazione e scompare in 24 ore.

Controindicato per VFG <30 mL/min.

Attenzione: non aprire le capsule e porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister
** calcolata con la formula di Cockgroft-Gult*[9]

Rivaroxaban (cpr da 20 e 15 mg)

Rivaroxaban è eliminato per circa il 33% in forma immodificata dal rene ed è solo parzialmente dializzabile.
Deve essere assunto ai pasti per ottimizzarne l'assorbimento.
Il potenziale di interferenza con altre terapie è relativamente elevato in quanto metabolizzato dal sistema dei citocromi e altamente legato alle proteine plasmatiche *(vedi allegato).*[10]

Dose nella fibrillazione atriale non valvolare
- standard: 20 mg/die in monosomministrazione a stomaco pieno
- 15 mg una volta al giorno in caso di insufficienza renale moderata (VFG 30 - 49 ml/min) o in insufficienza renale grave (VFG 15 - 29 ml/min).

L'effetto clinico è presente dal 1° giorno di somministrazione e scompare in 24 ore.
Sconsigliato per VFG <15mL/min, da usare con cautela per VFG fra 15 e 29 mL/min.

Apixaban (cpr da 2,5 e 5 mg)

Apixaban è eliminato per minima parte per via renale (27%) e non è dializzabile.
Il cibo pare non modificarne l'assorbimento e non sono conosciute al momento interferenze da parte degli antisecretori gastrici.
Il potenziale di interferenza con altre terapie è relativamente elevato in quanto metabolizzato dal sistema dei citocromi e altamente legato alle proteine plasmatiche *(vedi allegato).*[11]

Dose nella fibrillazione atriale non valvolare
- standard: 5 mg x 2
- la dose è 2,5 mg x 2, se il paziente ha due delle seguenti caratteristiche: età ≥80 aa, peso ≤ 60 kg, creatinina ≥ 1,5 mg/dL
- con VFG fra 15 e 29 mL/min: 2,5 mg x 2

L'effetto clinico è presente dal 1° giorno di somministrazione e scompare in 24 ore.

Non raccomandato per VFG < 15mL/min.

Dagli studi registrativi dei NAO *(vedi pag. 8-10)* si rileva che, nell'arco di circa 2 anni, il 20-25% dei pazienti deve interrompere temporaneamente la terapia anticoagulante per sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche. In queste circostanze la gestione del trattamento anticoagulante è sempre delicata perché è richiesto un accurato bilanciamento caso per caso fra rischio emorragico e rischio trombotico.

Gli **AVK**, a causa della lunga durata d'azione, richiedono in queste occasioni il passaggio alle eparine a basso peso molecolare (il cosiddetto "*bridging*"), sfruttando la loro breve durata d'azione. Questa modalità (anche se non sostenuta da studi randomizzati) è da anni prassi comune e si è dimostrata sicura ed efficace.[7]

I **NAO**, per la loro breve emivita e il loro rapido effetto anticoagulante, presentano in teoria vantaggi rispetto agli AVK: è ipotizzabile che sia sufficiente una loro breve sospensione in occasione dell'intervento, senza la necessità di effettuare il *bridging* con le eparine. I dati a sostegno di questo comportamento sono ancora molto limitati sia per quanto riguarda le evidenze a supporto, sia per l'esperienza clinica.
Le uniche raccomandazioni attualmente applicabili[2] derivano dal parere di esperti per cui è di fondamentale importanza che ogni realtà locale operi in stretta collaborazione con i centri prescrittori e che si attui un monitoraggio accurato degli effetti clinici.
In generale si suggerisce di valutare:
- caratteristiche del paziente (funzione renale, età, terapie in atto);
- farmaco in uso;
- rischio emorragico legato alla procedura/intervento chirurgico.

Nei pazienti in trattamento anticoagulante i documenti consultati[2,12] distinguono gli interventi/procedure in 2 categorie di rischio emorragico: rischio basso/rischio elevato.

Rischio emorragico basso

Quando sospendere il NAO

Nei pazienti con **normale** funzione renale gli esperti dell'EHRA suggeriscono di programmare la procedura almeno 24 ore (h) dopo l'ultima dose di NAO.
In caso di **ridotta** funzione renale la procedura andrebbe programmata:

- pazienti in cura con dabigatran:
  - se VFG <80 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose,
  - se VFG <50 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose,
- pazienti in cura con apixaban e rivaroxaban:
  per VFG tra 15 e 30 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose.

Per **endoscopie senza biopsia** e interventi a basso rischio in cui è possibile una **buona emostasi locale** (la tabella 2 ne presenta alcuni esempi), gli esperti della EHRA[2] suggeriscono di non interrompere il NAO sfruttando per l'intervento la fase temporale di minima azione del farmaco (12 h dopo l'ultima dose di dabigatran o apixaban, 24 h dopo l'ultima dose di rivaroxaban). Tale comportamento è prassi corrente nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare o fondaparinux.
I pazienti dovrebbero essere tenuti in osservazione finchè le perdite ematiche legate alla procedura si sono risolte.

Quando riprendere il NAO

La ripresa del NAO è consigliata 6 - 8 ore dopo il termine della procedura.

Rischio emorragico elevato

Per i pazienti a rischio elevato di emorragia è di fondamentale importanza che ogni realtà locale operi in stretta collaborazione con gli esperti dei centri prescrittori per condividere percorsi comuni e consentire che si attuino le procedure ottimali di sospensione e ripresa dei NAO.

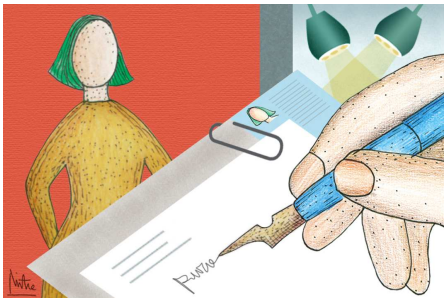


Tabella 2. *Esempi di interventi e procedure classificati in base al rischio di emorragia.* [2,12]

Rischio basso

- **Estrazione dentaria (fino a 3 denti)***
- **Chirurgia parodontale***
- **Impianti odontoiatrici***
- **Interventi per cataratta o glaucoma***
- **Chirurgia cutanea minore***
- Endoscopie senza biopsia
- Endoscopie con biopsia
- Biopsie prostatiche o vescicali
- Studi elettrofisiologici, ablazione con radiofrequenze, angiografie
- Impianto di pacemaker

** In questi casi il rischio è considerato molto basso, se possibile una buona emostasi locale*

Rischio elevato

- Anestesia lombare, epidurale
- Puntura lombare, neurochirurgia
- Legatura varici esofagee
- Polipectomia endoscopica
- Sfinterotomia e dilatazione stenosi
- Chirurgia toracica, addominale
- Chirurgia ortopedica maggiore
- Biopsie epatiche, renali
- Resezione prostatica trans-uretrale

Alcune risposte mancano ancora...

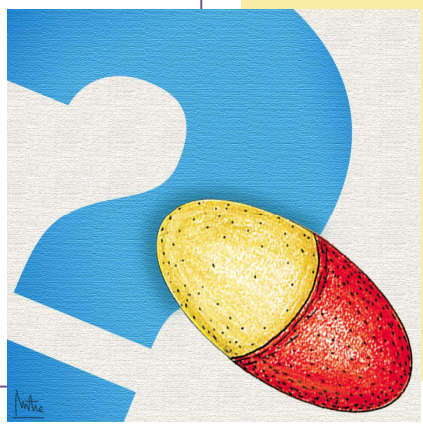
Nonostante l'importante sforzo di ricerca portato avanti negli studi sui NAO, mancano ancora delle risposte ad alcuni quesiti di grande rilevanza clinica ai quali solo l'esperienza d'uso potrà dare una risposta; l'esperienza maturata attualmente è molto limitata e non ha fornito risposte operative.

Come monitorare il trattamento?

Il trattamento con NAO non richiede il controllo di laboratorio routinario: questo non significa che non sia necessaria una rivalutazione periodica del paziente. Gli esperti propongono un primo controllo a 1 mese dall'inizio della cura e successivamente ogni 3-6 mesi in base alle condizioni cliniche del singolo paziente (funzione renale e poli-patologie).[2,13]
Le principali informazioni da raccogliere sono:

- verifica del grado di adesione alla terapia
- eventuale comparsa di eventi trombotici/emorragici
- valutazione della funzione renale
- anamnesi farmacologica recente

Esistono diverse metodiche di laboratorio proposte per monitorare l'effetto dei NAO: attualmente vi è incertezza sulla predittività dei loro risultati nella pratica clinica.[14] Il monitoraggio sistematico dei pazienti in trattamento potrà in futuro chiarire il ruolo clinico delle metodiche di laboratorio.
Attualmente non sono disponibili dati sulla compliance al trattamento con i NAO al di fuori dei trials e non vi sono studi su come poterla ottimizzare.



Come gestire gli eventi traumatici ed emorragici?

Al momento **non vi sono** possibilità di **antagonizzare** l'effetto anticoagulante dei NAO.
In caso di **traumi,** senza evidenza di sanguinamento in atto, è indicata un'attesa vigile.

In caso di **emorragia** le conoscenze nella gestione di queste emergenze sono limitate: i rari "*case report*" riferiscono esperienze con risultati a volte contraddittori.[14-19] Ne deriva la necessità di ricoverare i pazienti presso Centri ospedalieri adeguatamente attrezzati (possibilità di interventi dialitici e di cure intensive).

È di fondamentale importanza per ogni realtà locale la stretta collaborazione multidisciplinare tra i centri per la prescrizione/monitoraggio dei NAO e le diverse unità coinvolte nella ricezione e trattamento delle emergenze traumatiche ed emorragiche.

Che cosa fare quando* ...

...è stata dimenticata una dose?
La dose mancante può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore; dopo tali orari la dose va saltata.

...è stata assunta una dose doppia?
Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore, saltare la dose successiva; per i farmaci che si assumono ogni 24 h, continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia.

...vi è incertezza sulla assunzione della dose?
Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore, nessuna dose aggiuntiva; per i farmaci che si assumono ogni 24 ore, assumere una dose aggiuntiva.

...si sospetta un'overdose?
È consigliabile un periodo di osservazione in ospedale se si sospetta l'assunzione di dosi elevate, oppure un accumulo del farmaco per una improvvisa modificazione della funzione renale.

EMA ed AIFA: un forte richiamo alla prudenza

L'11 settembre 2013 AIFA, in accordo con EMA, ha comunicato a tutti i medici una informativa importante sui rischi di sanguinamento legati ai NAO.[20]
Il documento sottolinea l'importanza di prestare attenzione alle controindicazioni, alle avvertenze/precauzioni d'impiego e al dosaggio di questi farmaci.
Da indagini post-marketing è emerso che non tutti i prescrittori sono sufficientemente informati dei rischi emorragici legati a questi farmaci.

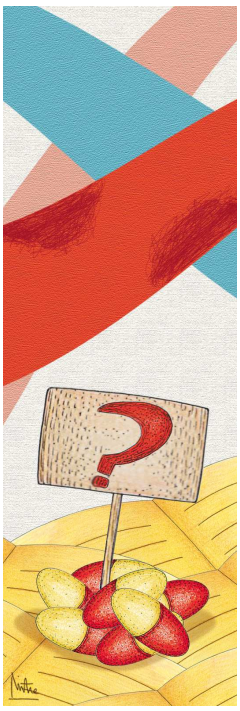
(*) *I suggerimenti sopraripportati derivano principalmente da scheda tecnica e opinioni di esperti.* [2,8,10,11]

Gli studi sui NAO

Dabigatran: lo studio RE-LY

L'obiettivo dello studio registrativo RE-LY [21] era quello di valutare la non inferiorità del dabigatran rispetto al warfarin in pazienti con FANV: lo studio prevedeva che una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità. Lo studio ha coinvolto 951 centri in 44 paesi.

Popolazione	18.113 pazienti in FANV associata ad almeno 1 dei seguenti criteri: anamnesi di stroke o di TIA; frazione di eiezione (FE) <40% o segni clinici di scompenso cardiaco in classe NYHA II, III o IV nei 6 mesi precedenti l'arruolamento, età >75 anni o compresa fra 65 e 75 se associata a diabete, ipertensione arteriosa o coronaropatia ($CHADS_2 \geq 1$). Età media: 71 anni Aveva in precedenza assunto warfarin il 50% dei pazienti. $CHADS_2$ score: 0-1 nel 31-32%; 2 nel 35-37%; ≥ 3 nel 32-33%
Intervento **Controllo**	Dabigatran 110 mg x2 (pz 6.015) Dabigatran 150 mg x2 (pz 6.076) Warfarin: in dosi necessarie per mantenere INR fra 2 e 3 (pazienti 6.022) Lo studio era in aperto
Outcomes (Esiti)	Primario di efficacia: frequenza di ictus + embolie sistemiche Primario di sicurezza: frequenza di emorragie maggiori
Tempo	Tempo mediano di follow-up: 2 anni.



Principali esiti	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin#
Benefici n. eventi (%/anno)			
Ictus + embolie sistemiche (**esito primario** di efficacia)	182 (1,53)*	134 (1,11) **	199 (1,69)
Ictus (qualsiasi tipo)	171 (1,44)	122 (1,01)°	185 (1,57)
Morte CV	289 (2,43)	274 (2,28)°	317 (2,69)
Mortalità totale	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Rischi n. eventi (%/anno)			
Sanguinamenti maggiori (**esito primario** di sicurezza)	322 (2,71)°	375 (3,11)	397 (3,36)
Sanguinamenti (maggiori + minori)	1.740 (14,62)°	1.977 (16,42)	2.142 (18,15)
Sanguinamenti maggiori gastro-intestinali	133 (1,12)	182 (1,51)	120 (1,02)°°
Emorragie intracraniche	27 (0,23)°	36 (0,30)°	87 (0,74)

\# **Tempo nel range di INR: 64%** (media).
* Non inferiorità raggiunta vs warfarin (IC per non inferiorità fino a 1,46).
** Non inferiorità raggiunta, superiorità raggiunta vs warfarin.
° Dato statisticamente significativo vs warfarin.
°° Dato statisticamente significativo vs dabigatran 150 mg.

Risultati

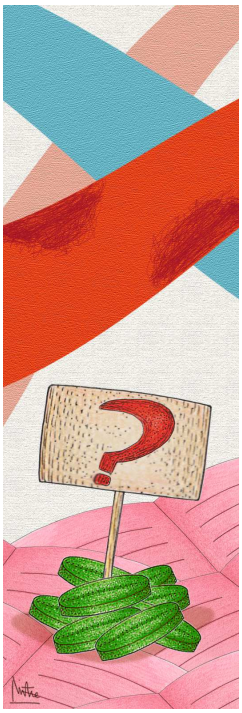
L'efficacia del dabigatran è risultata non inferiore (alla dose di 110 mg x 2) o superiore (alla dose di 150 mg x 2) a quella del warfarin.
Nessuna differenza significativa fra i gruppi sulla mortalità totale.
Nei pazienti trattati con dabigatran 110 mg x 2 il rischio di emorragie è risultato inferiore a quello dei pazienti con warfarin.
Nei trattati con 150 mg x 2 solo le emorragie intracraniche sono risultate meno frequenti rispetto ai trattati col warfarin mentre le emorragie maggiori gastrointestinali sono risultate più frequenti con dabigatran.

La **trasferibilità** dei dati è messa in discussione dalla eterogeneità dei centri partecipanti alla ricerca e dai conseguenti diversi sistemi organizzativi nella gestione dei pazienti.
I pazienti con $CHADS_2$ score = 0-1 erano il 31-32% mentre quelli con $CHADS_2$ score ≥ 3 erano il 32-33%.

Gli studi sui NAO

Rivaroxaban: lo studio ROCKET

L'obiettivo dello studio registrativo ROCKET [22] era quello di valutare la non inferiorità del rivaroxaban rispetto al warfarin in pazienti con FANV: lo studio prevedeva che una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità. Lo studio ha coinvolto 1178 centri in 45 paesi.



Popolazione	14.264 pazienti con FANV a rischio medio alto di ictus Criteri di inclusione: pregresso ictus o TIA o embolia sistemica oppure 2 dei seguenti fattori: scompenso cardiaco o FE ≤30%, ipertensione arteriosa, età ≥75 aa, diabete mellito ($CHADS_2$ ≥2) Età mediana: 73 anni. Aveva in precedenza assunto warfarin il 62% dei pazienti. $CHADS_2$ score: 0-1 nello 0%; 2 nel 13%; 3 nel 43%; ≥4 nel 44%
Intervento **C**ontrollo	Rivaroxaban 20 mg/die (15 mg nei pz. con clearance creatinina 30-49 ml/min) (n. pz 7.131) Warfarin in dosi necessarie a mantenere INR fra 2 e 3 (n. pz 7.133) La somministrazione dei due farmaci era in cieco con doppia finzione (*double-dummy*) dei trattamenti: i pazienti assumevano un farmaco attivo o il corrispondente placebo.
Outcomes (Esiti)	Primario di efficacia: frequenza di ictus (ischemici ed emorragici) + embolie sistemiche. Primario di sicurezza: frequenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti, maggiori e minori. Gli ictus emorragici sono stati inclusi sia nell'esito principale sia tra gli eventi avversi.
Tempo	Esiti valutati dopo 2 anni di follow up.

Principali esiti n. eventi	Rivaroxaban 20 mg	Warfarin#
Benefici n. eventi (%/anno)		
Ictus + embolie sistemiche (**esito primario** di efficacia)	269 (2,1)*	306 (2,4)
Mortalità totale	208 (1,9)	250 (2,2)
Rischi n. eventi (%/anno)		
Sanguinamenti maggiori + minori clinicamente rilevanti (**esito primario** di sicurezza)	1.475 (14,9)	1.449 (14,5)
Sanguinamenti fatali	27 (0,2)°	55 (0,5)
Sanguinamenti critici	91 (0,8)°	133 (1,2)
Emorragie intracraniche	55 (0,5)°	84 (0,7)
Sanguinamenti maggiori gastro-intestinali	224 (3,2)	154 (2,2)°°

 # Tempo nel range di INR: 58% (mediana)**, 55%** (media).
* Non inferiorità raggiunta, (IC per non inferiorità fino a 1,46).
° Dato statisticamente significativo vs warfarin.
°° Statisticamente significativo vs rivaroxaban.

Risultati

Rivaroxaban 20mg si è dimostrato non inferiore rispetto al warfarin nella prevenzione dell'ictus o delle embolie sistemiche.
Nessuna differenza fra i due gruppi sulla mortalità totale.

Non ci sono state differenze tra i due farmaci nel rischio di emorragie maggiori o di emorragie maggiori più quelle clinicamente rilevanti; con rivaroxaban si è avuta una minore frequenza di emorragie intracraniche e fatali. Le emorragie maggiori gastro-intestinali sono risultate superiori con rivaroxaban.

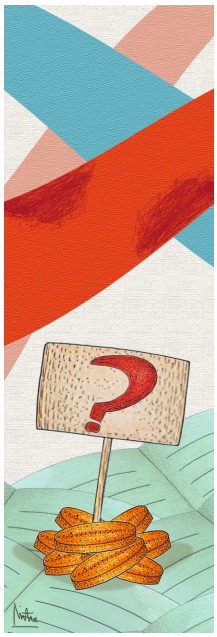
La **trasferibilità** dei dati è messa in discussione dalla eterogeneità dei centri partecipanti alla ricerca e dai conseguenti diversi sistemi organizzativi nella gestione dei pazienti. Inoltre il gruppo di controllo trattato con warfarin si manteneva nel range terapeutico per un tempo medio del 55% e tale tempo è inferiore a quello mediamente ottenuto nelle popolazioni della regione. Per quanto riguarda la popolazione studiata la quota di pazienti a maggior rischio (con $CHADS_2$ ≥3) era dell'87%.

Gli studi sui NAO

Apixaban: lo studio ARISTOTLE

L'obiettivo dello studio registrativo ARISTOTLE[23] era quello di valutare la non inferiorità dell'apixaban rispetto al warfarin in pazienti con FANV; lo studio prevedeva che una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità. Lo studio ha coinvolto 1034 centri in 39 paesi.

Popolazione	18.201 pazienti con FANV o flutter o 2 o più episodi di FA o flutter (documentati all'ECG) a distanza di almeno 2 settimane nei 12 mesi precedenti associato ad almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: età > 75 anni, pregresso stroke, TIA, embolia sistemica, scompenso cardiaco sintomatico negli ultimi 3 mesi o FE<40%. ($CHADS_2 \geq 1$) Età mediana: 70 anni. Aveva in precedenza assunto warfarin il 57% dei pazienti. $CHADS_2$ score: 1 nel 34%; 2 nel 36%; ≥ 3 nel 30%
Intervento **Controllo**	Apixaban 5 mg/die (2,5 mg nei pz. $\geq$ 80 aa, peso $\leq$ 60 kg o creatinina > 1,5 mg/dL) (n. pazienti 9.120) Warfarin in dosi necessarie per mantenere INR fra 2 e 3 (n. pazienti 9.081) La somministrazione dei due farmaci era in cieco con doppia finzione (*double-dummy*) dei trattamenti: i pazienti assumevano un farmaco attivo o il corrispondente placebo.
Outcomes (Esiti)	Esito primario di efficacia: frequenza di ictus + embolie sistemiche Esito primario di sicurezza: emorragie maggiori (secondo ISTH)
Tempo	Esiti valutati dopo 1,8 anni di follow up.



Principali esiti n. eventi (%/anno)	Apixaban 5 mg	Warfarin#
Benefici n. eventi (%/anno)		
Ictus + embolie sistemiche (**esito primario** di efficacia)	212 (1,27)**	265 (1,60)
Ictus	199 (1,19)°	250 (1,51)
Mortalità totale	603 (3,52)°	669 (3,94)
Rischi n. eventi (%/anno)		
Sanguinamenti maggiori (**esito primario** di sicurezza)	327 (2,13)°	462 (3,09)
Sanguinamenti maggiori + minori clinicamente rilevanti	613 (4,07)°	877 (6,01)
Emorragie intracraniche	52 (0,33)°	122 (0,80)
Sanguinamenti gastro-intestinali	105 (0,76)	119 (0,86)

\# **Tempo nel range di INR: 66%** (mediana), **62%** (media)
** Non inferiorità raggiunta (IC per non inferiorità fino a 1,44), superiorità raggiunta.
° Dato statisticamente significativo vs warfarin.

Risultati

Apixaban 5 mg si è dimostrato superiore al warfarin sull'esito primario (stroke + embolie sistemiche), nella prevenzione dell'ictus e sulla mortalità totale.
Per quanto riguarda le emorragie maggiori, le maggiori + le minori clinicamente rilevanti e le emorragie intracraniche si è avuta una minore frequenza con apixaban; sono risultate sovrapponibili le emorragie gastrointestinali.

Un'analisi per sottogruppi ha mostrato, rispetto all'esito primario, una maggiore efficacia di apixaban solo nei pazienti con più di 65 anni, nei pazienti con $CHADS_2 \geq 3$. Per quanto riguarda gli eventi emorragici maggiori non si è evidenziata alcuna differenza prima dei 65 anni e nei diabetici.

Una dose ridotta di farmaco (2,5 mg) è stata somministrata (in modo non randomizzato) nel 4,7% dei trattati con apixaban e nel 4,4% dei trattati con placebo (double-dummy).

La **trasferibilità** dei dati è messa in discussione dalla eterogeneità dei centri partecipanti alla ricerca e dai conseguenti diversi sistemi organizzativi nella gestione dei pazienti.
La popolazione con $CHADS_2$ score ≥ 3 era come per lo studio RE-LY e, a differenza dello studio ROCKET, del 30%.

NAO: percorsi per l'erogazione e la prescrizione

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha vincolato la erogabilità dei NAO col SSN alla prescrizione di Centri ospedalieri autorizzati ed alla compilazione di un Piano Terapeutico (PT) informatizzato.
Le Regioni sono tenute ad individuare i Centri utilizzatori i cui elenchi dovranno essere trasmessi all'AIFA.[24]

La **Regione Emilia-Romagna**, nel recepimento delle regole previste da AIFA, ha richiesto alle Aziende Sanitarie di identificare i Centri prescrittori sulla base di precisi requisiti clinico-organizzativi e di garantirne la disponibilità ad ogni struttura ospedaliera.
Oltre al PT AIFA, è stato definito un PT regionale vincolante per l'approvvigionamento del farmaco. Il PT regionale, in formato elettronico, è stato concepito in modo che, compilando un unico documento, sia consentito al clinico di ottemperare ai criteri AIFA (al di fuori dei quali non è possibile la prescrizione SSN) e sia possibile il monitoraggio dell'adesione alle raccomandazioni contenute nel Documento Regionale.

I tempi necessari per rendere disponibile il PT regionale in formato elettronico e integrarlo nei vari sistemi aziendali potranno essere diversi nelle varie Aziende.



In pratica...

Dove rivolgersi per la prescrizione?

I Centri autorizzati alla redazione dei PT sono gli unici abilitati alla prescrizione dei NAO a carico del SSN: gli specialisti che operano al di fuori di tali Centri, anche se esercitanti nelle discipline individuate da AIFA (cardiologi, internisti, geriatri, neurologi, ematologi) dovranno inviare il paziente ai Centri autorizzati o potranno prescrivere il farmaco a carico del paziente.

Dove rivolgersi per l'erogazione?

L'erogazione può avvenire: attraverso la distribuzione diretta (ad es. al momento della dimissione ospedaliera) e attraverso la distribuzione per conto presentando alle farmacie al pubblico una ricetta del SSR (compilata dal MMG o da uno Specialista SSN) e il PT regionale redatto dal Centro autorizzato.

Percorsi codificati nella prescrizione/ gestione

L'assistenza ottimale ai pazienti da trattare coi NAO prevede un'interazione tra i diversi soggetti del sistema assistenziale. Se i Centri autorizzati rappresentano la sede preposta alla prescrizione, compete alle Aziende renderli rapidamente accessibili attraverso percorsi ad hoc sia durante il ricovero sia in caso di prescrizione ambulatoriale.
I pazienti dovrebbero afferire al Centro con la disponibilità dei requisiti richiesti per soddisfare i criteri del PT RER, come ad esempio la stima del VFG e la terapia in corso. È inoltre auspicabile che ogni Azienda attivi, al suo interno, percorsi che consentano alle varie Unita Operative un confronto con i Centri prescrittori per affrontare nel modo più opportuno le emergenze oltre che i processi routinari.

AIFA: NAO non prescrivibili se...

I criteri di prescrivibilità di AIFA identificano condizioni (blocchi) che escludono l'elegibilità al trattamento con NAO: questi sono in genere comuni ai diversi farmaci ma esistono al momento* differenze da non trascurare. Nella compilazione del PT compare un blocco che impedisce la prescrizione se:

1. la FA è causata da una valvulopatia di grado medio/grave o è presente una protesi meccanica; per la prescrizione del rivaroxaban l'AIFA specifica che la FA deve essere "permanente";
2. - score CHA_2DS_2-VASc <1 e/o HAS-BLED $\leq$3 (dabigatran),[24]
   - score CHA_2DS_2-VASc $\leq$3 e/o HAS-BLED $\leq$3 (rivaroxaban);
3. in caso di precedente trattamento con AVK il **T**ime in **T**herapeutic **R**ange (TTR) nei 6 mesi precedenti è stato:
   - > 70% per dabigatran (assimilabile ad una percentuale dei controlli di INR in range > 60%),
   - > 60% per rivaroxaban (assimilabile ad una percentuale dei controlli di INR in range > 50%);

Nel caso che esistano difficoltà oggettive ad eseguire i controlli di INR il trattamento con NAO è attuabile a prescindere dal valore di TTR.

_____

(*) al momento in cui è stato chiuso questo documento, Apixaban non è ancora stato immesso in commercio in Italia e le norme sono in evoluzione.

Conclusioni

NAO: gli aspetti innovativi e...

Inducono l'effetto anticoagulante **rapidamente** (entro alcune ore), che scompare mediamente entro 24 ore.

La gestione dei pazienti è **semplificata**, non essendo necessari controlli coagulativi routinari e dosi personalizzate.

Sono segnalate poche interazioni con gli alimenti anche se la biodisponibilità di alcuni NAO varia col cibo.

Le interazioni farmacologiche coi NAO sono più limitate rispetto agli AVK, e diverse fra i diversi NAO.

...i problemi da risolvere

Non sono possibili controlli coagulativi routinari per verificare l'entità dell'effetto anticoagulante e vi è incertezza sulla predittività dei parametri coagulativi determinabili in corso di trattamento con NAO. Ciò non consente attualmente di:

- avere informazioni sulla effettiva entità dell'effetto anticoagulante in alcune importanti situazioni cliniche (emorragie, interventi chirurgici urgenti)
- verificare la compliance del paziente.

L'assenza di trattamenti in grado di antagonizzare rapidamente l'effetto anticoagulante rappresenta tuttora una importante incognita nella gestione delle emergenze emorragiche, chirurgiche o traumatiche (*vedi pagg. 7-8*).
Alcune interazioni farmacologiche dei NAO sono potenzialmente gravi e tali da controindicarne l'associazione *(vedi allegato)*.



Dalla Ricerca alla Pratica

Studi clinici di ampie dimensioni *(vedi pagg 8-10)* hanno dimostrato l'efficacia dei NAO confrontati con i trattamenti tradizionali con AVK.

Esistono tuttavia problemi nella **trasferibilità** dei dati degli studi clinici alla pratica clinica:

- la scarsa numerosità dei pazienti **di età > 80 anni** rende problematico l'utilizzo dei NAO in una fascia di età molto rappresentata nella pratica clinica;
- i numerosi criteri di esclusione applicati negli studi hanno impedito di ottenere dati in popolazioni molto rappresentate nella pratica quali i pazienti con doppia antiaggregazione ed i pazienti con grave insufficienza renale o epatopatie attive;
- i pazienti degli studi provenivano da moltissimi centri clinici di paesi con sistemi organizzativi molto diversi tra loro, prova ne è il fatto che in media il controllo della terapia anticoagulante era peggiore di quello normalmente conseguito nei centri emiliano-romagnoli.

Non esistono studi di confronto diretto fra i NAO.

Le principali Raccomandazioni del Gruppo di lavoro regionale (Emilia-Romagna)

Il Gruppo di Lavoro ha prodotto un documento di indirizzo per definire il ruolo in terapia dei NAO sulla base delle migliori evidenze disponibili.

- I farmaci anti-vitamina K (AVK) rimangono il trattamento di riferimento per la maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), in particolare per quelli di oltre 80 anni;
- i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) sono preferibili:
  - nei pazienti con difficoltà logistico-organizzative ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR;
  - in caso di pregressa emorragia intracranica;
  - per i pazienti già in trattamento con AVK, in presenza di un controllo non ottimale della terapia.

Per una descrizione più analitica delle raccomandazioni, vedi pag 2-3.

Bibliografia

1. Gruppo di lavoro multidisciplinare. Documento di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, luglio 2013. Disponibile presso: http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/182_NAO.pdf/view (Ultimo accesso: 10/10/2013)
2. Heidbuchel H et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–51
3. van Ryn J et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103: 1116-27
4. Marlu R et al. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemos* 2012; 108:217–24
5. Escolar G et al. Reversal of apixaban induced alterations of hemostasis by different coagulation factor concentrates: studies in vitro with circulating human blood. AHA Emerging Science Series, June 20, 2012. *Circulation* 2012;126:520–1 (Abstract).
6. van Ryn J et al. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Haematologica* 2008;93(Suppl 1):148
7. Schulman S et al. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007;21:37–48
8. European Medicines Agency. Pradaxa. Summary of Product Characteristics. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product _Information/human/000829/WC500041059.pdf (Ultimo accesso 10/10/2013)
9. Capelli O et al. Stima della funzione renale. Metodi a confronto. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2010;3:1-8
10. European Medicines Agency. Xarelto. Summary of Product Characteristics. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product _Information/human/000944/WC500057108.pdf (Ultimo accesso 10/10/2013)
11. European Medicines Agency. Eliquis. Summary of Product Characteristics. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product _Information/human/002148/WC500107728.pdf (Ultimo accesso 10/10/2013)
12. Woodhouse C et al. The new oral anticoagulants: practical management for patients attending for endoscopic procedures. *Frontline Gastroenterology* 2013;4:213-18
13. Camm AJ et al. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413
14. Huisman MV et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838–47
15. Lambourne MD et al. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemos* 2012; 10:1830–40
16. Pragst I et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P) in a rabbit model. *J Thromb Haemos* 2012;10:1841–8
17. Eerenberg ES et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124:1573–9
18. Healey JS et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE -LY Randomized Trial. *Circulation* 2012;126:343–8

Bibliografia

19. Sie P et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor -Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perio-perative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669–76
20. Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e con l'Agenzia Italiana del Framaco (AIFA) del 13 set-tembre 2013 disponibile presso http:// www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ nii_aifa_implementation_IT.pdf (Ultimo accesso 16/10/2013)
21. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51
22. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91
23. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17
24. Determina AIFA n. 496/2013 (13A04710) GU Serie Generale n.129 del 4-6-2013
25. Determina AIFA n. 740/2013 (13A07181) GU Serie Generale n.202 del 29-8-2013
26. Determina regionale Regione Emilia Romagna n. 9384/2013 "Piano terapeutico regionale per la prescrizione del Dabigatran nella fibrillazione atriale non valvolare" (183) "Documento regio-nale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare" (allegato n. 182)

Questa pubblicazione va citata come:

Maestri E, Marietta M, Palareti G, Magrini N, Marata AM. **Nuovi anticoagulanti Orali nella fibrillazione Atriale** *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2013;1:1-12

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 1 / 2013
Periodico di Informazione medica
Area Valutazione del Farmaco—Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale
Regione Emilia-Romagna - viale Aldo Moro, 21 - Bologna

Direttore responsabile: Nicola Magrini
Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso
Editing e impaginazione: Barbara Paltrinieri
Disegni: Mitra Divshali
Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni – Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 18/10//2013.
Tiratura 10800 copie.
Inviato ai medici della Regione Emilia-Romagna.
Disponibile online http://assr.regione.emilia-romagna.it

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006.
ISSN 1972-3245