



ACCADEMIA di
ALTA FORMAZIONE CLINICA
per MEDICI del TERRITORIO

Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del Territorio

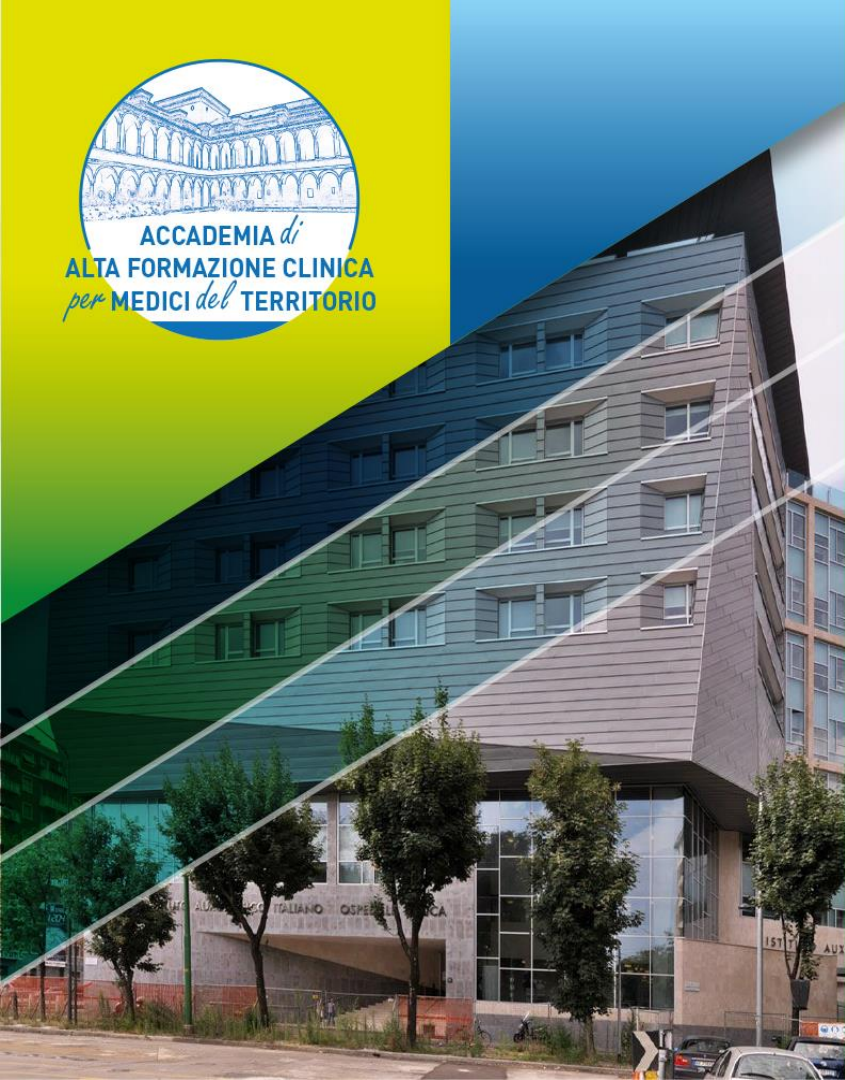
In memoria del Maestro Alberto Zanchetti

TERZO PERCORSO FORMATIVO - ANNO 2024

Responsabile Scientifico
Fabio Lucio Albini

Auxologico
IRCCS

Milano, Istituto Auxologico Italiano IRCCS Ospedale San Luca



**Corretto utilizzo e monitoraggio di
Antiaggreganti (ASA, Clopidogrel),
Anticoagulanti iniettivi (EBPM), e
orali (NAO-TAO). Quanto proseguire.
Quando descalare o sospendere.**

Dott. Mauro Molteni
Direttore UOC Medicina Generale
Presidio Ospedaliero di Tradate
ASST Settelaghi

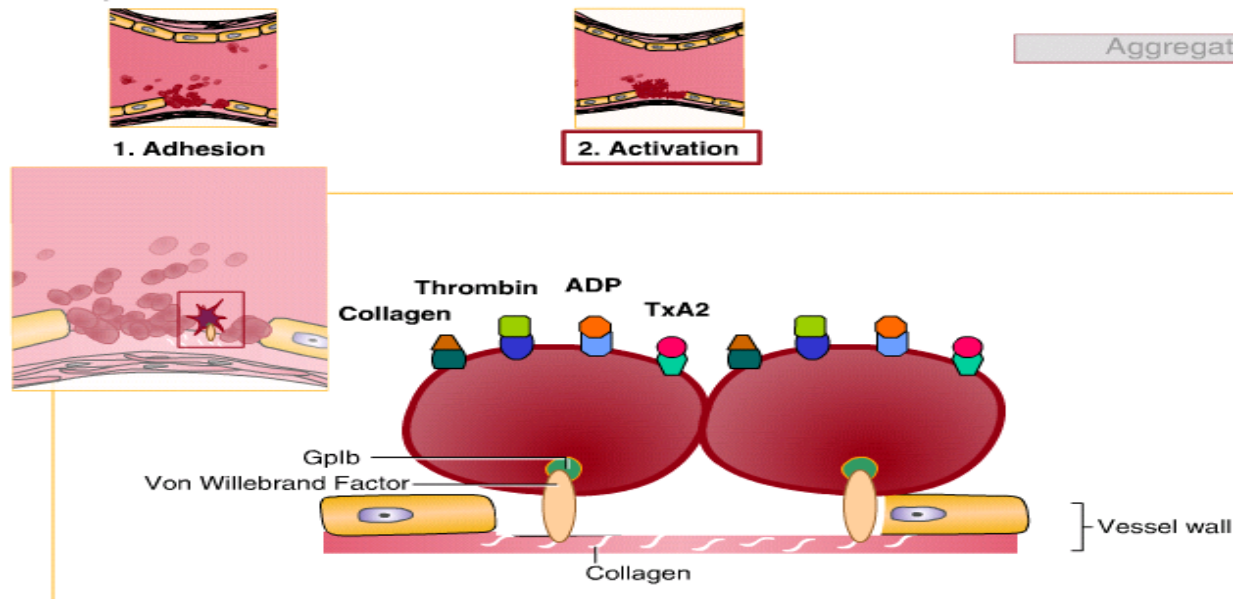
Relazioni con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Ai sensi dell'art. 76 sul Conflitto di Interessi, pag. 34 dell'Accordo Stato-Regione del 2 febbraio 2017, dichiaro che:

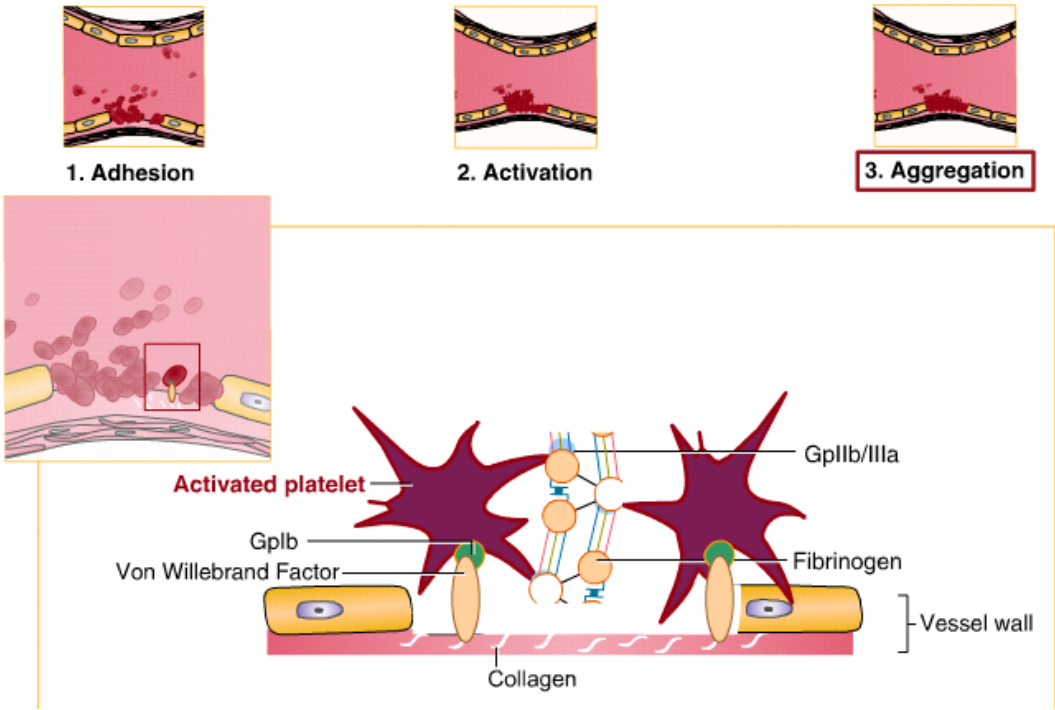
- AMGEN
- BAYER
- BMS-PFIZER
- BOHERINGER INGELHEIM
- DAIICHI-SANKYO
- GUIDOTTI-MALESCI
- NOVARTIS
- SANOFI
- TECHDOW

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

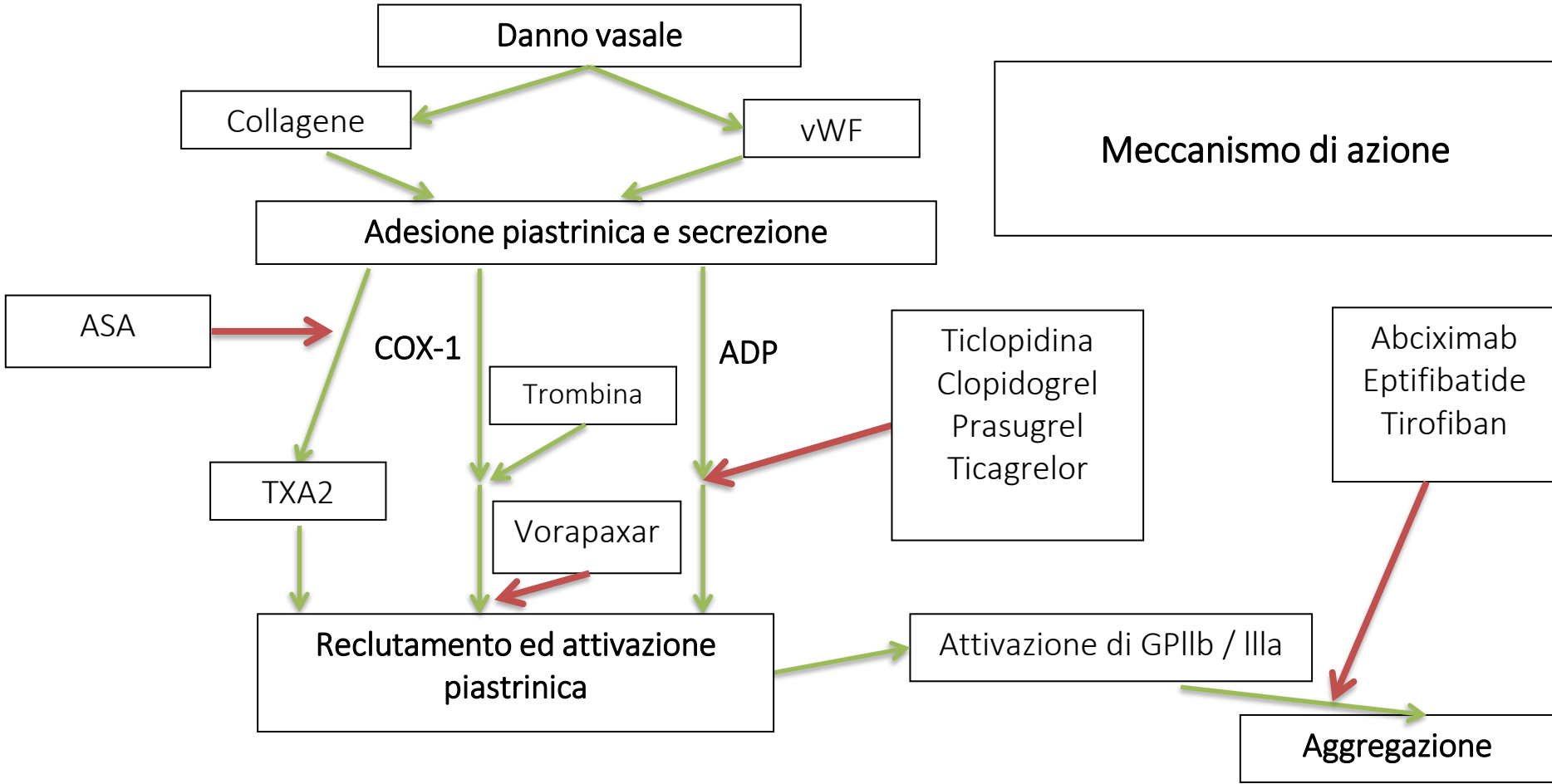
- ❑ In una situazione fisiologica, ossido nitrico e prostaciclina (rilasciato dalle cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni) inibiscono l'aggregazione piastrinica.
- ❑ Un danno al sistema vascolare porta all'interazione tra piastrine, sistema endoteliale e fattori di coagulazione che portano alla formazione del trombo



Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



Classificazione dei farmaci antiplastrinici

- Inibitori della via dell'acido arachidonico → ASA
- Inibitori della fosfodiesterasi → dipyridamolo
- Inibitori della via ADP → Ticlopidina – Clopidogrel – Prasugrel – Ticagrelor
- Inibitori di PAR4 → Vorapaxar
- Inibitori della glicoproteina IIb / IIIa → Abciximab - Eptifibatide - Tirofiban

Inibitori della via dell'acido arachidonico

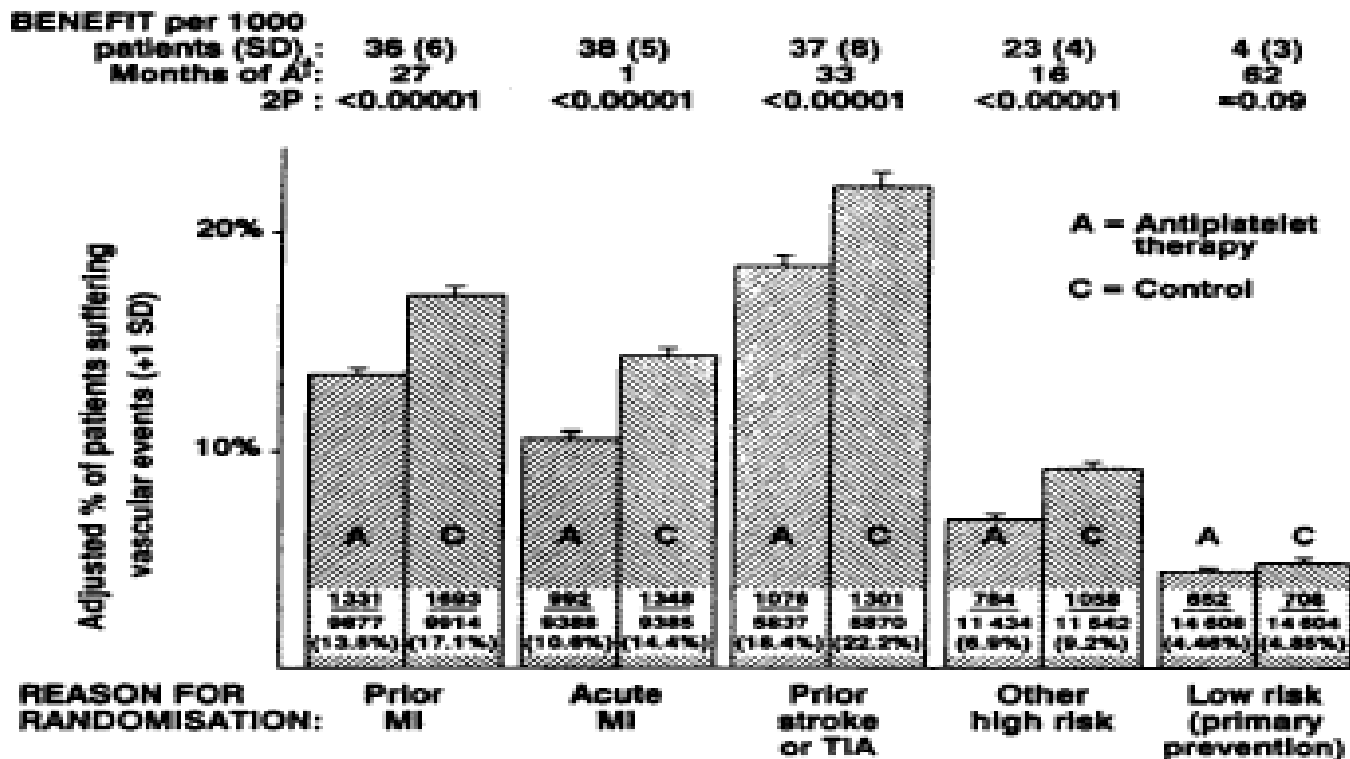
Acido acetilsalicilico

- ❑ Inibizione irreversibile dell'enzima cicloossigenasi (COX-1) tramite acetilazione.
- ❑ Una piccola dose inibisce la sintesi di trombossano (TXA₂) nelle piastrine. Ma non la sintesi di prostaciclina (PGI₂) nell'endotelio (dose maggiore).

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

- ❑ Profilassi del tromboembolismo (prevenzione secondaria e prevenzione primaria);
- ❑ Effetti collaterali dell'aspirina
 - Rischio di ulcera peptica.
 - Aumento dell'incidenza di sanguinamento da GIT
 - Prolunga il tempo di sanguinamento

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;30:81-106

Inibitori dell'ADP

Ticlopidina – Clopidogrel - Prasugrel

- Inibiscono specificatamente e irreversibilmente il recettore ADP, P_2Y_{12} , che è richiesto per l'attivazione delle piastrine prevenendo così l'aggregazione piastrinica.
- P_2Y_{12} è un recettore purinergico, chemorecettore dell'adenosina difosfato (ADP).
- Somministrazione orale
- Inizio di azione lento (3 - 5 giorni).
- Pro-farmaci, devono essere attivati nel fegato (CYP2C19).
- Legati alle proteine plasmatiche.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

- ❑ Prevenzione secondaria delle complicanze ischemiche dopo infarto miocardico, e angina instabile (arteriopatia periferica e ictus ischemico)

- ❑ Effetti collaterali
 - Neutropenia severa
 - Sanguinamento (tempo di sanguinamento prolungato).
 - Nausea, dispepsia, diarrea.
 - Reazioni allergiche.

Ticagrelor

- Inibitore reversibile del recettore P2Y₁₂
- Inizio d'azione più rapido rispetto a clopidogrel e prasugrel
- Non hanno bisogno di attivazione epatica
- Effetti collaterali: tipici dispnea, bradicardia

AAA study

- 3350 pazienti asintomatici con indice caviglia-braccio (ABI) ridotto (<0.95)
- ASA 100 mg o placebo per un periodo medio di 8.2 anni
- End-point primario composito:
 - Evento coronarico fatale o non fatale
 - Ictus
 - Rivascolarizzazione

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

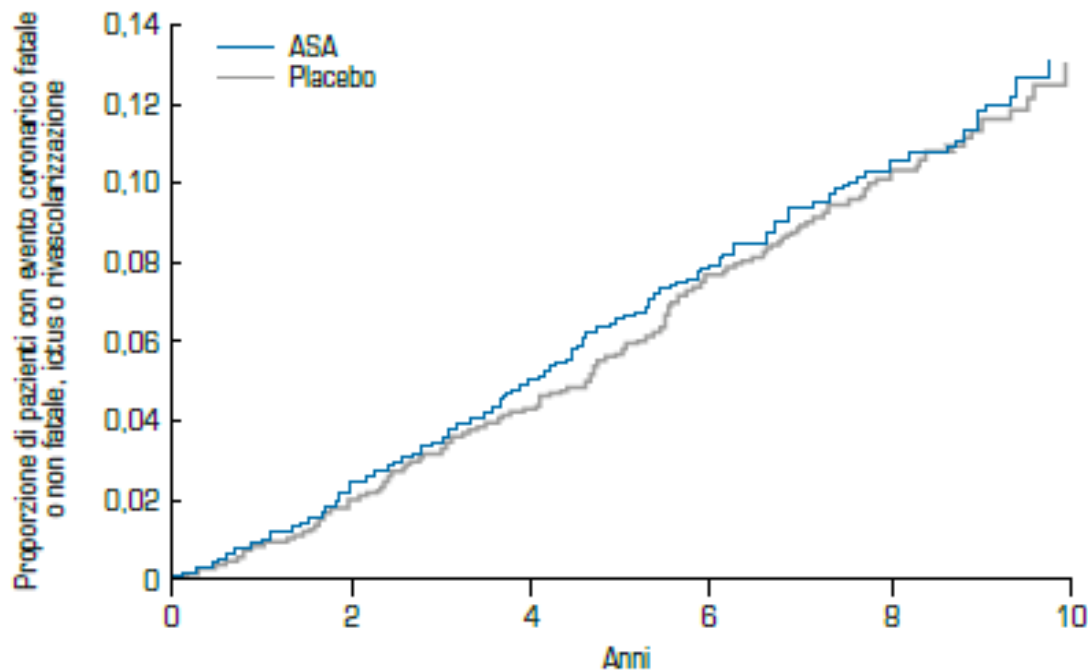


Figura 11. ASA vs placebo nella prevenzione primaria nel paziente con ADP (studio AAA - *Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis*) - Modificata da: Fowkes FG et al. *JAMA* 2010

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

AAA study

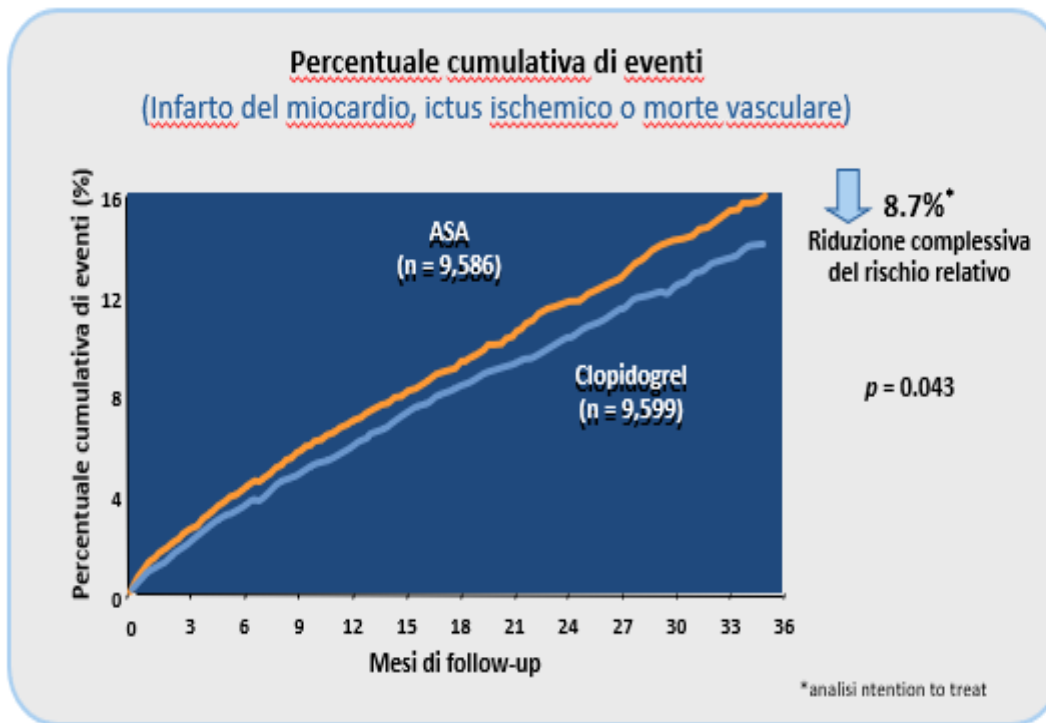
Reazioni avverse	ASA (n=1675), n (%)	Placebo (n=1675), n (%)
Emorragia maggiore	34 (2.0)	20 (1.2)
Ulcera gastrointestinale	14 (0.8)	8 (0.5)

HR 1.71, 95% CI 0.99-2.97

CAPRIE study

- 19.185 pazienti
 - 29,9% solo CAD; 24,7% solo CVD; 26,2% almeno due distretti
 - **19,2% solo AOP diagnosticata**
- Durata del follow-up: 36 mesi
- Clopidogrel 75mg/die vs ASA 325mg/die

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

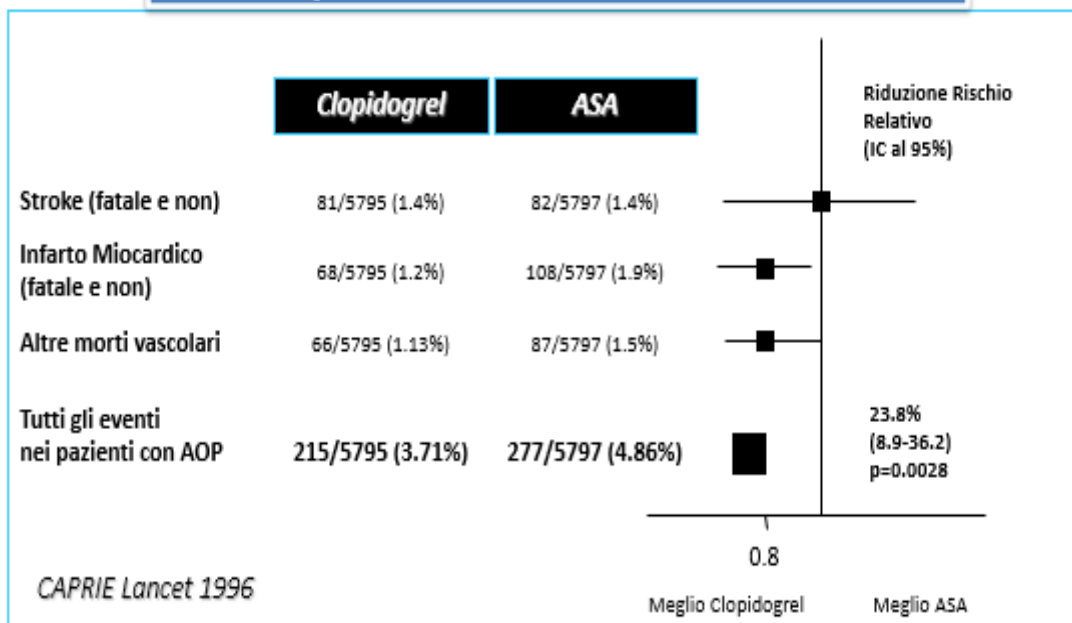


CAPRIE Steering Committee.
Lancet 1996; 348: 1329–
1339

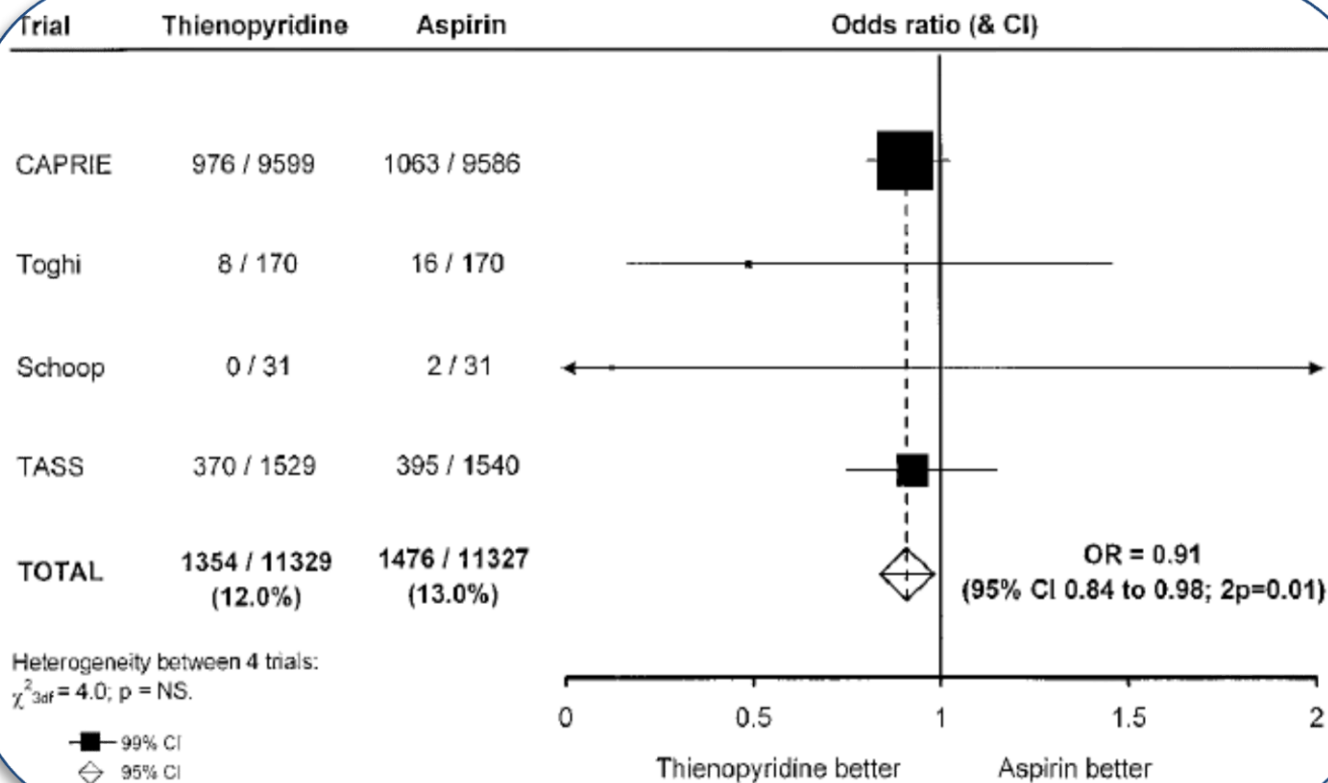
Antiplatelet Trialists'
Collaboration. BMJ 2002;
324: 71–86.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Effetti di clopidogrel nel sottogruppo di pazienti con AOP dello studio CAPRIE



Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

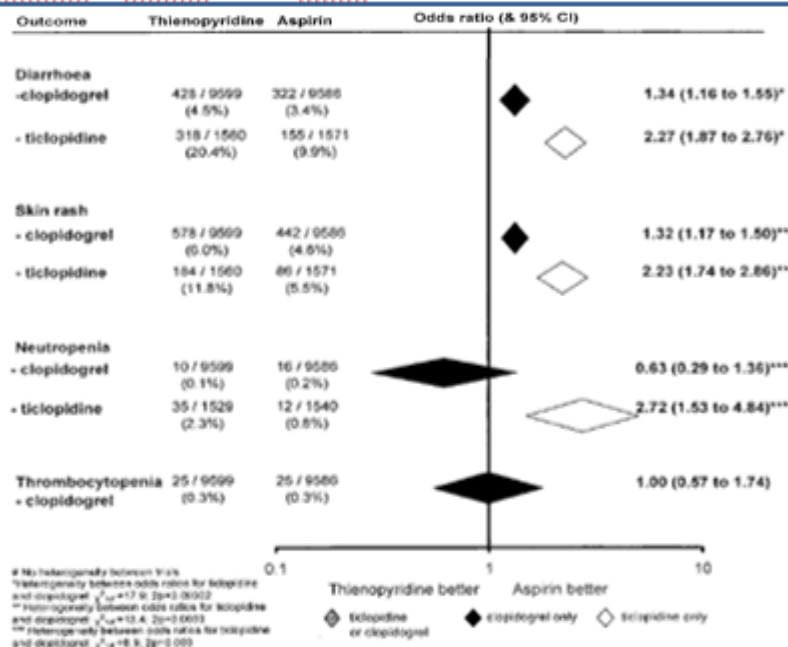


Tienopiridine vs
ASA in pazienti ad
alto rischio

“Le tienopiridine
appaiono più efficaci
dell’aspirina nella
prevenzione di
eventi vascolari gravi
(IMA, ictus e morte
vascolare) nei
pazienti ad alto
rischio vascolare”

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Derivati tienopiridinci (ticlopidina, clopidogrel) versus ASA nella prevenzione dell'ictus e di altri gravi eventi vascolari in pazienti ad alto rischio



The Cochrane Library 2004
Issue 4

22'656 pazienti:

- 9'840 con ictus/TIA
- 6'302 con IMA
- 6'514 con PAD

◆ Ticlopidina verso ASA in 3 studi: 3'471 pazienti

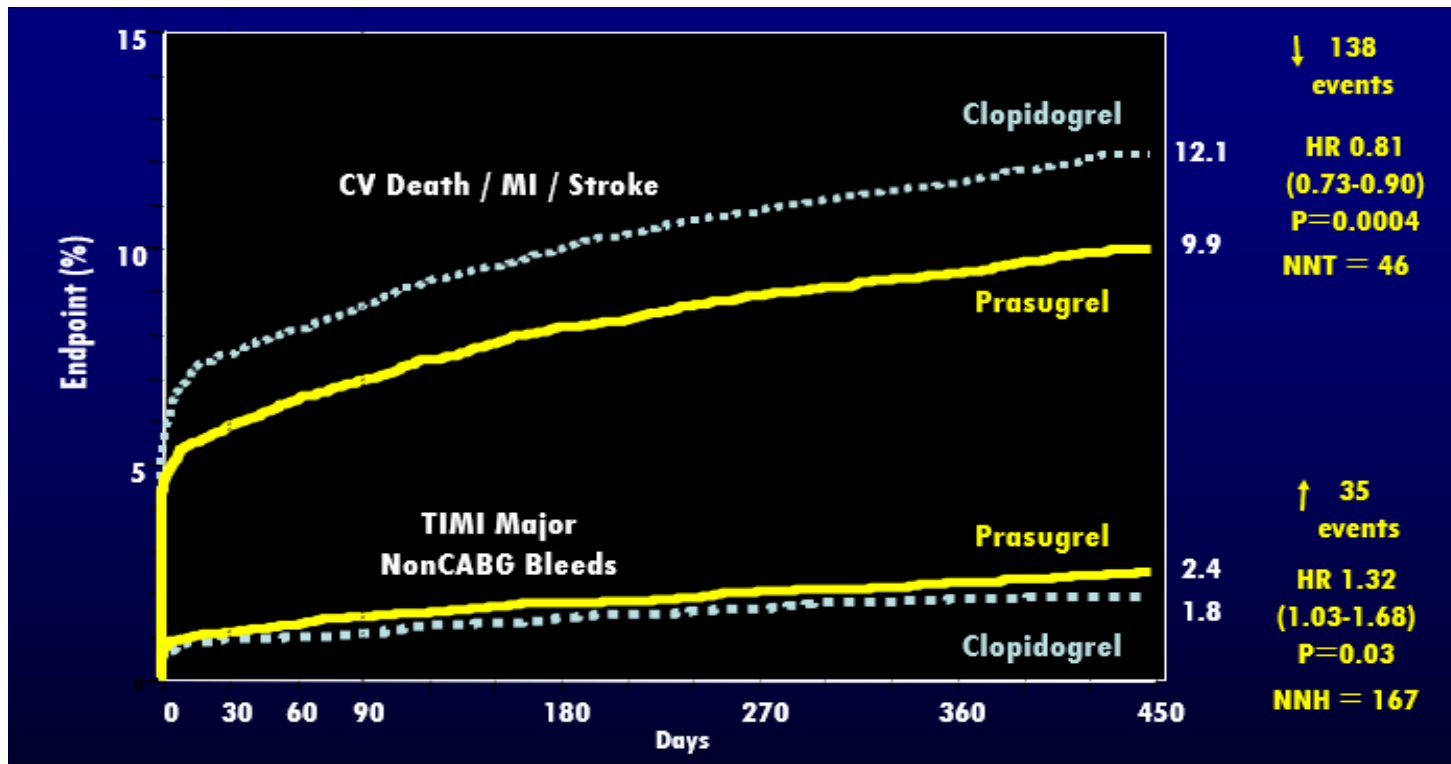
◆ Clopidogrel verso ASA 1 studio: 19'185 pazienti

- Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999,
- Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Stroke. 2000;31:1779-1784.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

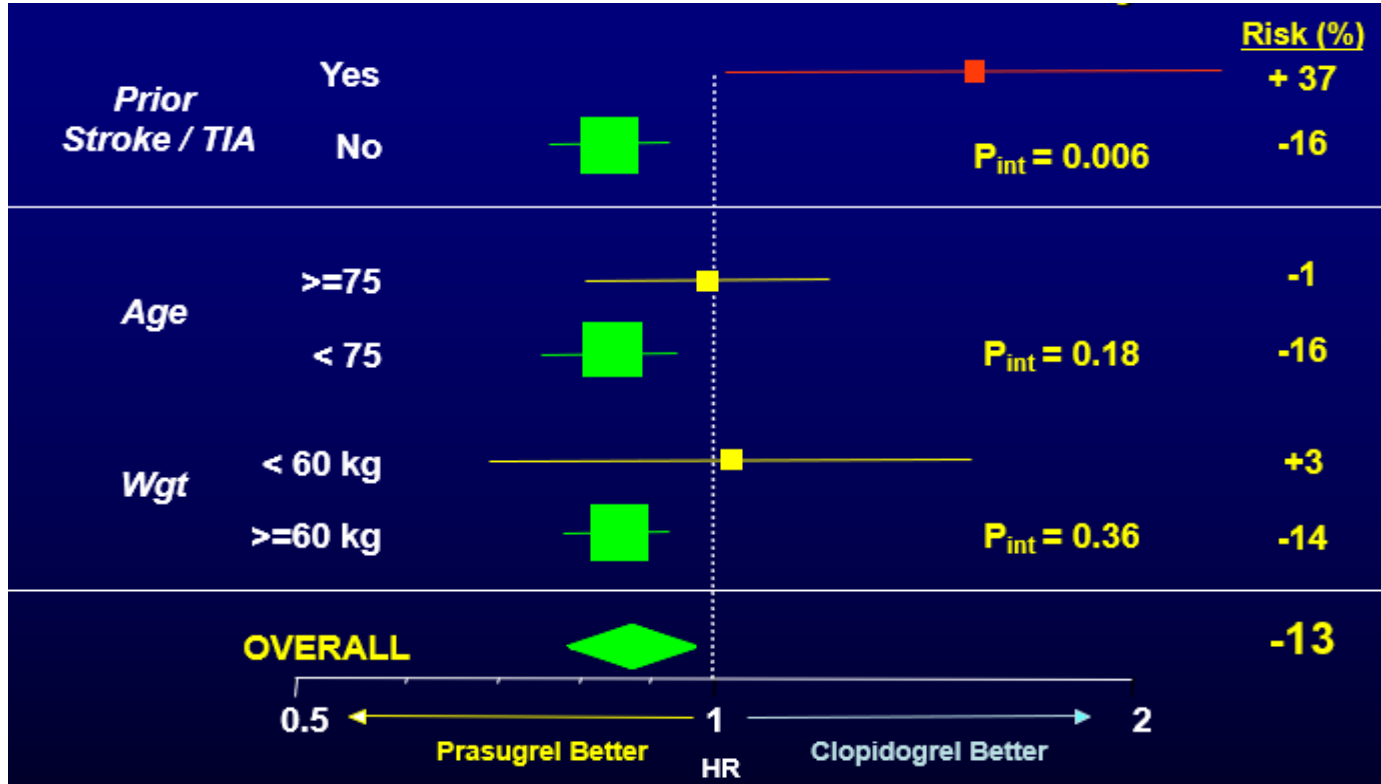
- “...confrontate con ASA, le tienopiridine provocano una riduzione significativa della probabilità di emorragia gastrointestinale...ma significativo incremento di rash cutanei e diarrea (maggiore per Ticlopidina rispetto a Clopidogrel).
- Il trattamento con Ticlopidina, MA NON QUELLO CON CLOPIDOGREL, è associato a un significativo aumento della probabilità di neutropenia”

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



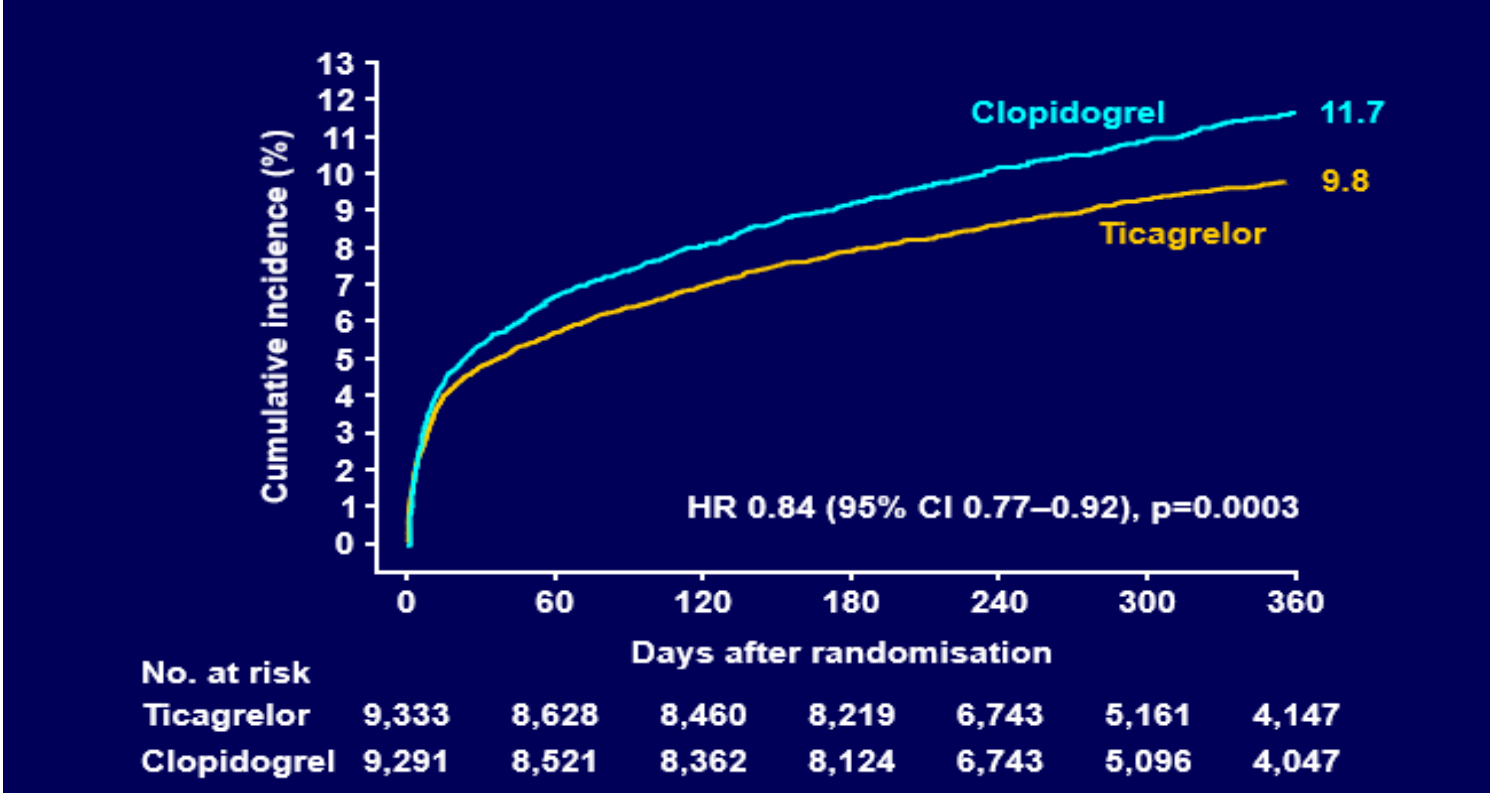
Wyviott SD et al. NEJM 2007; 357: 2001-15

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



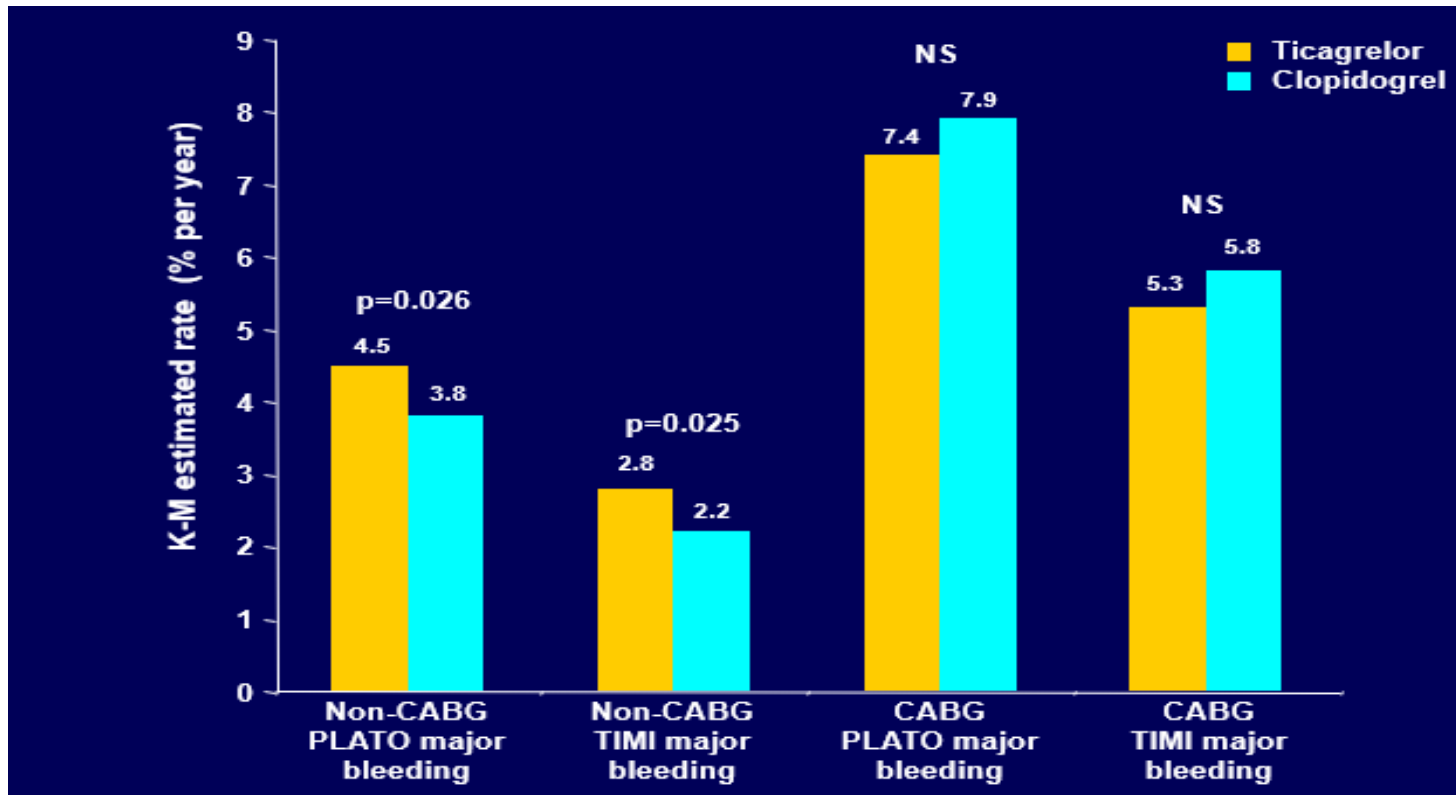
Wyviott SD et al. NEJM 2007; 357: 2001-15

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



Wallentin L et al. NEJM 2009

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

- La terapia anti-aggregante:
 - Riduce efficacemente gli eventi vascolari
 - Incrementa il rischio emorragico
 - Delicato equilibrio rischio efficacia
 - Profilo di efficacia dipendente dal rischio del paziente

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

- Indicazioni certe:
 - Prevenzione secondaria: ictus ischemico, minor stroke o TIA, arteriopatia obliterante periferica
- Indicazioni incerte:
 - Prevenzione primaria

New recommendations (12)



Recommendations	Class	Level
<i>Antithrombotic therapy in patients with chronic coronary syndrome</i>		
<i>Long-term antithrombotic therapy in patients with chronic coronary syndrome and no clear indication for oral anticoagulation</i>		
In CCS patients with a prior MI or PCI, clopidogrel 75 mg daily is recommended as a safe and effective alternative to aspirin monotherapy.	I	A
After CABG, aspirin 75–100 mg daily is recommended lifelong.	I	A
In CCS patients <i>without</i> prior MI or revascularization but with evidence of significant obstructive CAD, aspirin 75–100 mg daily is recommended lifelong.	I	B
<i>Recommendations for antithrombotic therapy in patients with peripheral arterial disease</i>		
Treatment with combination rivaroxaban (2.5 mg b.i.d.) and aspirin (100 mg o.d.) should be considered for patients with PAD and high ischaemic risk, and non-high bleeding risk.	IIa	A
Treatment with combination rivaroxaban (2.5 mg b.i.d.) and aspirin (100 mg o.d.) should be considered for patients with PAD and non-high bleeding risk following lower-limb revascularization.	IIa	B
Aspirin (75–100 mg) for primary prevention may be considered in patients with asymptomatic PAD and DM, in the absence of contraindications.	IIb	A

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

- Il beneficio clinico del trattamento antitrombotico nei pazienti con CS asintomatica rimane non dimostrato..
- L'unico RCT (Asymptomatic Cervical Bruit Study [ACB]) che affronta il problema ha arruolato solo 188 pazienti per braccio e non è riuscito a dimostrare la superiorità dell'aspirina rispetto al placebo nel ridurre TIA, ictus, infarto miocardico o morte.
- Negli studi osservazionali, la SAPT (principalmente aspirina a basso dosaggio) è stata associata a un rischio ridotto di MACE sebbene i dati fossero contrastanti per la stenosi moderata (vale a dire 50%–75%);
- la DAPT, che combina aspirina e clopidogrel, non ha alcun beneficio sulla SAPT.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

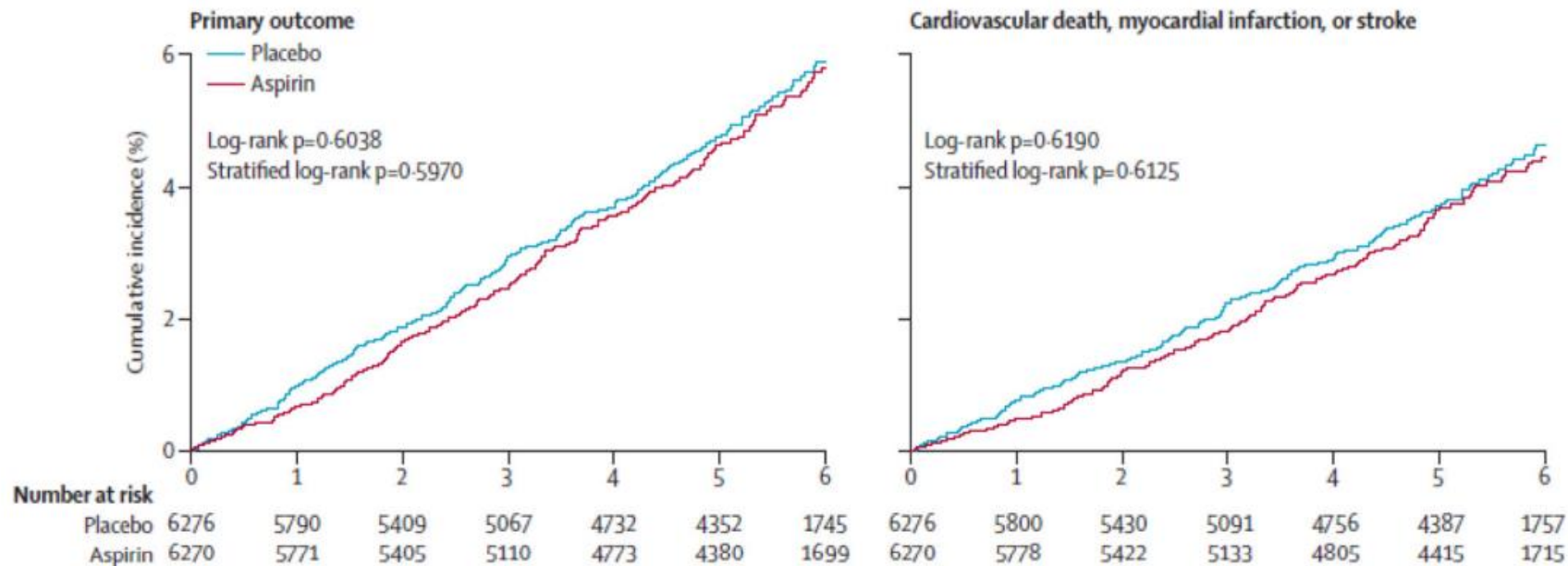
Baseline characteristics of the intention-to-treat population

	Aspirin (n=6270)	Placebo (n=6276)
Mean age, years	63.9 (7.1)	63.9 (7.1)
Sex		
Female	1851 (29.5%)	1857 (29.6%)
Male	4419 (70.5%)	4419 (70.4%)
Race		
White	6133 (97.8%)	6146 (97.9%)
Other	137 (2.2%)	130 (2.1%)
Current cigarette smoker [*]	1808 (28.8%)	1786 (28.5%)
Median weight, kg	82.0 (35–163)	82.0 (43–177)
Mean body-mass index	28.3 (4.3)	28.5 (4.3)
High total cholesterol [†]	3647 (58.2%)	3657 (58.3%)
High LDL [‡]	2775 (44.3%)	2869 (45.7%)
Low HDL [§]	857 (13.7%)	875 (13.9%)
High systolic blood pressure [¶]	3916 (62.5%)	3950 (62.9%)
Median systolic blood pressure	145.0 (80–199)	145.0 (95–215)
Taking anti-hypertensive medications	4038 (64.4%)	4097 (65.3%)

Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

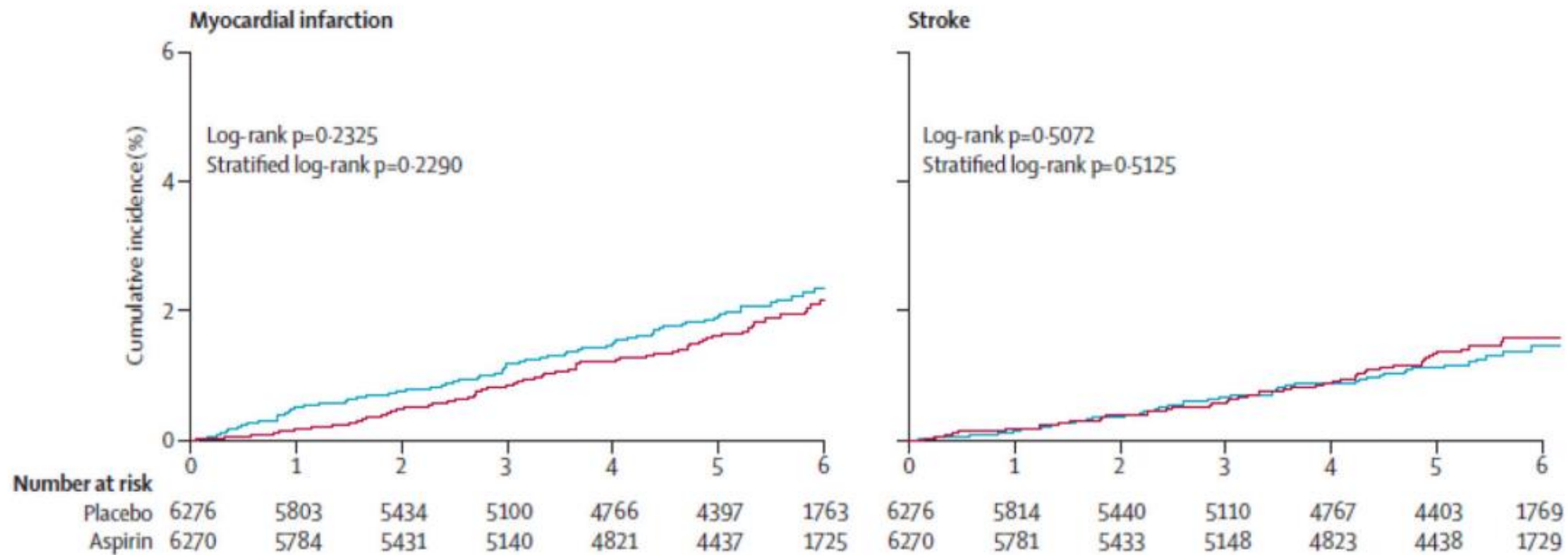
Graziano JM, et al. Lancet 2018.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



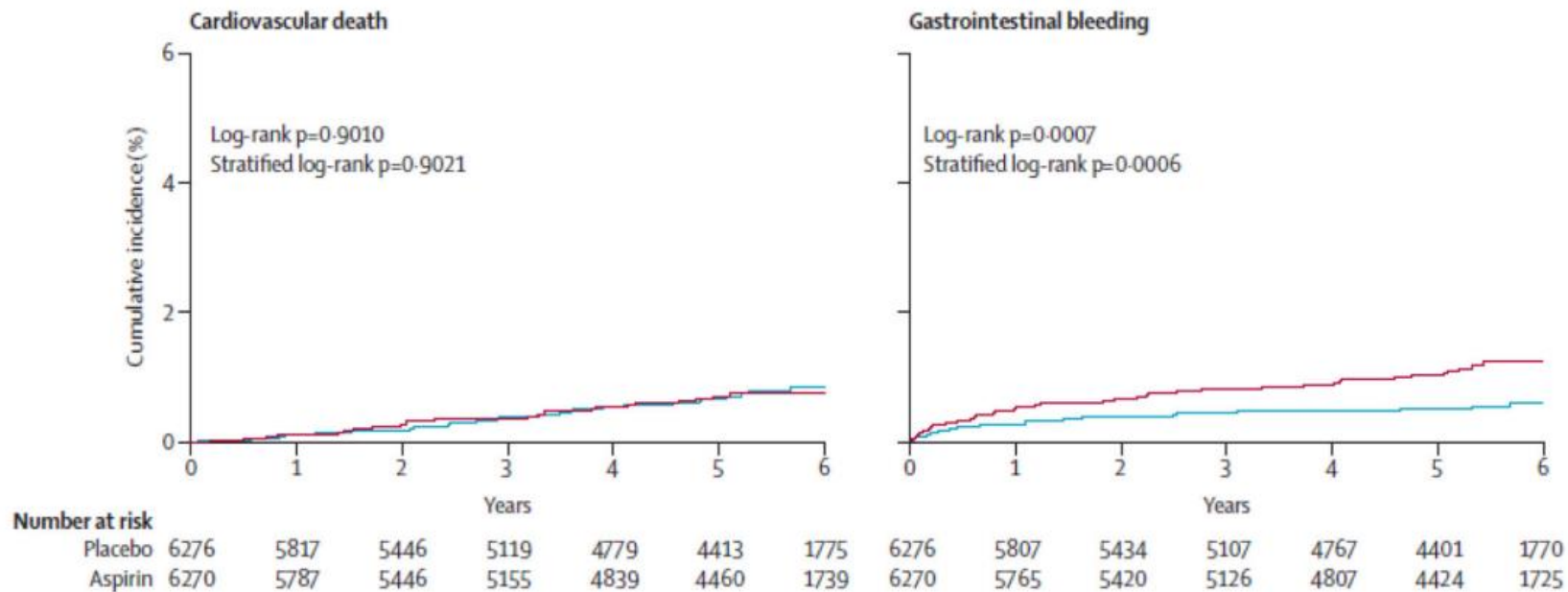
Graziano JM, et al. Lancet 2018.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



Graziano JM, et al. Lancet 2018.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



Graziano JM, et al. Lancet 2018.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Table 1. Key Characteristics of the Participants at Baseline.*

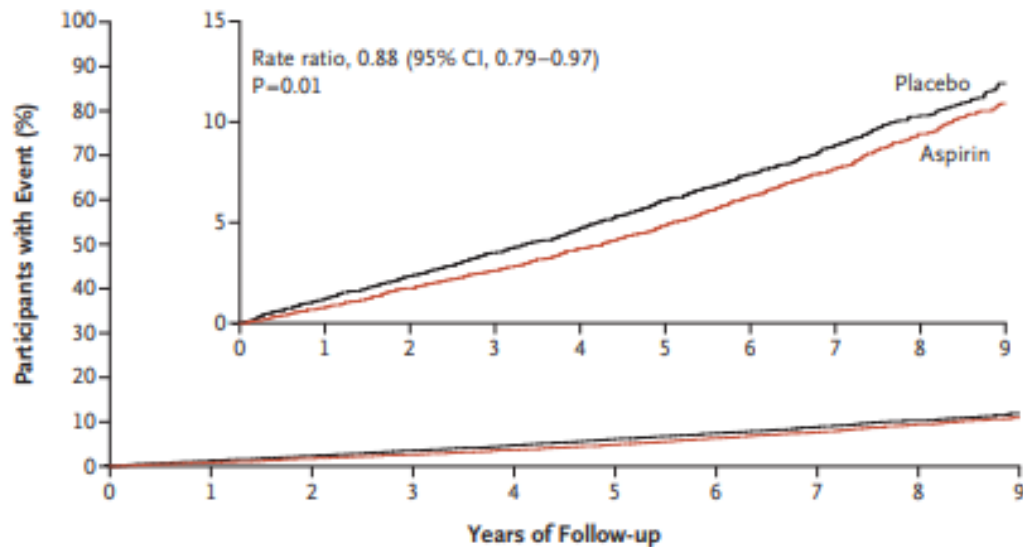
Characteristic	Aspirin Group (N = 7740)	Placebo Group (N = 7740)
Age		
Mean — yr	63.2±9.2	63.3±9.2
Distribution — no. (%)		
<60 yr	2795 (36.1)	2795 (36.1)
60 to <70 yr	3123 (40.3)	3124 (40.4)
≥70 yr	1822 (23.5)	1821 (23.5)
Male sex — no. (%)	4843 (62.6)	4841 (62.5)
White race — no. (%)†	7467 (96.5)	7468 (96.5)
Body-mass index‡		
Mean	30.8±6.2	30.6±6.3
Distribution — no. (%)		
<25	1080 (14.0)	1169 (15.1)
25 to <30	2753 (35.6)	2776 (35.9)
≥30	3665 (47.4)	3536 (45.7)
Unknown	242 (3.1)	259 (3.3)
Smoking status — no. (%)		
Current smoker	639 (8.3)	640 (8.3)
Former smoker	3526 (45.6)	3525 (45.5)
Never smoked	3489 (45.1)	3488 (45.1)
Unknown	86 (1.1)	87 (1.1)
Participant-reported hypertension — no. (%)	4766 (61.6)	4767 (61.6)
Aspirin use before screening — no. (%)	2740 (35.4)	2768 (35.8)
Statin use — no. (%)	5854 (75.6)	5799 (74.9)
Type 2 diabetes — no. (%)§	7282 (94.1)	7287 (94.1)

Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus- The ASCEND Trial.

The ASCEND Study
Collaborative Group
N Engl J Med
2018;379:1529-39.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

A First Serious Vascular Event

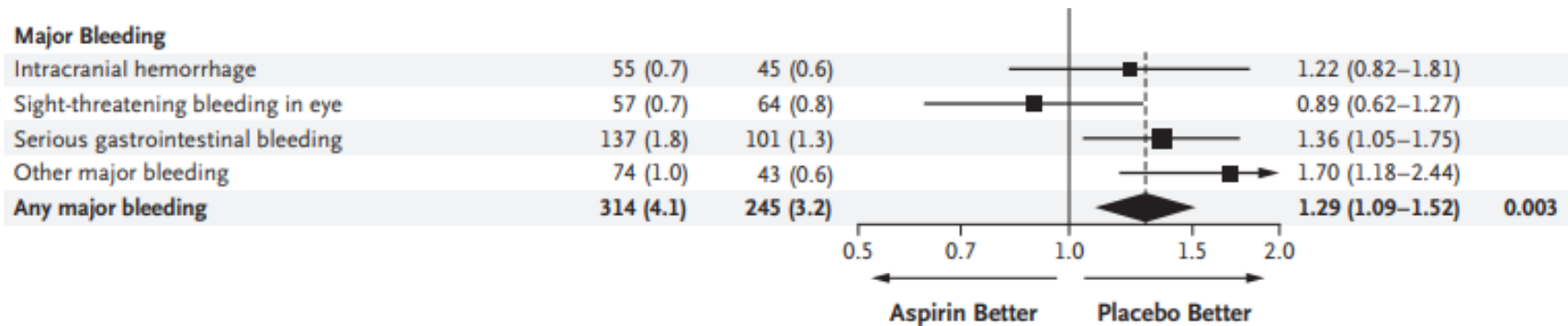


No. at Risk

Placebo	7740	7618	7486	7342	7188	7001	5771	3890	2200	1430
Aspirin	7740	7655	7536	7404	7252	7096	5825	3966	2222	1428
Cumulative benefit per 1000 participants in aspirin group		4±2	6±2	9±3	10±3	13±4	11±4	12±5	9±6	10±7

The ASCEND Study Collaborative Group. N Engl J Med 2018;379:1529-39.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



The ASCEND Study Collaborative Group. N Engl J Med 2018;379:1529-39.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

- **La terapia anti-aggregante NON è indicata come prevenzione primaria standard per tutti i pazienti a rischio cardiovascolare moderato-alto;**
- **La terapia anti-aggregante NON è indicata nei pazienti con stenosi carotidee asintomatiche;**
 - Si potrebbe considerare in una piccola porzione di pazienti con placche «brutte» con stenosi superiori al 50%;
- **La terapia anti-aggregante è indicata in prevenzione secondaria;**
 - Nell'ambito cardiologico, ASA e clopidogrel sono ritenuti sovrapponibili;
 - Nell'ambito dell'AOP, clopidogrel è superiore ad ASA.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

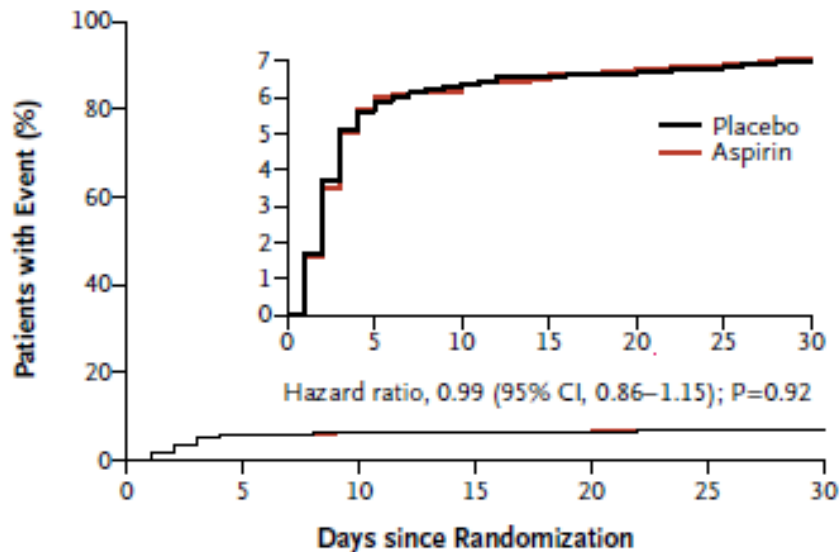
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Aspirin (N = 4998)	Placebo (N = 5012)
Age — yr	68.6±10.3	68.6±10.3
Male sex — no. (%)	2597 (52.0)	2686 (53.6)
Eligibility criteria met — no. (%)		
History of vascular disease	1636 (32.7)	1635 (32.6)
Coronary artery disease	1153 (23.1)	1115 (22.2)
Peripheral arterial disease	438 (8.8)	427 (8.5)
Stroke	250 (5.0)	292 (5.8)
Undergoing major vascular surgery	244 (4.9)	245 (4.9)
Risk criteria†	4161 (83.3)	4139 (82.6)
Undergoing major surgery‡	3906 (78.2)	3896 (77.7)
Requiring emergency surgery	357 (7.1)	366 (7.3)
Age ≥70 yr	2638 (52.8)	2603 (51.9)
Diabetes requiring medication	1874 (37.5)	1911 (38.1)
Preoperative serum creatinine >2.0 mg/dl (175 μmol/liter)	164 (3.3)	156 (3.1)
History of congestive heart failure	183 (3.7)	154 (3.1)
History of transient ischemic attack	181 (3.6)	182 (3.6)
History of hypertension	4280 (85.6)	4355 (86.9)
History of smoking within 2 yr before surgery	1295 (25.9)	1262 (25.2)
Other medical history — no. (%)		
History of coronary-artery bypass grafting	241 (4.8)	240 (4.8)
History of percutaneous coronary intervention	234 (4.7)	236 (4.7)
Bare-metal stent	128 (2.6)	127 (2.5)
Drug-eluting stent	54 (1.1)	65 (1.3)

Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery POISE-2 Study

Devereaux PJ, et al.
N Engl J Med
2014;370:1494-503.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



No. at Risk

Placebo	5012	4724	4696	4680	4669	4662	4652
Aspirin	4998	4713	4678	4665	4660	4653	4643

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of the Primary Composite Outcome of Death or Nonfatal Myocardial Infarction at 30 Days.

The inset shows the same data on an enlarged y axis.

Aspirin in Patients
Undergoing
Noncardiac Surgery
POISE-2 Study

Devereaux PJ, et al.
N Engl J Med
2014;370:1494-503.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Table 3. Absolute Increase in the Risk of a Composite of Life-Threatening or Major Bleeding with Aspirin Therapy, Starting on Each of the First 10 Postoperative Days until 30 Days after Surgery.*

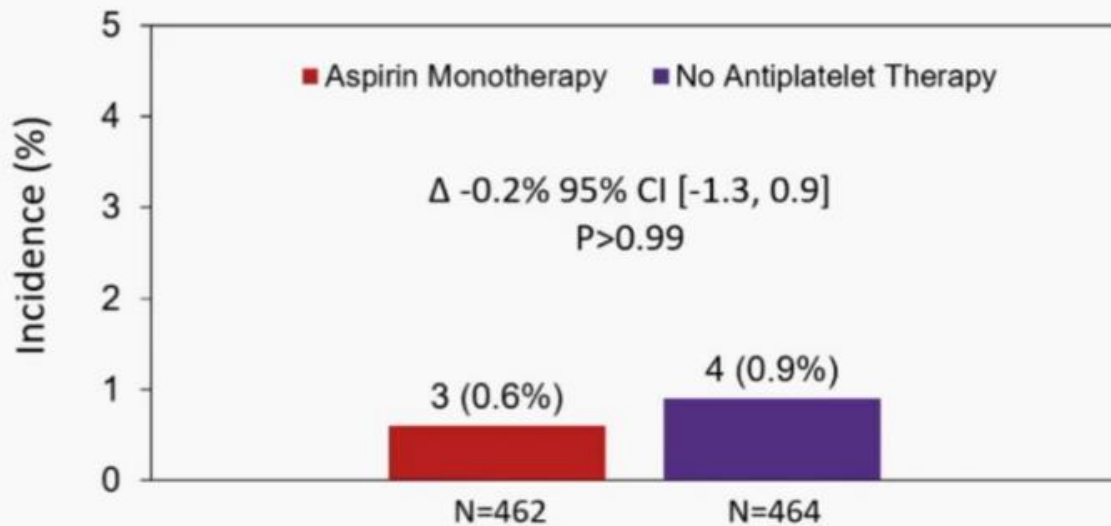
Day at Start of Risk Analysis	Aspirin†	Placebo†	Absolute Increase in Risk with Aspirin	P Value
	<i>no./total no. (%)</i>		<i>percentage points</i>	
Day of surgery	311/4953 (6.3)	254/4978 (5.1)	1.2	0.01
Day 1 after surgery	191/4832 (4.0)	129/4852 (2.7)	1.3	<0.001
Day 2 after surgery	138/4779 (2.9)	92/4813 (1.9)	1.0	0.002
Day 3 after surgery	102/4741 (2.2)	59/4777 (1.2)	1.0	<0.001
Day 4 after surgery	73/4710 (1.6)	33/4748 (0.7)	0.9	<0.001
Day 5 after surgery	59/4693 (1.3)	27/4739 (0.6)	0.7	<0.001
Day 6 after surgery	43/4674 (0.9)	25/4736 (0.5)	0.4	0.03
Day 7 after surgery	39/4667 (0.8)	22/4731 (0.5)	0.3	0.03
Day 8 after surgery	20/2623 (0.8)	14/2662 (0.5)	0.3	0.29
Day 9 after surgery	15/2617 (0.6)	14/2660 (0.5)	0.1	0.82
Day 10 after surgery	14/2614 (0.5)	12/2657 (0.5)	0.0	0.67

Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery POISE-2 Study

Devereaux PJ, et al.
N Engl J Med
2014;370:1494-503.

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Death, MI, Stroke, Definite ST at 30 Days

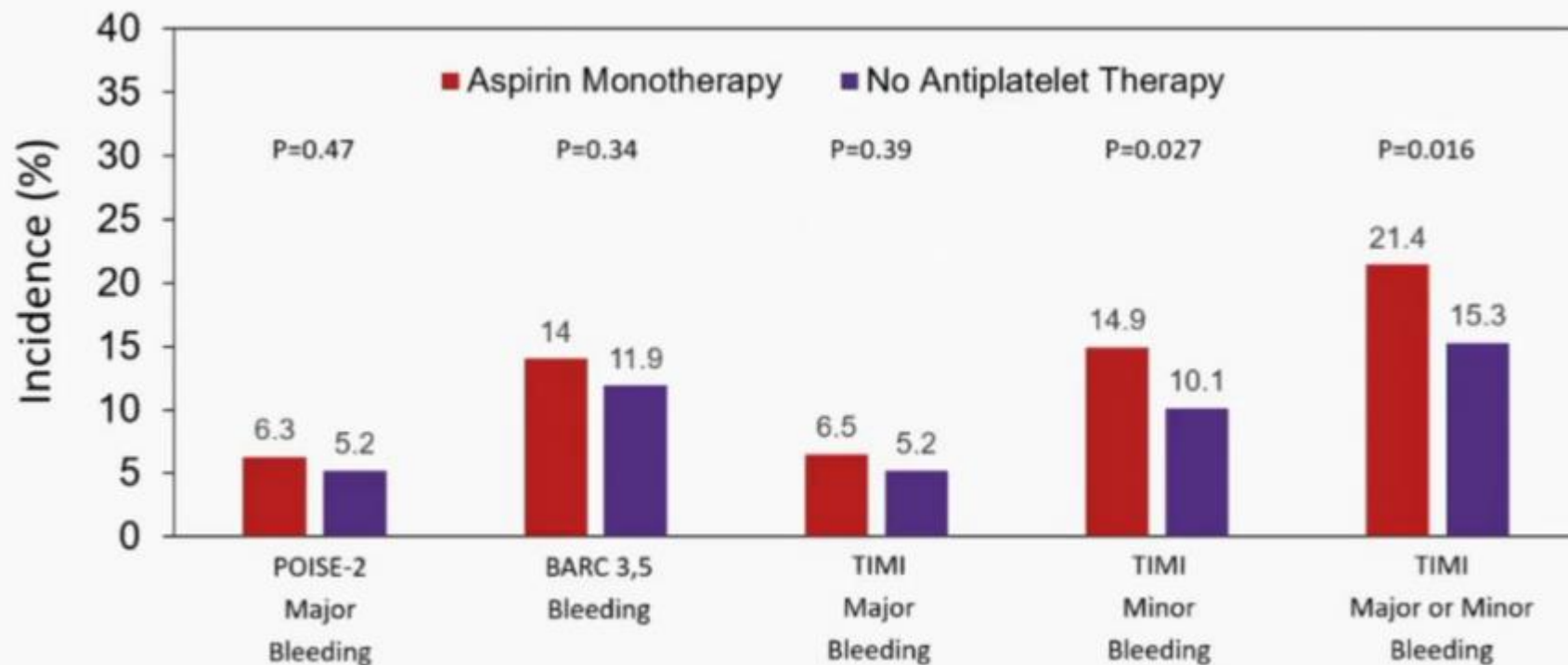


Median time to event: 1 day (IQR, 1 to 2 days)

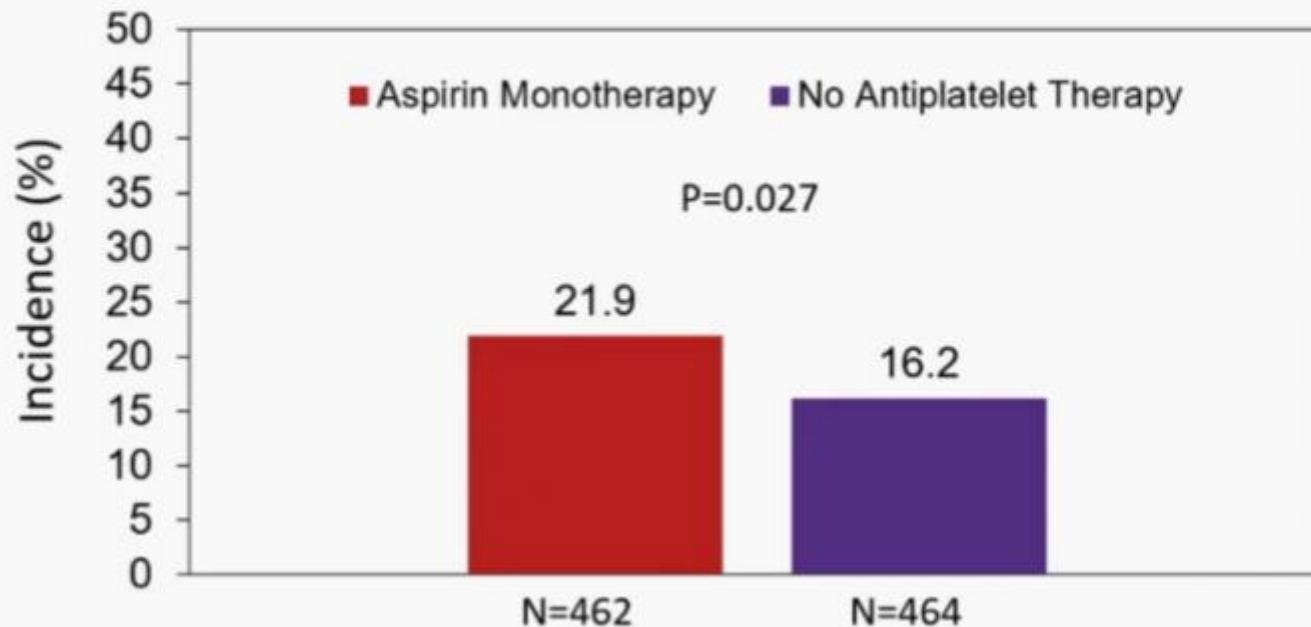
ASSURE DES - Perioperative antiplatelet therapy in patients with coronary stents before non-cardiac surgery

Jung MA, et al.
ESC Congress 2024

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica



Death, MI, Stroke, Definite ST, or Bleeding* at 30 Days



Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

- Se avviato a chirurgia non cardiaca, il paziente in terapia anti-aggregante, dovrebbe sospendere la terapia 3-5 giorni prima dell'intervento.


Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

CHA₂DS₂-VASc-Score and Stroke Risk in Patients With AF

Risk factor	Points
Prior stroke/ TIA or systemic embolism	2
Age ≥75 years	2
Congestive heart failure*	1
Hypertension	1
Diabetes mellitus	1
Age 65–74 years	1
Female gender	1
Vascular disease	1

Add points
together



CHA ₂ DS ₂ -VASc	Stroke rate %/year
9	23.64
8	22.38
7	21.50
6	19.74
5	15.26
4	9.27
3	5.92
2	3.71
1	2.01
0	0.78

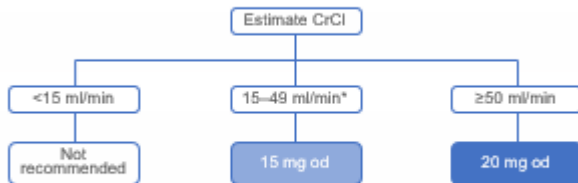
Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

HAS-BLED Bleeding Risk Score

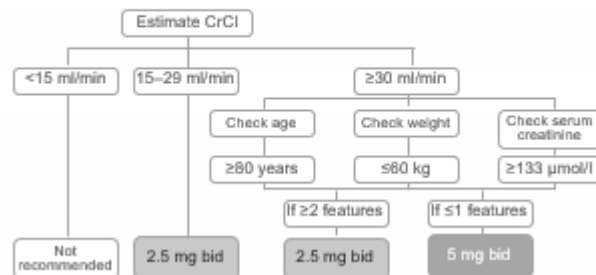
Clinical characteristic	Points
Hypertension (systolic BP >160 mm Hg)	1
Abnormal renal or liver function	1 + 1
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INRs	1
Elderly (age >65 years)	1
Drugs or alcohol	1 + 1
Cumulative score	Range 0–9

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

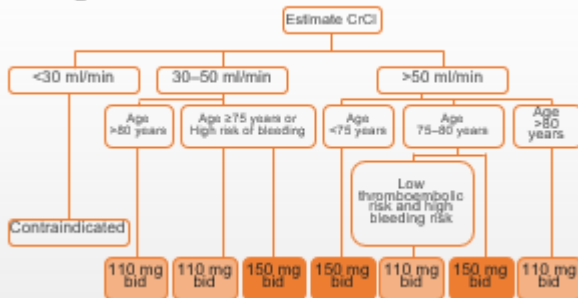
Rivaroxaban¹



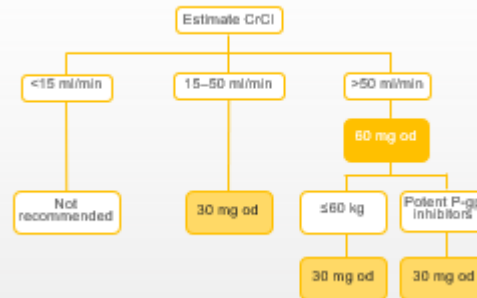
Apixaban²



Dabigatran³



Edoxaban⁴



Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

A chi NON dare i NAO

- Pazienti con insufficienza renale cronica severa (eGFR < 30 ml/min)
- Pazienti con Fibrillazione atriale Valvolare

Nei pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR 50-80 ml/min):

- I NAO riducono significativamente le emorragie maggiori e quelle clinicamente rilevanti, di circa il 20%, riducono l'ictus e l'embolismo sistemico di circa il 30%

Nei pazienti con insufficienza renale moderata (eGFR 30-50 ml/min):

- I NAO riducono significativamente il rischio di ictus ed embolismo sistemico del 30% e mostrano un tasso di emorragie inferiore

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica

Indicazioni e monitoraggio della terapia anti-trombotica
