

InfoFARMA

IF <https://www.aulss9.veneto.it/index.cfm>

Monografia a cura del "Team NAO" dell'Azienda Ulss 6 Euganea*

Nota AIFA n. 97: Domande & Risposte

Agosto
2020

Sommario:

Quando inserire la Nota 97	2
Gestione del paziente naive	2
Gestione del paziente noto	3
Quale anticoagulante scegliere	3
Dosaggio dei DOAC	4
Variazioni di terapia	4
Caratteristiche dei DOAC/AVK	5
Gestione dei sanguinamenti con i DOAC	6
Gestione del paziente da sottoporre a intervento chirurgico o indagini diagnostiche	7
Cosa fare in caso di... e compiti degli specialisti	9

Acronimi utilizzati

AVK = antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo)
DOAC = anticoagulanti diretti (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
EBPM = eparine a basso peso molecolare
FANV = fibrillazione atriale non valvolare

INR = international normalized ratio (rapporto internazionale normalizzato)

MMG = Medici di Medicina Generale

PT = Piano Terapeutico

TAO = terapia anticoagulante orale

TVP/EP = trombosi venosa profonda/embolia polmonare

VFG = velocità di filtrazione glomerulare

Con Determina n. 653/2020 l'AIFA ha istituito la nuova Nota n. 97 che regola l'accesso alla rimborsabilità a carico del SSN degli anticoagulanti orali qualora utilizzati nella prevenzione del cardioembolismo nella fibrillazione atriale non valvolare (FANV).^[1]

La Nota riguarda sia la prescrizione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) sia dei dicumarolici o antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin, acenocumarolo). La nuova nota limitativa è stata inoltre recepita dalla Regione Veneto con circolare n. 244257 del 22.06.2020.^[2]

La Nota 97, introdotta come disposizione urgente in corso dell'emergenza Covid-19, ha una validità temporanea di 120 giorni. Al momento sono in corso negoziazioni sui prezzi dei farmaci con le Aziende farmaceutiche interessate, al fine di garantire la sostenibilità del sistema e l'eventuale continuazione della Nota anche successivamente il periodo emergenziale. La nuova Nota permette ora anche al MMG/ specialista di avviare o proseguire, nei pazienti affetti da FANV, una terapia anticoagulante orale sia con AVK sia con DOAC.

Il presente documento, elaborato dal "Team NAO" dell'Azienda Ulss 6, si propone di sintetizzare e integrare le disposizioni nazionali e regionali attraverso il seguente schema di "Domanda e Risposta (Q)":

- Quando inserire nella ricetta la Nota 97? (Q1)
- Cosa fare nel caso di un nuovo paziente con FANV? (Q2)
- Cosa fare per la prosecuzione di una terapia già in atto? (Q3)
- Quale anticoagulante scegliere? (Q4)
- Quale dosaggio utilizzare per i DOAC? (Q5)
- Come effettuare una variazione di terapia? (Q6)
- Quali sono le principali caratteristiche degli anticoagulanti orali? (Q7)
- Cosa fare in caso di sanguinamento con DOAC? (Q8)
- Cosa fare nei pazienti da sottoporre a interventi o indagini diagnostiche? (Q9)
- Quali sono i compiti degli specialisti? (Q10)



Q1 Quando inserire nella ricetta la Nota 97? [1-3]

La Nota 97 deve essere indicata nella ricetta esclusivamente quando un qualsiasi anticoagulante orale (AVK o DOAC) viene impiegato nella prevenzione del cardioembolismo in un paziente affetto da FANV. Le nuove disposizioni consentono anche al MMG/specialista di avviare o proseguire la terapia con DOAC anche in assenza di un Piano Terapeutico (PT) o con PT scaduto, utilizzando un'apposita scheda cartacea (**Allegato I**) che deve essere compilata secondo le modalità di seguito illustrate (v. **Q2** e **Q3**).



Nulla è variato riguardo ai DOAC qualora utilizzati per l'indicazione relativa al trattamento e alla profilassi della TVP/EP. In questo caso, il medico potrà prescrivere i nuovi anticoagulanti solo in presenza di un PT redatto da un Centro autorizzato senza apporre sulla ricetta alcuna nota.

Q2 Cosa fare nel caso di un nuovo paziente con FANV? [1,2]

Per il paziente con FANV che viene avviato alla terapia con DOAC/AVK, il medico deve compilare la Sezione 1 della scheda "Valutazione e prescrizione" (v. **Allegato I**). In particolare, viene richiesto di riportare quanto segue:

- Diagnosi:** attestazione di FANV effettuata con diagnosi clinica ed elettrocardiografica.
- Valutazione del rischio cardioembolico:** indicazione del valore del rischio che deve essere effettuato utilizzando lo score CHA₂DS₂-VASc (**Tabella 1**). Sono arruolabili a una terapia anticoagulante orale tutti i pazienti con valori di CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (se maschi) o ≥ 3 (se femmine), in considerazione comunque della valutazione clinica e dei fattori di rischio di sanguinamento.
- Valutazione del rischio emorragico:** esistono vari strumenti validati per valutare il rischio emorragico individuale ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti. Nella **Tabella 2** sono riportati i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico, inclusi nei diversi strumenti e distinti in modificabili, potenzialmente modificabili, non modificabili e legati a biomarker. Nella scheda di valutazione devono essere indicati la creatinina, la VFG (calcolata con la formula di Cockcroft-Gault) e i valori di emoglobina.
- Proposta di strategia terapeutica:** indicare nella scheda l'anticoagulante prescelto. Per gli AVK deve essere riportato il target di INR da raggiungere mentre per la scelta dei DOAC si devono considerare le indicazioni riportate in scheda tecnica per quanto attiene la scelta del dosaggio da utilizzare (v. **Q5**).



La scheda cartacea di "Valutazione e prescrizione", valida per 6 mesi dalla data di redazione, deve essere conservata nella cartella ambulatoriale e una copia deve essere consegnata al paziente.

Tabella 1. Score CHA₂DS₂-VASc per la valutazione del rischio cardioembolico

Fattore di rischio tromboembolico		Punti	Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc	Eventi cardioembolici x 100 pazienti/anno (IC _{95%})
C	Congestive heart failure: insufficienza cardiaca congestizia (frazione d'eiezione del ventricolo sinistro ≤40%)	1	0	0,78 (0,58-1,04)
H	Hypertension: ipertensione arteriosa sistemica (valori costanti al di sopra di 140/90 mmHg o ipertensione trattata)	1	1	2,01 (1,70-2,36)
A	Age: età ≥75 anni	2	2	3,71 (3,36-4,09)
D	Diabetes mellitus: diabete mellito	1	3	5,92 (5,53-6,34)
S₂	Prior Stroke or TIA: precedente ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)/tromboembolismo	2	4	9,27 (8,71-9,86)
V	Vascular disease: malattia cardiovascolare (precedente IMA o malattia arteriosa periferica o placca aortica)	1	5	15,26 (14,35-16,24)
A	Age: età 65-74 anni	1	6	19,74 (18,21-21,41)
Sc	Sex: sesso femminile	1	7	21,50 (18,75-24,64)
			8	22,38 (16,29-30,76)
			9	23,64 (10,62-52,61)

Tabella 2. Fattori di rischio emorragico

Modificabili	Potenzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori legati a biomarkers
Ipertensione arteriosa non controllata	Anemia	Età >65 anni	Cirrosi epatica	Elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR <60% o INR labile per pazienti in AVK	Insufficienza renale	Anamnesi di sanguinamenti maggiori	Tumori maligni	Growth differentiation factors 15 elevato
Uso di antiaggreganti o FANS	Insufficienza epatica	Pregresso stroke	Fattori genetici	Ridotta VFG
Alcolismo	Piastirinopenia o piastrinopatia	Dialisi o trapianto renale	-	-

Q3

Cosa fare per la prosecuzione di una terapia già in atto? [1,2]

Per il paziente già in trattamento con un anticoagulante orale si deve compilare la Sezione 2 ("Follow-up") della scheda (v. **Allegato I**) dove viene richiesto di riportare alcune informazioni riferite dal paziente/caregiver e la comparsa di eventuali eventi avversi. Anche in questo caso il medico deve registrare, in caso di terapia con DOAC, i valori di creatinina e la VFG (calcolata con la formula di Cockcroft-Gault).

Per il paziente in terapia con AVK la scheda di follow-up deve essere compilata alla prima visita di controllo utile mentre per la persona in trattamento con DOAC il follow-up può essere effettuato alla scadenza del PT.



La scheda cartacea di "Follow-up", valida per 6-12 mesi dalla data di redazione, deve essere conservata dal medico nella cartella ambulatoriale e una copia deve essere consegnata al paziente.

Q4

Quale anticoagulante scegliere? [1]

Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia e un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei DOAC, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti ed attento follow-up. In particolare, i DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci degli AVK nel ridurre il rischio cardioembolico nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica. È tuttavia necessario rilevare che per alcuni DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto agli AVK. In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, i DOAC possono essere considerati globalmente sovrapponibili per quanto riguarda il profilo rischio/beneficio.

La Nota 97 identifica i pazienti che possono beneficiare di una terapia con DOAC piuttosto che con un AVK, come di seguito riportato.

I **DOAC** sono generalmente preferibili:

- ▶ per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (TTR <70% o percentuale dei controlli in range <60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR;
- ▶ per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla (es. ipertensione non controllata).

Gli **AVK** sono generalmente preferibili:

- ▶ per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min);
- ▶ per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i DOAC (v. **Q7, Tabella 5**).



Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare (es. soggetti con portatori di valvulopatia su base reumatica).

Q5 **Quale dosaggio utilizzare per i DOAC? [4]**

Poiché l'effetto clinico dei DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione, la modalità di assunzione di questi farmaci non necessita di continui aggiustamenti posologici e di controlli regolari dei parametri coagulativi (INR). Le dosi e le modalità di somministrazione sono presentate in dettaglio nella **Tabella 3** e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto a: età, peso, farmaci associati e funzionalità renale.

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari DOAC (v. **Q7, Tabella 4**) per tutti si rendono necessari periodici controlli (almeno semestrali) della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso. La somministrazione di una dose fissa, infatti, favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di comorbidità (es. febbre, scompenso cardiaco, ecc.).

Tabella 3. Dosaggi dei DOAC da utilizzare nella FANV

	DABIGATRAN	APIXABAN	EDOxabAN	RIVAROXABAN
Dose standard	150 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.	20 mg o.d.
Riduzione del dosaggio	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Età ≥ 80 anni o se in associazione a verapamil: 110 mg b.i.d. ▶ Età 75-80 anni o insufficienza renale moderata (VGF* 30-50 mL/min) o aumentato rischio di sanguinamento: 150 mg b.i.d o 110 mg b.i.d in base alla valutazione rischio tromboembolico e rischio di sanguinamento ▶ Controindicato se VGF* < 30ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ In presenza di <u>almeno 2</u> delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> – età ≥ 80 anni – peso ≤ 60 Kg – creatinina ≥ 1,5mg/dL ▶ 2,5 mg b.i.d. ▶ VGF 15 – 29 mL/min: 2,5 mg b.i.d. ▶ Non raccomandato se VGF* < 15 ml/min o in dialisi 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ In presenza di <u>uno o più</u> dei seguenti fattori clinici: <ul style="list-style-type: none"> – insufficienza renale moderata o grave (VGF* 15-50ml/min) – peso ≤ 60 kg – associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) ▶ 30 mg o.d. ▶ Non raccomandato se VGF* < 15 mL/min o in dialisi 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Insufficienza renale moderata (VGF* 30-49 mL/min) o insufficienza renale grave (VGF* 15-29 mL/min): 15 mg o.d. ▶ Usare con cautela se VGF* 15-29 mL/min ▶ Non raccomandato se VGF* < 15 mL/min

Legenda: *VGF calcolata con la formula di Cockcroft-Gault; o.d. (1 volta al giorno); b.i.d. (2 volte al giorno)

Q6 **Come effettuare una variazione di terapia? [4]**

▶ **Passaggio da AVK a un DOAC:**

- Sospendere l'AVK, SENZA sostituirlo con eparina.
- Dopo 2-3 giorni di sospensione fare il 1° controllo di INR:
 - se INR >2,5 continuare i controlli di INR dopo 1-3 giorni;
 - se INR è tra 2,0-2,5 iniziare il DOAC dopo 24 ore;
 - se INR è <2 iniziare il DOAC subito (per apixaban e dabigatran la scheda tecnica raccomanda di passare al DOAC quando INR <2,0).

▶ **Passaggio da DOAC ad AVK:**

- Somministrare il DOAC + AVK in associazione, utilizzando il DOAC alle dosi indicate per le caratteristiche cliniche del paziente (metà dose per edoxaban) e AVK alle dosi che si usano abitualmente quando si inizia un trattamento.
- Controllare INR dopo 3 giorni di associazione (prima dell'assunzione del DOAC di quella giornata):
 - Se INR ≥2:
 - sospendere il DOAC e proseguire con AVK;
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni per aggiustare il dosaggio dell'AVK.
 - Se INR <2:
 - proseguire con AVK + DOAC (alle stesse dosi con cui si è iniziato);
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni.

Q7 Quali sono le principali caratteristiche degli anticoagulanti orali? [4]

Per decenni gli AVK hanno rappresentato la terapia di elezione per la prevenzione di eventi cardioembolici associati alla FANV. Questi farmaci, benché di comprovata efficacia, presentano una finestra terapeutica piuttosto ristretta tra benefici (azione anticoagulante) e rischi (eventi emorragici) rendendo così obbligatoria una costante e frequente attività di monitoraggio per verificare il mantenimento dei valori di INR entro l'intervallo terapeutico raccomandato (2,0 - 3,0).

La ricerca farmacologica si è proposta pertanto di ovviare agli inconvenienti degli AVK, sviluppando i DOAC le cui caratteristiche farmacologiche sono riportate nella **Tabella 4**. In generale si può affermare che tutti i DOAC hanno in comune la caratteristica di avere una rapida comparsa e scomparsa dell'effetto anticoagulante. Inoltre, questi farmaci presentano un effetto dose-risposta prevedibile e, pertanto, non necessitano di monitoraggio dell'anticoagulazione. In particolare il loro effetto anticoagulante, entro certi limiti, risulta essere proporzionale alla loro concentrazione plasmatica.

Nella **Tabella 5** sono schematizzate le principali interazioni dei DOAC. Ulteriori informazioni sono disponibili al sito www.drugs.com/drug_interactions.html

Tabella 4. Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e DOAC

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	AVK (Coumadin®, Sintrom®)
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto e reversibile della trombina (fattore II)	Inibitore selettivo diretto del fattore Xa	Inibitore selettivo diretto del fattore Xa	Inibitore selettivo diretto del fattore Xa	Riduzione sintesi Fattori coagul. vit. K dipendenti
Posologia standard	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.	1 dose o.d. (INR dipendente)
Riduzione della posologia	v. Tabella 3	v. Tabella 3	v. Tabella 3	v. Tabella 3	-
Biodisponibilità	3-7% (sensibile al pH)	66% (a digiuno) 100% (coi pasti)	50%	~ 62%	>95%
Effetto sull'assorbimento da parte del cibo	Assente	Presente (assumere coi pasti)	Assente	Assente	Forte
Tempo di comparsa dell'effetto	~ 2 h	2-4 h	1-4 h	1-2 h	~ 72 h (warfarin)
Emivita (t_{1/2})	12-17 h	5-9 h nel giovane 11-13 nell'anziano	8-15 h	10-14 h	8-11 h (acenocum.) 20-60 h (warfarin)
Tempo di scomparsa dell'effetto	Breve (24 h)	Breve (24 h)	Breve (24 h)	Breve (24h)	Lungo (4-5 giorni)
Metabolismo	No CYP P-glicoproteina	Parziale (CYP3A4 e CYP2J2) P-glicoproteina	Parziale (CYP3A4 e CYP2J2) P-glicoproteina	Parziale (CYP3A4/5 <10%) P-glicoproteina	CYP2C9
Eliminazione renale	80-85%	33%	27%	35%	60-90% (inattivo)
Necessità di "terapia ponte" con eparine	Non necessaria	Non necessaria	Non necessaria	Non necessaria	Necessaria (v. Q9, Figura 1 e 2)
Dializzabilità	Si	Parziale	No	No	-
Monitoraggio	Funzionalità renale	Funzionalità renale	Funzionalità renale	Funzionalità renale	INR
Specifico antidoto	Si (idarucizumab)	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile	Disponibili

Tabella 5. Principali interazioni farmacologiche

	Dabigatran	Rivaroxaban Apixaban	Endoxaban	AVK
Inibitori della glicoproteina-P: amiodarone, fenotiazine (es. promazina, clorpromazina, ecc.) antifungini azolici (es. fluconazolo, itraconazolo, ecc.), tioxanteni (es. zuclopentixolo), verapamile, antimalarici e ciclosporina, inibitori della proteasi (es. ritonavir)	SI	SI	SI	Forti interazioni sia con numerose classi di farmaci sia con preparati erboristici ed alimenti: controllare sempre nella scheda tecnica o al seguente link: www.drugs.com/drug_interactions.html
Induttori della glicoproteina-P: desametasone, rifampicina, fenitoina, erba di S. Giovanni (iperico)	SI	SI	SI	
Inibitori del citocromo CYP3A4: fenotiazine (es. promazina, clorpromazina, ecc.), antifungini azolici (es. fluconazolo, itraconazolo, ecc.), verapamile, eritromicina, telitromicina, nefazodone, antimalarici, ciclosporina, tioxanteni (es. zuclopentixolo), inibitori della proteasi (es. ritonavir)	NO	SI	NO	
Induttori del citocromo CYP3A4: carbamazepina, efavirenz, nevirapina, fenitoina, rifabutina, rifampicina, fenobarbital, erba di S. Giovanni (iperico), eucaliptolo	NO	SI	NO	
Eparinoidi: eparine (frazionate e non), fondaparinux	SI	SI	SI	
FANS: aspirina, naprossene, diclofenac, ecc.	SI	SI	SI	
Antiaggreganti piastrinici: ASA 100 mg/die, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina	SI	SI	SI	
SSRI (es. paroxetina, sertralina, citalopram, fluoxetina), SNRI (es. venlafaxina, duloxetina)	SI	SI	SI	

Q8

Cosa fare in caso di sanguinamento con DOAC? [5]

La gestione delle complicanze emorragiche in corso di DOAC risulta complessa alla luce delle difficoltà di misura delle concentrazioni ematiche del farmaco e dell'assenza di antidoti specifici. Dovranno essere pertanto adottate delle misure che bilancino le condizioni generali del paziente con la severità della complicanza emorragica in atto.

Sanguinamento lieve

Si tratta di un sanguinamento che non richiede una valutazione in ambiente protetto e non causa rischio per la vita del paziente (es. emorragia congiuntivale, rettorragia in paziente con emorroidi, gengivorragia da spazzolamento, epistassi che si auto risolve con la compressione dell'ala nasale).

È necessario considerare che in questi pazienti la sospensione prolungata del farmaco può esporre a rischio di complicanze cardioemboliche. In questi casi, si consiglia pertanto solo il ritardo di 12 ore della somministrazione (o il salto della dose delle 12 ore seguenti per i farmaci somministrati b.i.d.).

Sanguinamento moderato

Si tratta di un sanguinamento che non può essere controllato da semplici manovre a domicilio o ambulatoriali, e che richiede pertanto un intervento medico. In questi casi, oltre alla sospensione della terapia con

- DOAC, si dovranno attuare le seguenti misure:
- – accertarsi sull'ora di assunzione dell'ultima compressa;
- – inviare il paziente in un reparto di Medicina di urgenza;
- – valutare i livelli di attività anticoagulante dei DOAC con test specifici, creatinina, funzione epatica ed emocromo;
- – attuare misure di contenimento aspecifiche (compressione meccanica, chirurgia/emostasi locale, reintegrazione dei liquidi ed eventuale trasfusione di emazie);
- – assunzione orale di carbone attivato (se assunzione di DOAC avvenuta entro le 2 ore precedenti).

Sanguinamento maggiore (rischio di vita e/o compromissione emodinamica)

Si tratta di un sanguinamento potenzialmente pericoloso che richiede una immediata valutazione in ambiente ospedaliero.

Q9

Cosa fare nei pazienti da sottoporre a interventi/indagini diagnostiche? [6]

Nei pazienti in TAO, la gestione perioperatoria dipende dal tipo di farmaco utilizzato (AVK o DOAC), dal rischio cardioembolico individuale di ciascun individuo e dal rischio di sanguinamento correlato all'intervento chirurgico.

► **PAZIENTE IN TERAPIA CON AVK (WARFARIN O ACENOCUMAROLO)**

In occasione di interventi chirurgici o di manovre invasive, l'interruzione della terapia con AVK può aumentare il rischio cardioembolico mentre la sua prosecuzione può aumentare quello emorragico. A seconda del rischio di sanguinamento della procedura, le opzioni terapeutiche possono contemplare la continuazione della terapia anticoagulante orale o la sua temporanea sospensione, come di seguito riportato:

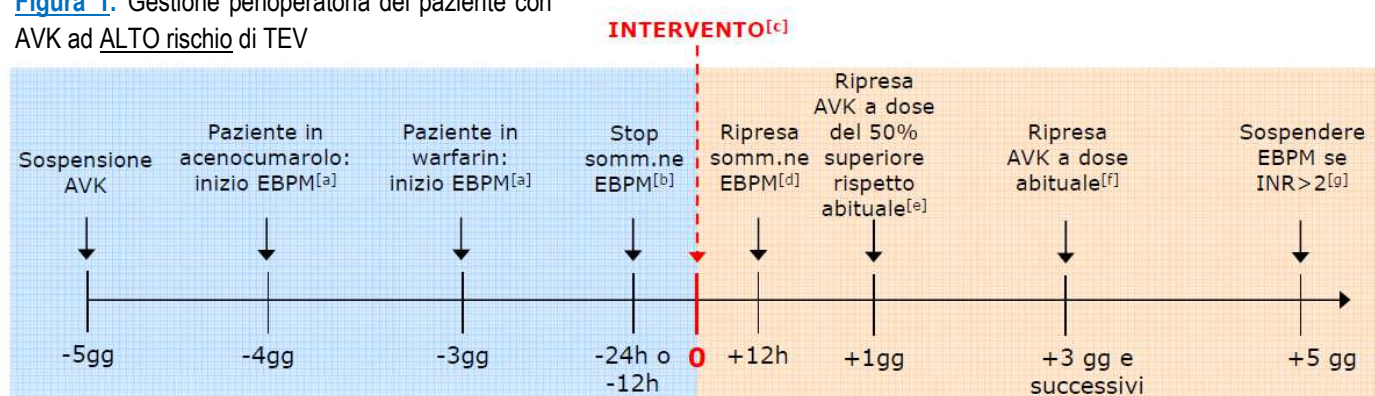
1. **Continuazione della terapia con AVK** (previa valutazione dell'INR determinato il giorno precedente e/o il giorno della manovra): questo approccio è valido nei soggetti da sottoporre interventi a basso rischio emorragico (Tabella 6).
2. **Sospensione temporanea dell'AVK** ed eventuale sostituzione con EBPM a dosi terapeutiche ("bridging therapy" o "terapia ponte"), quando l'INR è inferiore all'intervallo terapeutico. In questo caso, l'approccio è diversificato a seconda del rischio cardioembolico del paziente come di seguito specificato:
 - a) **Pazienti ad alto rischio di cardioembolismo:** soggetti con protesi meccanica mitralica, protesi meccanica aortica recente o associata a fibrillazione atriale, protesi valvolare con pregresso cardioembolismo, fibrillazione atriale e pregresso cardioembolismo (o non spiegato), tromboembolismo venoso recente (<3 mesi). Per la gestione perioperatoria di questi pazienti si deve fare riferimento a quanto riportato nello schema della Figura 1.
 - b) **Pazienti a basso-moderato rischio di cardioembolismo:** per tutti i pazienti non riportati nel precedente punto a), applicare quanto previsto dalla Figura 2.

Rischio di sanguinamento ALTO	Rischio di sanguinamento BASSO
<ul style="list-style-type: none"> - Anestesia lombare, epidurale - Puntura lobare, neurochirurgia - Legatura varici esofagee - Polipectomia endoscopica - Sfinterotomia e dilatazione stenosi - Chirurgia toracica, addominale - Chirurgia ortopedica maggiore - Biopsie epatiche, renali - Resezione prostatica trans-uretrale - Litotrissia extracorporea con ultrasuoni 	<ul style="list-style-type: none"> - Estrazione dentaria (fino a 3 denti)* - Chirurgia parodontale* - Impianti odontoiatrici* - Interventi per cataratta o glaucoma* - Chirurgia cutanea minore* - Endoscopie senza biopsia o resezione* - Endoscopie con biopsia - Biopsie prostatiche o vescicali - Ablazione con radiofreq., angiografie - Impianto di pacemaker

Tabella 6. Classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio di emorragia

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

Figura 1. Gestione perioperatoria del paziente con AVK ad **ALTO** rischio di TEV



[a] Se il paziente è in range terapeutico al momento della sospensione. Auspicabile un controllo dell'INR a 24-48h dalla sospensione dell'AVK. **Dosi EBPM per la terapia ponte:**

[b] Qualora l'approccio anestesiológico avvenga mediante puntura lombare o blocco neurassiale, l'ultima somministrazione di EBPM deve avvenire 24 ore prima dell'intervento.

[c] Intervento con INR < 1,5

[d] Riprendere EBPM alle stesse dosi precedenti l'intervento (se emostasi sicura)

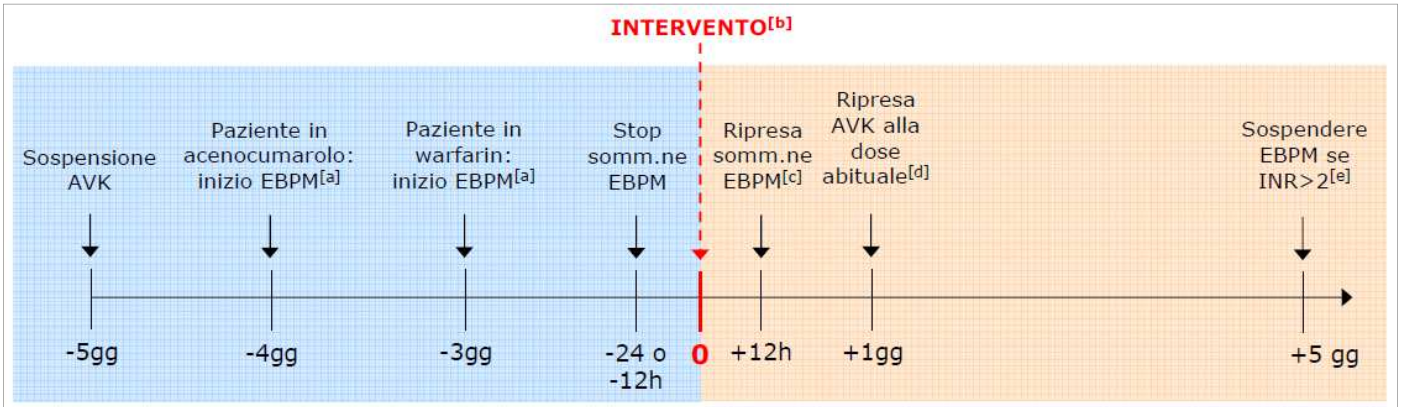
[e] Se emostasi sicura e se il paziente è in grado di assumere farmaci per via orale. Per interventi con elevato rischio emorragico nel post-chirurgico, la ripresa dell'AVK viene effettuata sulla base del giudizio clinico dello specialista che ha in cura il paziente (possibilmente entro le 48-72 ore)

[f] Se emostasi sicura

[g] Oppure a 2,5 per i pazienti che devono avere un INR a target 3

Peso	Enoxaparina	Nadroparina
<50 Kg	2.000 UI x 2/die	2.850 UI x 2/die
50-69 Kg	4.000 UI x 2/die	3.800 UI x 2/die
70-89 Kg	6.000 UI x 2/die	5.700 UI x 2/die
90-110 Kg	8.000 UI x 2/die	7.600 UI x 2/die
>110 Kg	10.000 UI x 2/die	9.500 UI x 2/die

Figura 2. Gestione perioperatoria del paziente con AVK a BASSO-MODERATO rischio di TEV



[a] Se il paziente è in range terapeutico al momento della sospensione. Auspicabile un controllo dell'INR a 24-48h dalla sospensione dell'AVK. Dosi EBPM per la terapia ponte:

[b] Intervento con INR<1,5

[c] Riprendere EBPM alle stesse dosi precedenti l'intervento (se emostasi sicura)

[d] Se emostasi sicura e se il paziente è in grado di assumere farmaci per via orale. Per interventi con elevato rischio emorragico nel post-chirurgico la ripresa dell'AVK viene effettuata sulla base del giudizio clinico dello specialista che ha in cura il paziente(possibilmente entro le 48-72 ore)

[e] Oppure a 2,5 per i pazienti che devono avere un INR a target 3

Peso	Enoxaparina	Nadroparina
<50 Kg	4.000 UI/die	2.850/die
50-70 Kg		3.800 UI/die
>70 Kg		5.700 UI/die

► **PAZIENTE IN TERAPIA CON DOAC (DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN, EDOXABAN)**

La preparazione di un paziente in trattamento con DOAC ad un intervento chirurgico o ad una manovra invasiva in elezione deve considerare l'emivita di questi farmaci correlata alla funzionalità renale e il rischio emorragico correlato all'intervento (**Tabella 7**).

Tabella 7. Gestione perioperatoria del paziente in trattamento con DOAC

Clearance creatinina	sospensione: <u>Dabigatran</u>		sospensione: <u>Apixaban-Edoxaban-Rivaroxaban</u>	
	Basso rischio ^[a]	Alto rischio ^[b]	Basso rischio ^[a]	Alto rischio ^[b]
ClCr ≥80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
ClCr 50-79 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
ClCr 30-49 mL/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
ClCr 15-29 mL/min	Uso non indicato	Uso non indicato	≥ 36 h	≥ 48 h
ClCr <15 mL/min	Uso non approvato in scheda tecnica		Uso non approvato in scheda tecnica	

Nessuna "terapia ponte" con EBPM

Riprendere il DOAC al dosaggio utilizzato dal paziente ≥ 24 h dopo per gli interventi a basso rischio di sanguinamento e ≥ 48 h per quelli ad elevato rischio^[c].

[a] Interventi con basso rischio di sanguinamento.

[b] Interventi ad elevato rischio di sanguinamento (compresi blocchi perimidollari).

[c] La ripresa del DOAC deve essere effettuata se il paziente è in grado di assumere farmaci per via orale altrimenti prevedere l'uso di una EBPM. Per interventi con elevato rischio emorragico nel post-chirurgico, la ripresa del DOAC deve avvenire sulla base del giudizio clinico dello specialista che ha in cura il

Q10 Cosa fare in caso di ...? [41]

Domanda	DOAC	AVK
1. 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 (dabigatran, apixaban) e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore (rivaroxaban, edoxaban); dopo tali orari la dose va saltata.	La dose può essere assunta il giorno stesso o il giorno successivo non appena il paziente si ricorda. Il paziente deve comunque informare il medico in modo da valutare un anticipo del controllo INR.
2. Vi è incertezza sull'assunzione di una dose?	<ul style="list-style-type: none"> – Farmaci che si assumono ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva. – Farmaci che si assumono ogni 24 ore: assumere una dose aggiuntiva. 	Si può eventualmente assumere metà della dose stabilita e, nel caso, anticipare i controlli INR.
3. È stata assunta una dose doppia?	<ul style="list-style-type: none"> – Farmaci che si assumono ogni 12 ore: saltare la dose successiva. – Farmaci che si assumono ogni 24 ore: continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia. 	Valutare l'eventuale controllo dell'INR rispetto a quanto programmato.
4. 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.	È consigliabile un controllo d'urgenza dell'INR.

Q11 Quali sono i compiti degli specialisti?

La Nota 97 non abroga l'obbligo di compilazione dei PT informatizzati attualmente disponibili sulla piattaforma AIFA da parte dei medici specialisti autorizzati (Comunicato AIFA del 26.06.2020). Pertanto, i Centri autorizzati devono continuare ad arruolare e/o a seguire i pazienti secondo le modalità in essere che prevedono la compilazione del PT e la presa in carico del paziente.

Riferimenti bibliografici e normativi

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 653 del 12.06.2020: "Adozione della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)". GU n. 152 del 17.06.2020.
2. Regione del Veneto. Circolare n. 244257 del 22.06.2020: "Istituzione Nota AIFA 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) e degli antagonisti della vitamina K (AVK) nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Indicazioni operative".
3. Comunicato AIFA del 26.06.2020. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/-/nota-97-restano-per-ora-i-piani-terapeutici-saranno-presto-informatizzate-le-nuove-schede-di-prescrizione
4. Allegato 2 alla Determina AIFA n. 653 del 12.06.2020: "Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e DOAC nei pazienti con FANV". GU n. 152 del 17.06.2020.
5. Procedura Azienda Ulss 6: "Gestione dei sanguinamenti e della chirurgia d'urgenza nel paziente in terapia con anticoagulanti orali". Rev. del 04.07.2018
6. Procedura Azienda Ulss 6: "Profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso". Rev. 20.05.2019

*** Componenti del Team NAO dell'Azienda Ulss 6 Euganea:**

Valentina Accurso; Francesca Bano; Roberto Bellu; Chiara Calore; Stefania Colonna; Lucia Ferrari; Umberto Gallo; Domenico Marchese; Giampaolo Paschetto; Samuela Pinato; Daniele Polito; Marina Procidano; Giuseppe Ronsisvalle; Giovanni Santostasi; Filippo Sconza; Luigi Scarano; Pietro Turrini; Taki Zahalka.