

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - Numero Speciale Settembre 2025

NOTA AIFA 97: APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

La terapia anticoagulante nella Fibrillazione atriale non valvolare FANV deve essere personalizzata considerando innanzitutto il rischio trombo-embolico ed emorragico individuale, ma anche le caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto in particolare della presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. le terapie farmacologiche concomitanti, la storia clinica, le patologie concomitanti e la compliance al trattamento).

NOTA AIFA 97

I farmaci inclusi nella nota AIFA:

AVK:

- Warfarin
- Acenocumarolo

NAO/DOAC:

- Dabigatran
- Apixaban
- Edoxaban
- Rivaroxaban

La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla FANV e al rispetto del percorso decisionale illustrato ai punti A, B, C, D.

La prescrizione dovrà essere accompagnata dalla compilazione della scheda di valutazione prescrizione e follow-up di cui all'allegato 1 da parte dello specialista o del Medico di Medicina Generale.

Una copia della scheda dovrà essere conservata dal prescrittore e una consegnata al paziente, in previsione del successivo aggiornamento periodico in occasione del follow-up.

Il regime di fornitura delle altre indicazioni di AVK e NAO/NOAC rimane invariato.

PERCORSO DECISIONALE

A. LA DIAGNOSI di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente.

B. LA DECISIONE di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire, quindi, dopo una accurata valutazione del **rischio trombo-embolico** e del **rischio emorragico** del singolo paziente

• RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ è il **CHA₂DS₂-VASC**^{2,3}. Le tab. 1 e 2 sottostanti illustrano come calcolare lo score e qual è il rischio embolico associato.

Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA₂ DS₂ -VASC:

Scompenso cardiaco congestizio: Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione.	+ 1
Iipertensione arteriosa: PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+ 1
Età ≥75 anni	+ 2
Età 65-74 anni	+ 1
Diabete mellito: Glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici	+ 1
Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+ 2
Vasculopatia: Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica	+ 1
Sesso femminile	+ 1
Nessuno dei precedenti	0
TOTALE	
≤ 4 = rischio trombo embolico BASSO o MODERATO	
≥ 4 = rischio trombo embolico ALTO	

Tab. 2 Rischio cardio-embolico⁴ per punteggio totale CHA₂ DS₂-VASC

<u>Punteggio totale CHA₂ DS₂ -VASC</u>	Eventi cardioembolici × 100 paz/anno (IC)
0	0.78 (0.58-104)
1	2.01 (1.70-2.36)
2	3.71 (3.36-4.09)
3	5.92 (5.53-6.34)
4	9.27 (8.71-9.86)
5	15.26 (14.35-16.24)
6	19.74 (18.21-21.41)
7	21.50 (18.75-24.64)
8	22.38 (16.29-30.76)
9	23.64 (10.62-52.61)
TOTALE	
≤ 4 = rischio trombo embolico BASSO o MODERATO	
≥ 4 = rischio trombo embolico ALTO	

• RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire 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^{5,6,7,8,9}. La Tab. sottostante, elenca 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.

Tabella 3 - Fattori di rischio emorragico

Modificabili	Potenzialmente Modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
Iipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	Cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR <60% o INR instabile per paz. in AVK	insuff. renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	Growth differentiation Factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insuff. epatica	pregresso stroke	fattori genetici	Ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI) + 1
alcolismo	Piastrinopenia Piastrinopatia °°	dialisi/trapianto renale		

°°Difetto di funzionalità piastrinica

C. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOVRA' ESSERE INIZIATA

- In tutti i pazienti con punteggio CHA₂ DS₂-VASC: ≥ 2 (se maschi) e ≥ 3 (se femmine).
- La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.

D. LA SCELTA DELL'ANTICOAGULANTE DA UTILIZZARE

Gli anticoagulanti orali inibitori della vit. K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV¹⁰. Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei NAO/DOAC, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti ed attento follow-up^{11,12,13,14}. In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di ictus/embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica. Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro - intestinale rispetto agli AVK¹⁵.

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, i quattro DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) possono essere considerati globalmente sovrappponibili^{16,17}.

I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti:

I **NAO/DOAC** sono generalmente preferibili:

- per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR¹⁸;
- per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.

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 NAO/DOAC

Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache Meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare.

I NAO/NOAC non si sono dimostrati né efficaci né sicuri in tali pazienti.

La diagnosi di **fibrillazione atriale valvolare** comprende i portatori di valvulopatia su base reumatica, sostanzialmente la stenosi mitralica moderata o grave. Non sembra esserci correlazione fra la scelta dell'anticoagulante e il rischio trombo embolico nella insufficienza mitralica e nella valvulopatia aortica.

MODALITA' DI PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA

REMINDER

Si ricorda che, con la pubblicazione della **Nota 97** (GU n.152 del 17-6-2020 Det. n.1034 del 14 ottobre 2020), la prescrizione dei NAO nella FANV, prima riservata ai soli specialisti è consentita anche ai **Medici di Medicina Generale (MMG)**.

Pertanto, la prescrizione dovrà avvenire secondo le seguenti modalità:

1. redazione, per i pazienti **naive**, della **scheda** di valutazione, prescrizione e follow-up (tramite il Sistema TS). (Allegato 1)
2. inserimento, tramite l'accesso al portale **WEBCARE**, del **piano terapeutico online** sul sistema regionale, secondo la diagnosi 119 "Prevenzione ictus/embolia sistemica in pazienti con FANV", previa abilitazione da richiedere all'indirizzo di posta elettronica webcare@regione.lazio.it

La nuova piattaforma risulta già essere utilizzata dai **MMG e specialisti** e consente di compilare la scheda di prescrizione, secondo le indicazioni fornite da AIFA. L'applicazione messa a disposizione del Sistema TS, registra le schede nel Sistema di Accoglienza Centrale e può essere utilizzata unicamente dalle categorie dei medici abilitati della Regione Lazio.

In alternativa a tale modalità di compilazione delle schede cartacee, i medici (MMG) possono utilizzare la modalità **web services** che consente direttamente dal proprio gestionale di interagire con il Sistema TS: per poter usufruire di tale modalità va contattata la società che fornisce il programma gestionale di cartella clinica per il relativo adeguamento.

In assenza dell'inserimento del PT online nel sistema Webcare, all'assistito non potrà essere erogato il farmaco.

UTENZA O RICHIESTA DI CREDENZIALI WEBCARE per l'inserimento del Piano Online dei NAO-FANV

Per la **richiesta ex novo** di credenziali, i MMG devono scrivere alla casella webcare@regione.lazio.it indicando: nome, cognome, ASL di afferenza del proprio studio, mail, recapito telefonico, codice regionale e codice fiscale.

Invece, per la **riattivazione dell'utenza scaduta** devono contattare la medesima casella precisando nome, cognome e ASL di afferenza dello studio.

Nella Regione Lazio i NAO/DOAC (e non AVK) sono dispensati secondo le modalità DPC e nel regime convenzionale, esclusivamente in caso di assenza del farmaco nel canale DPC, con notifica mancante.

Per le schede prescrittive redatte fuori regione, con sistema TS per i pazienti residenti in Regione Lazio, le ASL dovranno inserire nella piattaforma web-care i dati della scheda (copia cartacea).

I MMG devono attenersi ai contenuti della guida alla prescrizione degli AVK e NAO/DOAC nella FANV (Allegato 2), nonché alle raccomandazioni pratiche sulla gestione degli anticoagulanti in occasione di procedure diagnostiche ed interventi chirurgici (Allegato 3). Secondo il concetto di Bridging Therapy "terapia ponte", si ricorda infatti che:

- **Nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali AVK** con valori di INR <3, il medico deve **sospendere** il trattamento entro 5 gg prima dell'intervento chirurgico e tramite prescrizione specialistica sostituire la terapia con **ENF/EBPM** a dosi variabili, in relazione al rischio tromboembolico dei pazienti ed al rischio emorragico indotto dalla tipologia di intervento (Secondo quanto previsto dalla L. 648/96 uso consolidato Allegato 8).
- Nei pazienti in terapia con **DOAC/NAO**, generalmente non è necessaria la sospensione del trattamento, ovvero secondo indicazioni riportate del RCP del farmaco in uso.

In caso di interventi di cataratta in anestesia topica, procedure odontoiatriche semplici, procedure endoscopiche senza biopsie, non è indicata di norma, la sospensione della terapia anticoagulante orale sia con AVK che con i DOAC.

In **CONCLUSIONE**, la **prescrizione** di una terapia anticoagulante nella FANV, oltre a dover essere personalizzata secondo quanto spiegato in precedenza, richiede una più accurata valutazione nei soggetti anziani/grandi anziani, a causa dell'alto rischio sia embolico sia emorragico, e maggior rischio di repentine variazioni nella funzionalità renale anche di notevole entità sia per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, scompenso cardiaco, ecc.) sia per gli effetti di trattamenti concomitanti (ACE inibitori, sartani, diuretici, ecc.). In questi soggetti è necessario uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per cogliere tempestivamente variazioni che richiedano una rivalutazione del tipo e/o del dosaggio del farmaco anticoagulante utilizzato.

Per la prescrizione



Si veda **ALLEGATO 1** per:

- Scheda di valutazione prescrizione e follow-up per AVK e NAO/DOAC nella Fibrillazione atriale non valvolare (FANV). La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.



Si veda **ALLEGATO 2** per:

- Caratteristiche farmacologiche di AVK e NAO/DOAC
- Controindicazioni/avvertenze d'uso
- Dosaggi e modalità di somministrazione e follow-up
- Passaggio da AVK a NAO/DOAC
- Passaggio da NAO/DOAC ad AVK
- Avvertenze particolari
- Domande frequenti



Si veda **ALLEGATO 3** per:

- Raccomandazioni pratiche sulla gestione in occasione di procedure diagnostiche/chirurgiche:
 - in pazienti in trattamento con AVK
 - in pazienti in trattamento con NAO/DOAC

Allegato 1. alla Nota AIFA 97

Scheda di valutazione prescrizione e follow-up della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con FAVN.

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia anticoagulante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimun data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista in: _____

U.O. _____ Az. Sanitaria _____ libero professionista

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: M F

Data di nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale _____

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

A diagnosi clinica e elettrocardiografica di FANV

B e C risultato del bilancio fra rischio trombo-embolico e rischio emorragico: favorevole per:

Punteggio CHA2DS2-VASc _____

Rischio emorragico _____ Indicare eventuali fattori di rischio presenti

Creatininina (mg/dL) _____ VFG(mL/min) _____ Hb (g/dL) _____

D proposta di strategia terapeutica

AVK: Warfarin acenocumarolo target di INR: _____

Dabigatran 150 mg x 2/die 110 mg x 2/die _____ Motivare la riduzione della dose

Apixaban 5 mg x 2/die 2,5 mg x 2/die _____
Fonte: Rapporto Osmed 2023

Edoxaban 60 mg x 2/die 30 mg /die _____ Motivare la riduzione della dose

Rivaroxaban 20 mg/die 15 mg/die _____ Motivare la riduzione della dose

Data prevista per il Follow up: _____

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

Sezione 2: scheda di follow-up

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista in: _____

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: M F

Data di nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale _____

Da compilare a cura del paziente

Rispetto al precedente controllo:

L'assunzione del farmaco è stata: regolare irregolare _____
motivare le ragioni dell'uso irregolare

Sono comparse manifestazioni emorragiche? NO SI _____
se si indicare quali

È stato/a ricoverato/a in ospedale? NO SI _____
se si indicare quali

Sono state modificate le altre terapie in corso? NO SI _____
se si indicare quali

A cura del Medico prescrittore

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? NO SI

se si indicare quali

Solo per NAO: Creatinina (mg/dL) _____ VFG (mL/min) _____ Altro _____

Terapia confermata NO SI _____
Indicare le modifiche

Data prevista per il Follow up: _____

È opportuno eseguire il follow-up ogni 6-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche del paziente

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

Allegato 2. - Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella FANV.

Inibitori della Vit K (AVK)

- Warfarin (Coumadin®) cp da 5 mg
- Acenocumarolo (Sintrom®) cp da 1 e da 4 mg

Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC)

- Dabigatran (Pradaxa®) cp da 110 mg e 150 mg
- Apixaban (Eliquis®) cp da 2,5 mg e 5 mg
- Edoxaban (Lixiana®) cp da 30 mg e 60 mg
- Rivaroxaban (Xarelto®) cp da 20 mg e 15 mg

Tabella 3 - Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO^{1, 2, 3}

	AVK fatt vit. K dip: (VII, IX, X, II)	Dabigatran fatt. IIa (trombina)	Rivaroxaban fatt. Xa	Apixaban fatt. Xa	Edoxaban fatt. Xa
Target					
Pro farmaco	No	Sì	No	No	No
Biodisponibilità	Elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	--	sì	Parziale	No	No
Metabolizzazione da citrocromo CYP3A4	Sì	No	Sì (32%) Presente (assumere col pasto)	Sì (15%)	<10%
Effetto del cibo sull'efficacia	Forte	Assente		Assente	Assente
Emivita Plasmatica T1/2	8-11 h (aceno-cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) con le proteine plasmatiche	98	35	85	90	55
Tmax (h) per raggiungere il picco di concentrazione	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio scomparsa di effetto (con normale funzione renale)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

¹ Schede tecniche reperibili sul sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

² Heidbuchel H et Al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. 3

Di Minno A et Al: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.

Principali controindicazioni/avvertenze al trattamento anticoagulante con AVK o NAO/DOAC

Di seguito vengono elencate le principali condizioni che, **dal punto di vista clinico**:

- sconsigliano fortemente l'inizio di una terapia anticoagulante con AVK o NAO/DOAC:
 - una emorragia maggiore in atto
 - una diatesi emorragica congenita nota
 - la gravidanza
 - una ipersensibilità documentata al farmaco
- impongono una particolare attenzione nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento:
 - ulcera gastrointestinale in corso o recente
 - presenza di neoplasie ad elevato rischio di sanguinamento
 - recente lesione cerebrale o spinale
 - intervento chirurgico maggiore recente, specie se a livello cerebrale, spinale od oftalmico o trauma recente.
 - recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale
 - varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori o intracerebrali
 - piastrinopenia/piastrinopatia
 - ipertensione arteriosa grave/non controllata
 - altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (es. pericardite, endocardite in atto, ecc)

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci:

<https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

Per la gestione delle terapie anticoagulanti con AVK e NAO/DOAC in corso di procedure chirurgiche o manovre invasive si rimanda all'allegato 3.

AVK (warfarin e acenocumarolo)

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico la cui appropriata gestione prevede che la posologia venga periodicamente rivalutata in funzione dell'esito della determinazione dell'attività anticoagulante (INR).

Le dosi sono variabili e vengono aggiustate al fine di mantenere l'INR nel range terapeutico che nella FANV è tra 2 e 3. Ai fini di garantire un controllo ottimale della terapia deve essere, quindi, attuata la determinazione periodica dell'attività anticoagulante. L'intervallo fra le determinazioni dell'INR dipende dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie che vengono associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia.

È importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario, eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico si raggiunge dopo un numero variabile di giorni (mediamente 5) e, a seguito dell'interruzione del trattamento, scompare mediamente in 3-5 giorni.

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP

Dosaggi

Le dosi sono personalizzate in rapporto al valore di INR, che nella FANV deve essere mantenuto in un range fra 2 e 3.

Modalità di somministrazione:

Sia per warfarin che per acenocumarolo è prevista la monosomministrazione quotidiana, preferibilmente lontano dai pasti.

Follow-up

(da registrare in cartella informatizzata e su scheda di prescrizione)

Essendo warfarin e acenocumarolo farmaci a basso indice terapeutico ai fini del mantenimento dell'attività farmacologica nel range in cui è presente il rapporto ottimale fra efficacia anticoagulante e rischio di sanguinamento la dose del farmaco deve essere ridefinita periodicamente sulla base della determinazione dell'INR.

L'intervallo fra le determinazioni di INR dipenderà dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, della funzione epatica e renale, dalle terapie associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia anticoagulante.

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

AVVERTENZE PARTICOLARI

Dieta

Considerato il meccanismo d'azione e la elevata presenza della vit K in molti alimenti, per un miglior controllo è opportuna una dieta regolare in modo che la dose del farmaco possa essere adattata alle abitudini alimentari.

Interazioni farmacologiche

Gli AVK interagiscono con numerose classi di farmaci e anche con preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori

che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione di tutte le possibili interazioni farmacologiche di significato clinico e il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

DOMANDE FREQUENTI

...è stata dimenticata una dose?

In caso di dimenticanza, la dose può essere assunta il giorno stesso appena il paziente si ricorda o eventualmente il giorno successivo. Va comunque ricordato al paziente che deve informare il medico del fatto che ha saltato una o più somministrazioni in modo che poter valutare se anticipare il controllo dell'INR.

...vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Nel caso di incertezza nella assunzione della dose può eventualmente essere assunta la metà della dose stabilita e se del caso anticipato il controllo di INR.

...si sospetta un sovradosaggio?

È consigliabile un controllo d'urgenza dell'INR. Nel caso di INR francamente alterato si dovrà agire di conseguenza anche in rapporto alla presenza o al sospetto di complicanze emorragiche.

L'antidoto è rappresentato dalla vitamina K.

NAO/DOAC

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico che richiedono la somministrazione di dosi giornaliere costanti e non necessitano di controlli periodici dell'attività anticoagulante.

È importante ricordare che INR e PTT non vanno utilizzati per la gestione della terapia e delle complicanze emorragiche dei NAO/DOAC.

È comunque importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico è presente da poche ore dopo l'assunzione e scompare mediamente in 24 ore anche in rapporto alla funzione renale

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP

Poiché l'effetto clinico dei NAO /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 Tab. 4 e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto:

- all'età,
- al peso,
- ai farmaci associati,
- alla funzione renale.

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

Tab. 4 Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nella FANV

	DABIGATRAN cp da 110 e 150 mg	APIXABAN cp da 2,5 e 5 mg	EDOXABAN cp da 30 e 60 mg	RIVAROXABAN cp da 15 e 20 mg
Posologia standard	150 mg x 2/die	5 mg x 2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
Posologia in popolazioni particolari	<ul style="list-style-type: none"> ▪ età >80 anni oppure, se associato a verapamil: <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">110 mg x 2/die</div> ▪ fra i 75 e gli 80 anni <ul style="list-style-type: none"> - in presenza di insuff. renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) oppure - aumentato rischio di sanguinamento <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-top: 10px;">Decidere caso per caso fra i due dosaggi (300 o 220 mg/die)</div> <p>Controindicato se: VFG* <30 ml/min</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> - Età >80 anni, - Peso <60 kg, - Creatinina >1,5 mg/dl <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-top: 10px;">2,5 mg x 2/die</div> <p>VFG 15-29 ml/min:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-top: 10px;">2,5 mg x 2/die</div>	<p>In caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ insuf. renale moderata o grave (VFG* 15-50 ml/min) ▪ peso <60 Kg ▪ associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-top: 10px;">30 mg/die</div>	<p>In caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ insuf. renale moderata (VFG* 30-49 ml/min) oppure ▪ insuf. renale grave (VFG* 15-29 ml/min) <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-top: 10px;">15 mg/die</div>
Assorbimento Assunzione	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister)	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	NON è influenzata dal cibo né dall'integrità della cpr	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall'integrità della cpr. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO
Antidoto	Sì: idarucizumab	No	No	No
<i>*calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici</i>				

Follow-up

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO 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 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 co-patologie (es. febbre, scompenso cardiaco, disidratazione, ecc.).

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

PASSAGGIO DA AVK A NAO/DOAC

Secondo i suggerimenti della “practical guide” della EHRA 20184 , più conservativi rispetto alle schede tecniche (RCP) di alcuni singoli farmaci.

Per passare da un AVK ad un NAO/DOAC debbono essere seguite le seguenti regole:

- 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 fra 2 e 2,5 iniziare il NAO dopo 24 ore
 - Se INR è <2 iniziare il NAO subito*.

*Per apixaban e dabigatran l’RCP raccomanda di passare al NAO(DOAC) quando INR <2. Il farmaco dovrà essere utilizzato alla dose standard o a dose ridotta in base alle caratteristiche del paziente senza alcuna dose di carico,

PASSAGGIO DA NAO/DOAC AD AVK

Per passare da un NAO/DOAC ad un AVK debbono essere seguite le seguenti regole:

- Somministrare NAO/DOAC + AVK in associazione, utilizzando il NAO/ 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 NAO/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

Dopo la sospensione del NAO/DOAC, prevedere controlli ravvicinati dell’INR (orientativamente, almeno 2-3 volte nelle prime 2 settimane fino a stabilità di INR).

AVVERTENZE PARTICOLARI

Dieta

Non sono segnalate particolari attenzioni rispetto alla dieta. L’assorbimento dei NAO/DOAC è indipendente dal cibo, con l’esclusione di rivaroxaban che deve essere assunto a stomaco pieno. Per dabigatran l’assorbimento di una quantità costante di farmaco è legato all’integrità della compressa.

Interazioni farmacologiche

I NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici. Per la individuazione delle possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link: <https://www.intercheckweb.it>
https://www.drugs.com/drug_interactions.html

DOMANDE FREQUENTI

...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.

...vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Farmaci che si assumono ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva; farmaci che si assumono ogni 24 ore, assumere una dose aggiuntiva.

...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.

...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

Allegato 3. - Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV

Se un paziente in trattamento con un anticoagulante orale deve sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche, la decisione di come gestire il trattamento anticoagulante richiede un accurato bilanciamento fra il rischio emorragico della procedura diagnostica/chirurgica ed il rischio trombotico conseguente alla eventuale sospensione dell'anticoagulante. La definizione del bilancio fra i benefici ed i rischi dovrà, essere fatta caso per caso.

La Tabella 3 riporta una classificazione delle principali procedure diagnostiche/chirurgiche sulla base del rischio emorragico associato. Il rischio trombo embolico è definito dal punteggio CHA2DS2-VASc.

Tabella 1. Classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio emorragico.

Rischio emorragico Basso	Rischio emorragico Alto
<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 vesicali ▪ Studi elettrofisiologici, ablazione con radiofrequenze, angiografie ▪ Impianto di pacemaker 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 ▪ Litotrissia extracorporea con ultrasuoni

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

Pazienti in trattamento con AVK

Gli AVK, a causa della lunga durata d'azione, possono richiedere, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento associato, una modifica temporanea della posologia, la sospensione o il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("bridging"), sfruttando la breve durata d'azione di queste ultime. Questa modalità (anche se non sostenuta da studi randomizzati) è da anni prassi comune e si è dimostrata sicura ed efficace quando applicata in modo appropriato. Le Eparine a Bassa peso molecolare sono autorizzate per tale indicazione secondo la L. 648, di cui dovranno essere seguite le modalità prescrittive.

In particolare, secondo le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP; Chest 2012):

- se il paziente in AVK viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche a rischio di sanguinamento basso o molto basso** la terapia anticoagulante può essere NOTA 97 – Allegato 3 proseguita, avendo cura di verificare che INR sia in range o leggermente sotto range (un valore tra 1,5 e 2 è considerato accettabile nella maggior parte dei casi);

- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento** e presenta un **rischio tromboembolico basso** (CHA2DS2- VASc orientativamente < 4), l'anticoagulante deve essere interrotto 5 giorni prima della procedura. Non è necessario effettuare il bridging, fatta eccezione per gli interventi che richiedono la somministrazione di eparina nel perioperatorio per la profilassi del tromboembolismo venoso;
- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento** e presenta un **rischio trombo embolico elevato** (CHA2DS2- VASc orientativamente > 4), deve essere effettuato il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("bridging"), secondo un protocollo definito a livello locale e nel rispetto di quanto stabilito dalla L. 648/96 per questa indicazione delle eparine a basso peso molecolare.

Se non è stato effettuato il bridging con eparina riprendere l'AVK la mattina del giorno dopo la procedura, salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo. Nel caso sia stato effettuato un bridging seguire i protocolli concordati localmente.

Pazienti in trattamento con NAO/DOAC

Le raccomandazioni della "practical guide" della EHRA 2018 basata sul parere di esperti suggeriscono di valutare:

- le caratteristiche del paziente (funzione renale, età, terapie concomitanti, storia di complicanze emorragiche);
- il NAO in uso;
- il rischio emorragico legato alla procedura/intervento chirurgico (si veda Tab.3)

Nei pazienti in trattamento con NAO/DOAC il bridging con l'eparina non è mai necessario, nel caso si debba passare all'eparina o viceversa si può passare da un farmaco all'altro alla fine del rispettivo effetto.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico basso

Nei pazienti con **normale funzione renale** gli esperti dell'EHRA suggeriscono di programmare la procedura a rischio emorragico basso almeno 24 ore dopo l'assunzione del NAO.

Nei pazienti con **funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata tenendo conto della funzione renale e del farmaco in corso:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG <80 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose
 - se VFG fra 50 e 30 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban ed edoxaban**:
 - per VFG fra 30-80 mL/min: almeno 24 h dopo l'ultima dose
 - per VFG tra 15 e 30 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 24 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nei pazienti sottoposti ad interventi a basso rischio emorragico in cui è possibile una buona emostasi locale (la Tab. 4 ne presenta alcuni esempi), la LG della EHRA 2018 suggerisce di non interrompere il NAO, ma di sfruttare la fase temporale di minima azione del farmaco che corrisponde al momento che precede la somministrazione della dose successiva.

I pazienti dovranno essere tenuti in osservazione finché le perdite ematiche legate alla procedura si sono risolte.

La ripresa del NAO è consigliata 6-8 ore dopo il termine della procedura. In pratica si può programmare l'intervento dopo 18-24 ore dall'ultima assunzione di farmaco. In questo modo in pratica si salterà l'assunzione di una dose per i NAO/DOAC ad assunzione bi giornaliera (dabigatran e apixaban), e nessuna dose per quelli a monosomministrazione.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico basso

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.

Per tale scenario la Linea Guida EHRA riporta i seguenti criteri di sospensione:

Nei pazienti con **normale funzione renale** programmare la procedura a rischio emorragico **alto** almeno 48 ore dopo l'ultima dose di NAO.

Nei pazienti con funzione renale ridotta la procedura dovrebbe essere programmata:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG tra 50-79 mL/min: almeno 72 h dopo l'ultima dose
 - se VFG tra 30-49 mL/min: almeno 96 h dopo l'ultima dose
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban ed edoxaban**:
 - per VFG tra 15-80 ml/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 48 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Riferimenti Bibliografici

1. Kirchhof P. et Al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) European Heart Journal(2016) 37, 2893-2962 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964>.
2. Lip GY et Al. Refining clinical riskstratification for predicting stroke and thromboembolism in atrialfibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heartsurvey on atrial fibrillation.Chest 2010;137:263-72.
3. Larsen TB, Lip GY. Et Al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016;353:i3189 <https://www.bmjjournals.org/content/353/bmj.i3189.long>.
4. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwidecohort study. BMJ 2011;342:d124 <https://www.bmjjournals.org/content/342/bmj.d124.long>.
5. Gage BF et Al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151:713-19.
6. Pisters R et Al A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093100.
7. Fang MC et Al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J Am Coll Cardiol 2011;58:395-401. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711015713?via%3Dhub>.
8. O'Brien EC. Et Al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. Eur Heart J 2015;36:3258-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670965/>.
9. Hijazi Z. et Al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. Lancet 2016; 387:2302-11. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation European Heart Journal 018; 39, 1330-1393 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>.
10. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 009;361:1139-51. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905561>.
11. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. NEEngl J Med 2011;364:806-17. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007432>.
12. Giugliano RP et Al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 2013; n engl j med 69;22: 2093-104. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1310907>.
13. Patel MR. et Al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 011;365:883-91 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1009638>.

14. López-López JA. Et Al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. BMJ. 2017 Nov 28;359: j5058. doi:0.1136/bmj.j5058.
15. Almutairi et Al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses Clinical Therapeutics 2017; 39(7):1456-78.e36. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
16. Lip G et Al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. Int J Cardiol. 2016 Feb 1;204:88-94.
17. Gallagher AM. Et Al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2011;106:968-77.
18. Bai Y. Et Al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. Age Ageing 2018;47:9-17. <https://academic.oup.com/ageing/article/47/1/9/4107850>

Gentile Dottore,

si coglie l'occasione per ricordare l'importanza e l'obbligo della segnalazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego e delle informazioni fornite, al fine di tutelare la salute pubblica

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/>
alla sezione farmacovigilanza è disponibile la
SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSSETTA REAZIONE AVVERSA
per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:
farmacovigilanza@aslfrasinone.it
uocfarmacia@aslfrasinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone
Tel. 0775/8822303

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito
<https://servizioline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/> sia per gli operatori sanitari che per i cittadini.

SITI CONSIGLIATI:<http://www.asl.fr.it/farmacovigilanza> - <http://192.168.0.25/farmacovigilanza>

Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmainforma-news

U.O.C. FARMACIA AZIENDA ASL FROSINONE

via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822306

uocfarmacia@aslfrasinone.it

DIRETTORE: Dr. Fulvio Ferrante

GRUPPO di LAVORO: Dr.ssa Alessandra Iadecola, Dr.ssa Sabrina Crescenzi, Dr.ssa Maria Lorena Marziale, Dr.ssa Patrizia Filomena Venditti, Dr. Augusto Cosacco