

# Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Note pratiche di utilizzo in ambito ospedaliero

**Linee Guida Aziendali  
Gruppo Evidence Based Medicine**

Versione ottobre 2014



• Componenti del Gruppo di lavoro .....	2
• Revisori esterni .....	2
• Note per gli utilizzatori .....	2
• Legenda .....	2
<hr/>	
<b>1. Introduzione, obiettivi e metodi .....</b>	<b>3</b>
1.1 Razionale del documento .....	3
1.2 Principali aspetti analizzati .....	3
1.3 Dati epidemiologici sull'uso di anticoagulanti per le diverse indicazioni in ambito ospedaliero e stima dell'impatto economico .....	3
1.4 Metodo di stesura del documento .....	3
1.5 Qualità delle prove e forza delle raccomandazioni .....	4
1.6 Aggiornamento del documento .....	5
<hr/>	
<b>2. Caratteristiche dei NAO .....</b>	<b>7</b>
2.1 Indicazioni terapeutiche .....	7
2.2 Modalità prescrittive e di dispensazione .....	7
2.3 Caratteristiche farmacologiche .....	9
Riferimenti bibliografici - Capitolo 2 .....	10
<hr/>	
<b>3. Aspetti di sicurezza nell'uso dei NAO .....</b>	<b>11</b>
3.1 Controindicazioni, precauzioni e avvertenze d'uso .....	11
3.2 Interazioni dei NAO con altri farmaci .....	13
3.3 Gestione dei problemi di sovradosaggio e di sanguinamento .....	14
3.4 Gestione dei pazienti in NAO nel peri-operatorio .....	16
3.5 Passaggio da un anticoagulante ad un altro .....	18
3.6 NAO e situazioni particolari (Insufficienza renale, Coronaropatie, Cardioversione, Ictus) .....	19
3.7 Informazioni ai pazienti e follow-up dei pazienti in trattamento di lungo periodo .....	20
Riferimenti bibliografici - Capitolo 3 .....	21
<hr/>	
<b>4. Possibile utilizzo dei NAO nei pazienti con FANV .....</b>	<b>25</b>
4.1 Razionale .....	25
4.2 Metodo usato per la definizione delle raccomandazioni .....	25
4.3 Raccomandazioni e note .....	25
4.4 Posologia NAO per FANV (modificata da schede tecniche) .....	27
4.5 Correzione errori dosaggio (FANV) .....	27
4.6 Strumenti per la valutazione del rischio embolico e emorragico .....	28
4.7 Caratteristiche dei pazienti inclusi/esclusi dagli studi .....	29
Riferimenti bibliografici - Capitolo 4 .....	31
<hr/>	
<b>5. Possibile utilizzo dei NAO nei pazienti con interventi in elezione di protesi di anca o ginocchio .....</b>	<b>33</b>
5.1 Razionale .....	33
5.2 Metodo usato per la definizione delle raccomandazioni .....	33
5.3 Raccomandazioni e note .....	33
5.4 Posologia e aggiustamenti .....	34
5.5 Correzione errori dosaggio (prevenzione TEV dopo PTA e PTG) (da schede tecniche) .....	34
5.6 Caratteristiche dei pazienti inclusi/esclusi dagli studi .....	35
Riferimenti bibliografici - Capitolo 5 .....	37
<hr/>	
<b>6. Possibile utilizzo dei NAO nel trattamento della TVP/TEP .....</b>	<b>39</b>
6.1 Razionale .....	39
6.2 Metodo usato per la definizione delle raccomandazioni .....	39
6.3 Raccomandazioni e note .....	39
6.4 Posologia e aggiustamenti .....	40
6.5 Correzioni errori di dosaggio (trattamento TVP/TEP) (da scheda tecnica) .....	40
6.6 Caratteristiche dei pazienti inclusi/esclusi dagli studi .....	41
Riferimenti bibliografici - Capitolo 6 .....	41
<hr/>	
<b>Appendici</b>	
1. Sintesi degli studi .....	43
2. Nota EMA-AIFA per i medici prescrittori .....	51
3. Altri documenti di interesse consultati .....	53

## Componenti del Gruppo di lavoro

Antonio Anania	<i>Medicina Interna</i>	Chiara Monagheddu	<i>Epidemiologia</i>
Mario Bo	<i>Geriatría</i>	Fulvio Morello	<i>Medicina d'Urgenza</i>
Carlo Budano	<i>Cardiologia</i>	Stefania Morra di Cella	<i>Medicina Interna</i>
Paolo Cerrato	<i>Neurologia</i>	Emanuela Muccini	<i>Laboratorio Analisi</i>
Francesco Cattel	<i>Farmacia</i>	Eva Pagano	<i>Epidemiologia</i>
Giovannino Ciccone*	<i>Epidemiologia</i>	Rosaria Perani	<i>Anestesia e Rianimazione</i>
Mario De Benedetti	<i>Medicina del Lavoro</i>	Berardino Pollio	<i>Centro Trasfusionale-Ematologia</i>
Daniela De Caroli	<i>Anestesia e Rianimazione</i>	Ida Raciti	<i>Qualità, Risk Management e accreditamento</i>
Valentina Donvito	<i>Medicina Interna</i>	Paola Saracco	<i>Ematologia pediatrica</i>
Paolo Fascio Pecetto	<i>Medicina d'Urgenza</i>	Luca Scaglione*	<i>Medicina Interna</i>
Giancarlo Franco	<i>Direzione Aziendale Prof. Sanitarie</i>	Piercarla Schinco*	<i>Ematologia</i>
Claudia Galassi	<i>Epidemiologia</i>	Tullio Usmiani	<i>Cardiologia</i>

\* Coordinatori del Gruppo di lavoro

## Revisori esterni:

Mauro Campanini (Medicina interna, AOU Maggiore della Carità, Novara)

Mario Bazzan (Ematologo, San Giovanni Bosco, Torino)

Marco Bobbio (Cardiologia, ASO S.Croce e Carle, Cuneo)

Mario Nejrótti (Medicina di base, Torino)

## Note per gli utilizzatori

Queste Note Pratiche non vincolano i sanitari ad un comportamento obbligato od al rispetto di una norma; tuttavia, basandosi su una valutazione sistematica e critica della letteratura medica, spingono ad uniformare i comportamenti esortando a pratiche di provata efficacia, e favoriscono una comunicazione con i pazienti più coerente e trasparente, riducendo anche la possibilità che nascano dei conflitti.

Le indicazioni contenute in questo documento sono formulate per gruppi di pazienti; quindi, la decisione di somministrare o no la terapia anticoagulante e la scelta del farmaco da utilizzare nel singolo paziente deve essere presa dal medico, previa adeguata informazione e consenso del paziente, combinando le conoscenze sintetizzate in questo documento con il giudizio clinico.

In quest'ottica la decisione può discostarsi da quanto presente in questo documento, tuttavia, l'allontanarsi in modo significativo dalle indicazioni/raccomandazioni dovrebbe essere documentato e giustificato nella cartella clinica.

## Legenda

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco	INR: Rapporto Internazionale Normalizzato
aPTT: Tempo di Tromboplastina Parziale Attivata	LG: Linea Guida
ALT: alanina aminotransferasi	LMWH: Eparine a Basso Peso Molecolare
ASA: acido acetilsalicilico	NAO: Nuovi Anticoagulanti Orali
AST: aspartato aminotransferasi	NYHA: New York Heart Association
AVK: anticoagulanti Antagonisti della Vitamina K	PT: Tempo di Protrombina
AUC: Area Under the Curve	PTA: Protesi Totale di Anca
ClCr: Clearance della Creatinina	PTG: Protesi Totale di Ginocchio
EBPM: Eparine a Basso Peso Molecolare	TEP: Trombo-Embolia Polmonare
EHRA: European Heart Rhythm Association	TEV: Tromboembolismo Venoso
EMA: Agenzia Europea del Farmaco	TIA: Attacco Ischemico Transitorio
ENF: Eparina Non Frazionata	TT: Tempo di Trombina
FA: Fibrillazione Atriale	TTR: Tempo Trascorso in Range
FANV: Fibrillazione Atriale Non Valvolare	TVP: Trombosi Venosa Profonda
HTA: Health Technology Assessment	UFH: Eparina non frazionata

## 1. INTRODUZIONE, OBIETTIVI E METODI

### 1.1 Razionale del documento

L'impiego della terapia anticoagulante è molto diffuso e consolidato nella pratica clinica. Dopo decenni nei quali il trattamento a breve e medio-lungo termine è stato rappresentato dalle eparine e dagli antagonisti della vitamina K (warfarin), sono stati recentemente resi disponibili nuovi anticoagulanti orali (NAO), che pur presentando caratteristiche farmacologiche differenti conseguono il medesimo effetto terapeutico.

**In Italia, i NAO (apixaban, dabigatran e rivaroxaban) sono stati oggetto di recente approvazione da parte dell'AIFA e la loro prescrizione è soggetta a monitoraggio. In particolare, i NAO possono attualmente essere prescritti solo da alcune specifiche categorie di specialisti ospedalieri, nell'ambito di un dettagliato piano terapeutico, per alcune categorie di pazienti rispondenti ai criteri identificati per le singole molecole e posologie.**

I NAO sono proposti come alternativa alle terapie standard, in particolare per la loro presunta facilità di somministrazione e minore necessità di monitoraggio; tuttavia, a causa della limitatissima esperienza d'uso dei NAO, molte incertezze riguardano ancora la sicurezza rispetto agli eventi avversi e la modalità di gestione del paziente in terapia, nonché l'impatto in termini di costo-efficacia e di sostenibilità economica.

La nostra azienda si trova nella situazione di dover gestire pazienti che afferiscono già in trattamento con i NAO, ma anche di essere il potenziale prescrittore di nuovi trattamenti.

Pertanto, è stata sentita l'esigenza di fare chiarezza circa le evidenze ad oggi disponibili sui NAO e di condividere raccomandazioni e/o norme di buona pratica tra tutti gli operatori aziendali, che rappresentano i destinatari di questo documento.

### 1.2 Principali aspetti analizzati

Il documento è stato organizzato rispetto ad alcuni quesiti chiave, identificati dal gruppo di lavoro, cui cercare di dare risposta. In particolare sono stati affrontati i seguenti aspetti:

- la sicurezza nell'uso di NAO, sia in pazienti di nuova diagnosi (con attenzione alle modalità prescrittive, alle controindicazioni e alle possibili interazioni, alle informazioni da fornire ai pazienti), sia in pazienti già in terapia con NAO (in particolare la gestione nei casi di sanguinamento, la gestione del paziente nel perioperatorio, le modalità di follow-up di lungo periodo);
- il possibile utilizzo dei NAO per le tre condizioni cliniche per le quali sono attualmente prescrivibili, ovvero:
  - la profilassi del cardioembolismo nei pazienti con Fibrillazione Atriale non valvolare (FANV);
  - la profilassi del tromboembolismo nei pazienti con interventi in elezione di protesi di anca o ginocchio;
  - il trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (TEP).

Per ciascun argomento sono inoltre stati identificati quesiti specifici, rispetto a cui effettuare la valutazione delle evidenze disponibili.

### 1.3 Dati epidemiologici sull'uso di anticoagulanti per le diverse indicazioni in ambito ospedaliero e stima dell'impatto economico

Per le tre indicazioni cliniche di prescrivibilità dei NAO, nell'anno 2012 la Città della Salute e della Scienza ha ricoverato circa 4.200 pazienti, con una stima totale di quasi 64.000 giornate necessitanti di un trattamento con terapia anticoagulante. I pazienti ricoverati con fibrillazione atriale sono stati circa 2.800, per un totale di più di 31.000 giornate di degenza. Aggiungendo i pazienti trattati per TVP o TEP (poco più di 300, per 5.000 giornate di ricovero) si stima un totale di 36.000 giornate di trattamento anticoagulante, attualmente in terapia con warfarin. Per quanto riguarda la chirurgia ortopedica, i pazienti operati nell'anno 2012 sono stati 1.126, con una durata media di profilassi di 25 giorni, per lo più coperta attraverso eparina a basso peso molecolare.

Il costo medio giornaliero del trattamento con warfarin per i pazienti con Fibrillazione atriale è stimato compreso tra 4 e 7 centesimi (assumendo dosaggi tra 5 e 10 mg/die), equivalente ad un costo medio annuo aziendale intorno a 1.100 - 2.200 Euro (riferito a 31.000 giornate di degenza). Il costo medio giornaliero di trattamento con i NAO per la medesima indicazione si aggira intorno a 2 Euro, equivalente ad un costo medio annuo aziendale superiore a 60.000 Euro (riferito alle 31.000 giornate di degenza e assumendo la completa sostituzione del trattamento con warfarin con i NAO).

### 1.4 Metodo di stesura del documento

All'interno del Gruppo EBM dell'azienda, è stato identificato un gruppo di lavoro per la stesura di un documento aziendale sulle buone pratiche d'uso dei NAO.

Per ciascuna delle tre molecole sono state identificate le Linee-Guida (LG) ed i rapporti di Health Technology Assessment (HTA) pubblicati a livello internazionale. La ricerca è stata condotta attraverso le banche dati PubMed (limitatamente al

tipo di pubblicazione “linee guida”) e National Guideline Clearinghouse. Inoltre, gli stessi archivi sono stati analizzati in relazione ai quesiti clinici indagati, indipendentemente dai NAO. L’esito delle due ricerche è stato quindi analizzato in modo da eliminare i duplicati. Sono stati inizialmente identificati 30 documenti (riportati nella bibliografia dei singoli capitoli e in appendice 3).

I documenti identificati sono stati analizzati al fine di valutarne la qualità attraverso lo strumento AGREE II [AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per valutare la qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE. Bologna Aprile 2011. Disponibile a: <http://www.gimbe.org/pagine/569/it/agree-ii>. Ultimo accesso 23 luglio 2014). La maggior parte dei documenti è stata sottoposta all’attenzione di due tra i partecipanti al gruppo di lavoro. In alcuni casi di estrema divergenza del giudizio, è stata richiesta una terza valutazione.

La selezione descritta è stata successivamente integrata da alcuni ulteriori documenti segnalati dai partecipanti al gruppo di lavoro e giudicati di buona qualità metodologica.

Per ciascun quesito, dai documenti identificati, sono state estratte tutte le raccomandazioni specifiche e la valutazione comparativa dei contenuti è stata discussa all’interno di specifici sotto-gruppi, tenendo anche conto della qualità emersa nella fase di valutazione.

Poiché l’analisi delle evidenze è stata condotta su fonti secondarie con aggiornamento alla prima metà del 2013, il livello di aggiornamento bibliografico è stato ritenuto esaustivo fino all’inizio del 2011. Per il periodo successivo, pertanto, si è ritenuto opportuno effettuare una valutazione delle fonti primarie, per identificare la pubblicazione di nuove rilevanti evidenze non incluse nelle linee-guida e nei rapporti HTA consultati. Tale ricerca è avvenuta principalmente sulla banca dati PubMed, attraverso stringhe di ricerca riferite alle tre molecole in esame. E’ inoltre stato utilizzato il database Dynamed, uno strumento di raccolta sistematica delle migliori evidenze di pratica clinica, disponibile a livello aziendale.

L’elaborazione di indicazioni/raccomandazioni è stata effettuata a partire da quanto emerso dall’insieme delle fonti analizzate. Quando possibile è stata data preferenza alle raccomandazioni espresse in documenti di sintesi di buona qualità metodologica. Ove non disponibili, per carenza di evidenze, si è cercato di identificare indicazioni/norme di buona pratica attraverso quanto disponibile in letteratura e attraverso la discussione tra i partecipanti al gruppo di lavoro.

Solo ove necessario, si è sopperito alla mancanza di aggiornamento delle fonti secondarie attraverso la valutazione delle evidenze pubblicate più recentemente.

Per tutti i principali studi clinici di efficacia relativi alle tre molecole è stata prodotta una sintesi delle caratteristiche principali ed è stata effettuata una comparazione dei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti.

## 1.5 Qualità delle prove e forza delle raccomandazioni

Nelle linee guida utilizzate come riferimento per la stesura di questo documento sono state utilizzate diverse classificazioni della qualità delle prove (spesso definita Quality of Evidence, QoE) e della forza delle raccomandazioni (Strength of Recommendations, SoR). Il gruppo di lavoro aziendale ha ritenuto che non fosse giustificato e metodologicamente corretto tentare di uniformare le diverse classificazioni per tradurle in un unico sistema di grading.

In questo documento sono state pertanto usate le seguenti procedure:

- per le raccomandazioni tratte direttamente da altre linee guida abbiamo conservato il grading originale, accompagnato da note esplicative nel testo principale per permetterne l’interpretazione;
- per le raccomandazioni tratte da altre linee guida, ma modificate o adattate dal gruppo di lavoro, e per le note formulate in modo originale, non è stato usato un esplicito sistema di grading, ma il testo è stato formulato cercando di rispecchiare il bilancio tra benefici e rischi e il grado di confidenza del gruppo di lavoro per ciascuna nota o raccomandazione.

Per quanto riguarda specificamente la valutazione della qualità delle prove basate sul confronto tra i NAO ed il trattamento standard nella FANV (che riguarda la maggior parte delle potenziali prescrizioni di questi farmaci), possono essere di aiuto nell’interpretazione dei risultati le considerazioni generali che seguono, basate in larga parte sul metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>).

- Secondo il metodo GRADE la qualità complessiva delle evidenze sulla base delle quali si producono raccomandazioni deriva da diversi fattori: il rischio di bias interni ai singoli studi, l’imprecisione statistica dei risultati complessivi, l’eterogeneità dei risultati, eventuali problemi di trasferibilità dei risultati nella popolazione oggetto delle raccomandazioni, la possibilità di bias di pubblicazione (di studi o di outcomes entro gli studi).
- Per gli studi randomizzati sulla FANV il rischio di bias interni ai singoli studi sembra piuttosto limitato (anche se lo studio RE-LY non è stato condotto in cieco nel confronto dabigatran vs warfarin) e non sono presenti problemi di imprecisione statistica.
- Tra i potenziali limiti devono essere considerati l’unicità di questi studi sui nuovi farmaci (che rende non valutabile il grado di riproducibilità o eterogeneità dei risultati) e soprattutto la trasferibilità dei risultati nella popolazione non selezionata, che rappresenta la pratica clinica. Oltre alle caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi e ai criteri di esclusione (descritti nel capitolo 4), deve essere tenuto presente che in questi trials sono stati sistematicamente esclusi i pazienti non candidabili al trattamento con warfarin per altre ragioni (logistiche, di affidabilità). Nella prescrizione di un qualsiasi trattamento anticoagulante a questa popolazione (soprattutto ai pazienti con dubbia affidabilità e compliance) deve essere chiaro che non esistono evidenze dirette fornite dai trials e la stima del rapporto tra benefici e rischi è fortemente speculativa.
- Gli studi registrativi sono stati condotti direttamente dalle aziende produttrici, coinvolgendo un numero molto elevato di paesi e di centri, ciascuno dei quali ha contribuito in media con un numero piuttosto limitato di pazienti. In partico-

lare, si può stimare che il numero medio di pazienti arruolati all'anno per centro partecipante sia stato intorno a 10 per lo studio RE-LY e intorno a 5 per gli studi ROCKET-AF e ARISTOTILE. Dagli studi non è possibile ricostruire gli effettivi criteri di scelta dei pazienti applicati dai centri, sul totale dei soggetti che rientravano nei criteri di eleggibilità dei trials.

- Per ciascuno dei 3 nuovi farmaci sono stati condotti dei trial randomizzati e controllati, di grandi dimensioni, per verificare inizialmente la non inferiorità, e poi eventualmente la superiorità, rispetto al warfarin, sia sul piano dell'efficacia nel prevenire l'incidenza di stroke, sia sul piano della sicurezza nel prevenire sanguinamenti (di diversa gravità). Nonostante sia stata dimostrata in tutti i trials la non inferiorità (e con alcuni farmaci o dosi anche la superiorità) rispetto al warfarin, l'efficienza di questi trattamenti è modesta, in quanto le differenze assolute degli eventi sono contenute (il calcolo del numero di pazienti da trattare per un anno per evitare un evento rispetto al warfarin – NNT - è mediamente intorno a 300-350 casi). Questa stima, strettamente correlata alla costo-efficacia, tende a diventare ancora meno favorevole quando si considerano pazienti con livelli di rischio basso.
- Oltre alla pubblicazione dei risultati principali, ciascuno studio è stato sottoposto a diverse analisi secondarie ed i risultati continuano ad essere presentati in successive pubblicazioni, solo in parte pianificate. La scelta di pubblicare (o non pubblicare) alcune di queste analisi rappresenta una possibile fonte di bias. A questo proposito si segnala il dibattito ripreso nel British Medical Journal su parte dei risultati del trial RELY non pubblicati che suggerirebbero l'utilità del monitoraggio del dabigatran ematico nel ridurre il rischio di sanguinamenti (Charlton B, Redberg R. The trouble with dabigatran. *BMJ* 2014; 349:g4681), aspetto che però minerebbe uno dei punti di forza nel marketing di questo farmaco.
- Non esistendo studi randomizzati che abbiano confrontato direttamente tra loro questi nuovi farmaci è difficile formulare raccomandazioni forti sulla scelta preferenziale di uno di questi. A parte alcune meta-analisi che hanno usato tecniche per i confronti indiretti (network meta-analysis), i criteri preferenziali di scelta si devono basare soprattutto sulla valutazione attenta delle caratteristiche dei pazienti (considerando le controindicazioni assolute e relative) e sulle caratteristiche farmacologiche e di costo-efficacia dei farmaci.
- Infine è opportuno tenere presente che esiste una forte evidenza di un bias a favore dei risultati ottenuti nei trials che valutano farmaci prodotti da una casa farmaceutica quando questa è anche lo sponsor del trial e come i metodi tradizionali di identificazione dei bias non siano efficaci nell'individuare i meccanismi (Lundh A, Sison S, Lexchin J, Busuioac OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: MR000033.).

## 1.6 Aggiornamento del documento

Il documento dovrà essere aggiornato periodicamente, soprattutto in considerazione dell'attesa prossima pubblicazione di numerosi documenti di sintesi e della produzione di nuove evidenze a livello internazionale (inclusi alcuni studi in corso anche nella nostra Azienda), nonché della immissione in mercato di nuove molecole. Per assicurare una revisione tempestiva e periodica si prevede in particolare di utilizzare uno strumento di raccolta sistematica delle migliori evidenze di pratica clinica, disponibile a livello aziendale (Dynamed).





## 2. CARATTERISTICHE DEI NAO

### 2.1 Indicazioni terapeutiche

Dabigatran, rivaroxaban ed apixaban hanno ricevuto recentemente l'autorizzazione dall'AIFA (a partire da giugno 2013) per indicazioni per le quali vengono usati da decenni gli antagonisti della vitamina K (warfarin, fenprocumone e acenocumarolo) o le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). I NAO autorizzati sono inoltre soggetti a monitoraggio da parte dell'AIFA stessa.

Le indicazioni terapeutiche ad oggi approvate dall'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) per ciascuno dei farmaci anticoagulanti oggetto del presente documento sono le seguenti:

#### Dabigatran

- Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.
- Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio (precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica, frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40%, insufficienza cardiaca sintomatica,  $\geq$  classe 2 NYHA, età  $\geq$  75 anni, età  $\geq$  65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione).

#### Rivaroxaban

- Prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti adulti sottoposti ad intervento di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio.
- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio (insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età > 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio).
- Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta nell'adulto.

#### Apixaban

- Prevenzione degli eventi Tromboembolici Venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio.
- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, con uno o più fattori di rischio (precedente ictus o Attacco Ischemico Transitorio (TIA), età  $\geq$  75 anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA  $\geq$  II)).

### 2.2 Modalità prescrittive e di dispensazione

I NAO sono soggetti a prescrizione medica limitativa, sono vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti. Ai fini della prescrizione a carico del SSN, i centri utilizzatori specificamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento.

In Regione Piemonte sono stati individuati quali centri specialistici prescrittori le strutture di cardiologia, ematologia, chirurgia generale e vascolare, medicina interna, neurologia, geriatria e ortopedia ospedaliera e a Direzione universitaria delle aziende sanitarie regionali. Le modalità di prescrizione e dispensazione sono dettagliate nelle tabelle successive (2.1-2.3) (Prontuario terapeutico della Regione Piemonte (aggiornamento 25/03/2014); Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; Scheda tecnica del prodotto-Codifa, AIFA).

**Tabella 2.1 - Modalità di prescrizione e dispensazione per dabigatran.**

Dosaggio	Indicazioni	Provvedimento AIFA	Prescrivibilità	Dispensazione Regione Piemonte
<b>75 mg</b>	Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio	Determina AIFA 28.12.2010 (GU n. 7 del 11.01.2011, in vigore dal 12.01.2011)	RNRL (ematologi, ortopedici)	Distribuzione Diretta
<b>110 mg</b>	Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio	Determina AIFA 28.12.2010 (GU n. 7 del 11.01.2011, in vigore dal 12.01.2011)	RNRL (ematologi, ortopedici)	Distribuzione Diretta
	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio...	Determina AIFA n. 495/2013 del 20.05.2013 (GU n. 127 del 1.06.2013, in vigore dal 16.06.2013)	RRL (cardiologi, internisti, neurologi, geriatri, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi)	Distribuzione Per Conto (DPC)
<b>150 mg</b>	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio...	Determina AIFA n. 496/2013 del 20.05.2013 (GU n. 129 del 4.06.2013, in vigore dal 19.06.2013)	RRL (cardiologi, internisti, neurologi, geriatri, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi)	Distribuzione Per Conto (DPC)

RNRL= Ricetta Limitativa Non Ripetibile - RRL= Ricetta Limitativa Ripetibile

**Tabella 2.2 - Modalità di prescrizione e dispensazione per rivaroxaban.**

Dosaggio	Indicazioni	Provvedimento AIFA	Prescrivibilità	Dispensazione Regione Piemonte
<b>10 mg</b>	Prevenzione primaria del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva totale di anca o di ginocchio	Determina AIFA 5 Giugno 2009 (GU n. 156 del 08/07/2009)	RNRL (ematologo, ortopedico)	Distribuzione Diretta (DD)
<b>15 mg</b>	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio...	Determina AIFA 2 Agosto 2013 (GU n. 202 del 29/08/2013)	RRL (cardiologi, internisti, neurologi, geriatri ed ematologi che lavorano nei centri TAO)	Distribuzione Per Conto (DPC)
	Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (TEP) e prevenzione delle recidive di TVP ed TEP nell'adulto.	Determina AIFA 2 Agosto 2013 (GU n. 202 del 29/08/2013)	RRL (cardiologi, internisti, neurologi, geriatri ed ematologi che lavorano nei centri TAO)	Distribuzione Per Conto (DPC)
<b>20 mg</b>	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio...	Determina AIFA 2 Agosto 2013 (GU n. 202 del 29/08/2013)	RRL (cardiologi, internisti, neurologi, geriatri ed ematologi che lavorano nei centri TAO)	Distribuzione Per Conto (DPC)
	Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (TEP) e prevenzione delle recidive di TVP ed TEP nell'adulto.	Determina AIFA 2 Agosto 2013 (GU n. 202 del 29/08/2013)	RRL (cardiologi, internisti, neurologi, geriatri ed ematologi che lavorano nei centri TAO)	Distribuzione Per Conto (DPC)

RNRL= Ricetta Limitativa Non Ripetibile - RRL= Ricetta Limitativa Ripetibile - TAO= Terapia Anticoagulante Orale

Tabella 2.3 - Modalità di prescrizione e dispensazione per apixaban.

Dosaggio	Indicazioni	Provvedimento AIFA	Prescrivibilità	Dispensazione Regione Piemonte
2,5 mg	Prevenzione degli Eventi Tromboembolici Venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio.	Determina AIFA 8 Agosto 2012 (GU n. 198 del 25/08/2012)	RRL (ortopedico e fisiatra)	Distribuzione Per Conto (DPC)
	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio...	Determina AIFA 2 Dicembre 2013 (GU n. 297 del 19/12/2013)	RRL (cardiologi, internisti, neurologi, geriatri, ematologi centri TAO)	Distribuzione Per Conto (DPC)
5 mg	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio...	Determina AIFA 2 Dicembre 2013 (GU n. 300 del 23/12/2013)	RRL (cardiologi, internisti, neurologi, geriatri, ematologi centri TAO)	Distribuzione Per Conto (DPC)

RRL= Ricetta Limitativa Ripetibile - TAO= Terapia Anticoagulante Orale

## 2.3 Caratteristiche farmacologiche

I NAO sono accomunati dal medesimo effetto terapeutico (inibizione della formazione del trombo), pur presentando caratteristiche farmacologiche che li differenziano e che ne diversificano l'uso nella pratica clinica. I NAO esercitano una inibizione diretta e selettiva su fattori specifici della coagulazione con rapida insorgenza (alcune ore) e scomparsa (mediamente entro 24 ore) dell'effetto terapeutico, a differenza degli antagonisti della vitamina K che agiscono inibendo la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (mediamente 4-5 giorni). Attualmente per i NAO, non sono possibili controlli coagulativi standardizzati e ripetuti informativi dell'assetto coagulativo il che rende difficile per il clinico valutare il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

Il Laboratorio Analisi del nostro Ospedale ha implementato una metodica per la determinazione della concentrazione plasmatica di dabigatran basata sulla valutazione dell'inibizione della trombina su plasma diluito. Inoltre sono disponibili test per la determinazione quantitativa sia del rivaroxaban che dell'apixaban mediante valutazione dell'attività anti fattore X attivato. Tali test sono eseguiti dal Settore Coagulazione nei soli giorni feriali (da lunedì a venerdì dalle 8 alle 15). Ai fini della corretta interpretazione dei risultati occorre eseguire i test su prelievi eseguiti 2-4 ore dopo l'assunzione del farmaco (concentrazione di picco) o immediatamente prima dell'assunzione del farmaco stesso (concentrazione di valle).

Il Laboratorio Analisi del nostro Ospedale ha inoltre reso disponibile il PT ratio (oltre a INR).

La curva dose-risposta tra aPTT e concentrazioni di dabigatran ha andamento lineare per concentrazioni di dabigatran fino a 200 ng/ml (concentrazione media al picco); al di sopra di questo livello il prolungamento dell'aPTT non presenta variazioni significative (Van Ryn J 2010; EHRA 2013).

Le caratteristiche farmacologiche dei NAO e del warfarin sono sintetizzate di seguito e nella tabella 2.4.

Il **dabigatran** (110-150 mg) è un profarmaco, che metabolizzato nel fegato, inibisce il sito attivo della trombina. Ha un picco di concentrazione plasmatica a 2-3 ore dopo l'assunzione orale. Viene eliminato prevalentemente per via renale (80%) in forma immodificata, pertanto deve essere posta particolare attenzione ai pazienti con compromissione della funzionalità renale; il restante 20% è escreto nella bile. Ha un'emivita di 12-17 ore. Il dabigatran è dializzabile. La biodisponibilità del farmaco è modesta (3-7%), tale da rendere necessari il controllo di fattori che possano modificarla (antisecretivi, assunzione senza capsula). A livello plasmatico, il dabigatran è scarsamente legato alle proteine e non viene metabolizzato dai citocromi.

Il **rivaroxaban** è un inibitore diretto ed altamente selettivo del fattore Xa; l'inibizione del fattore Xa interrompe la via finale comune della cascata coagulativa con la conseguente inibizione della formazione di trombina. Si somministra per via orale ed è dotato di una rapida insorgenza d'azione (il picco di attività compare dopo 2 o 3 ore) e un tempo di emivita tra le 9 e le 12 ore, con elevato legame alle proteine plasmatiche (85%). È substrato della glicoproteina-P e viene metabolizzato, in parte, dal citocromo CYP3A4 con alterazione della sua biodisponibilità in caso di somministrazione concomitante a potenti inibitori o induttori di glicoproteina-P e CYP3A4. È eliminato in forma immodificata per il 33% dal rene, pertanto è solo parzialmente dializzabile.

L'apixaban è un inibitore diretto del fattore Xa. Dopo somministrazione per via orale apixaban è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale. La concentrazione plasmatica massima (Cmax) viene raggiunta dopo circa 3-4 ore dall'assunzione della compressa. La contemporanea somministrazione di cibo non sembra influire sulla AUC (area sotto la curva) o la Cmax. La biodisponibilità della molecola si aggira intorno al 50% per dosi fino a 10 mg. Nell'uomo il legame con le proteine plasmatiche è di circa l'87%. L'emivita della molecola è di circa 12 ore. Apixaban viene eliminato dall'organismo in prevalenza per via fecale. L'escrezione renale rappresenta circa il 27% della clearance totale, pertanto non è dializzabile. La molecola è un substrato della proteina di trasporto glicoproteina-P e viene metabolizzato in particolare da CYP3A4 e CYP3A5.

**Tabella 2.4 - Caratteristiche farmacologiche degli AVK e dei NAO (modificata da ER 2013 e EHRA 2013).**

Caratteristiche farmacologiche	AVK*	DABIGATRAN (Pradaxa)	RIVAROXABAN (Xarelto)	APIXABAN (Eliquis)
<b>Tipo di formulazione</b>	Compresse	Capsule rigide	Compresse rivestite	Compresse rivestite
<b>Target</b>	Inibizione sintesi Fattori vit k dipendenti (II, VII, IX, X)	Inibizione diretta Fattore II a (trombina)	Inibizione diretta Fattore Xa	Inibizione diretta Fattore Xa
<b>Biodisponibilità</b>	Elevata	3-7%	66% a digiuno, 100% con i pasti	50%
<b>Eliminazione renale</b>	60-90% (già inattivato)	80-85%	33%	27%
<b>Dializzabilità</b>		Si	Parziale	No
<b>Metabolizzazione da citocromo CYP3A4</b>	Si	No	Si (32%)	Si (15%)
<b>Effetto del cibo su assorbimento</b>	Forte	Nessuno	Aumentato (assumere coi pasti)	Nessuno
<b>Effetto degli antisecretivi gastrici sull'assorbimento</b>		Riduzione (- 12-30%)	Nessuno	Nessuno
<b>Emivita plasmatica**</b>	8-11 h (acenocumarolo) 20-60 h (warfarin)	12-17 h	5-9 h (giovane), 11-13 h (anziano)	8-15 h
<b>Legame con le proteine plasmatiche (%)</b>	98	35	85	90
<b>Tempo di comparsa dell'effetto anticoagulante</b>	8-72 h	2-3 h	2-4 h	3-4 h
<b>Tempo di scomparsa dell'effetto anticoagulante**</b>	4-5 gg	24 h	24 h	24 h
<b>Tollerabilità gastroenterinale</b>	Senza problemi	Dispepsia (5-10%)	Senza problemi	Senza problemi

\* acenocumarolo, warfarin

\*\* per i NAO, se funzionalità renale nella norma; si veda anche tabella 3.5 e tabella 3.4.1.

### Riferimenti bibliografici - Capitolo 2

- AIFA. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>
- EHRA 2013. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
- Eliquis® (apixaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))
- ER 2013. Maestri E, Marietta M, Palareti G, Magrini N, Marata AM. Nuovi anticoagulanti Orali nella fibrillazione Atriale. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2013; 1: 1-12. (<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/pacchetti-informativi-sui-farmaci/NAO>).
- Pradaxa® (dabigatran etexilato). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))
- Xarelto® (rivaroxaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human\\_med\\_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010; 103: 1116-27.

## 3. ASPETTI DI SICUREZZA NELL'USO DEI NAO

I NAO hanno ricevuto solo recentemente l'autorizzazione per indicazioni per le quali vengono usati da decenni gli antagonisti della vitamina K o le eparine a basso peso molecolare; la loro esperienza d'uso è quindi molto limitata. E' perciò fondamentale che i medici prescrittori siano adeguatamente informati sulle caratteristiche farmacologiche di questi farmaci, nettamente diverse da quelle degli anticoagulanti orali da tempo in uso (si veda Cap 2 di questo documento), e dei possibili eventi avversi associati al loro impiego.

### 3.1 Controindicazioni, precauzioni e avvertenze d'uso

Come raccomandato anche nella recente nota EMA-AIFA 2013 (riportata in appendice 2), i medici prescrittori devono considerare il rischio individuale di sanguinamento di ogni paziente e attenersi alla posologia, alle controindicazioni, alle avvertenze speciali e alle precauzioni di impiego di questi prodotti riportati nelle schede tecniche.

In questo paragrafo vengono brevemente sintetizzate alcune informazioni circa le avvertenze d'uso, precauzioni e controindicazioni all'uso dei NAO. SI RIMANDA ALLE SCHEDE TECNICHE DEI PRODOTTI PER OGNI DETTAGLIO.

Link alle pagine web dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per consultare l'ultima versione autorizzata del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto:

Eliquis® (apixaban): [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Pradaxa® (dabigatran etexilato): [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Xarelto® (rivaroxaban): [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human\\_med\\_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

#### NOTA DI BUONA PRATICA

**I pazienti devono essere adeguatamente informati dei possibili benefici ed eventi avversi associati all'uso dei farmaci anticoagulanti, inclusi i NAO.**

**Si ricorda che i medici sono tenuti a segnalare alla rete nazionale di farmacovigilanza l'eventuale insorgenza di reazioni avverse in pazienti trattati con anticoagulanti, inclusi i NAO.**

**Tabella 3.1.1 - Aspetti generali da conoscere quando si prescrivono per la prima volta i NAO.**

1)	<b>Valutare indicazioni</b>	Questi farmaci sono relativamente nuovi e pertanto vi è scarsa esperienza sul loro uso. Attenersi scrupolosamente alle indicazioni da scheda tecnica. In estrema sintesi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrillazione atriale non valvolare: dabigatran, rivaroxaban, apixaban</li> <li>• Trattamento TVP-TEP: rivaroxaban</li> <li>• Profilassi TVP in chirurgia ortopedica (protesi anca o ginocchio): dabigatran, rivaroxaban, apixaban</li> </ul>
2)	<b>Ematochimici</b>	Emocromo (anemia, piastrinopenia), creatinina (valutare ClCr mediante formule*), funzione epatica (AST, ALT, Bilirubina, INR) e coagulazione (INR, aPTT, fibrinogeno)
3)	<b>Controllare terapia in corso</b>	Alcuni farmaci costituiscono una controindicazione, altri farmaci impongono delle precauzioni nel loro uso ( <b>vedi tabella 3.2</b> )
4)	<b>Informare paziente</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. rischi e benefici della terapia anticoagulante</li> <li>2. differenze tra NAO e warfarin</li> <li>3. importanza di una accurata compliance</li> <li>4. assenza di un antidoto</li> <li>5. assenza della necessità di monitoraggio: vantaggi (comodità) e svantaggi (impossibilità di verificare la compliance del paziente attraverso l'assetto emostatico)</li> </ol>
5)	<b>Valutare Controindicazioni/ Usi non raccomandati</b>	<b>Vedi tabella 3.1.2</b>
6)	<b>Valutare Precauzioni</b>	<b>Vedi tabella 3.1.2</b>

\*per stimare la funzionalità renale (ClCr in ml/min) si suggerisce di utilizzare il metodo di Cockcroft-Gault:

- Per la creatinina espressa in  $\mu\text{mol/l}$ :  $\frac{1,23 \times (140 - \text{età} [\text{anni}]) \times \text{peso} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ se femmina})}{\text{creatinina sierica} [\mu\text{mol/l}]}$
- Per la creatinina espressa in mg/dl:  $\frac{(140 - \text{età} [\text{anni}]) \times \text{peso} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ se femmina})}{72 \times \text{creatinina sierica} [\text{mg/dl}]}$

Tabella 3.1.2 - Principali controindicazioni e precauzioni all'uso dei NAO (sulla base delle schede tecniche e delle opinioni del gruppo di lavoro).

<b>CONTROINDICAZIONI/USI NON RACCOMANDATI</b> <i>(lista non completa, vedere SCHEDE TECNICHE)</i>	
<b>Ipersensibilità documentata al farmaco</b>	
<b>Rischio di sanguinamento</b>	1) sanguinamento in atto 2) lesioni o condizioni considerate un fattore di rischio significativo per sanguinamento maggiore (es. - piastrinopenia e altre alterazioni della coagulazione - ulcera gastroduodenale recente, - presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento - recente traumatismo cerebrale o spinale - intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico - recente emorragia intracranica - varici esofagee accertate o sospette - alterazioni vascolari (MAV, aneurismi, ecc) SNC).
<b>Gravidanza e allattamento</b>	Le donne gravide o in allattamento non sono state incluse negli studi. La terapia anticoagulante con <b>apixaban e dabigatran</b> non è raccomandata; l'uso del <b>rivaroxaban</b> è controindicato.
<b>Farmaci (vedi cap. 3.2)</b>	<b>Tutti:</b> diversi antifungini azolici per via sistemica (es. itraconazolo, chetoconazolo) e in misura minore il fluconazolo; inibitori proteasi HIV (es. ritonavir) <b>Dabigatran:</b> dronedarone, ciclosporina e tacrolimus, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital <b>Apixaban:</b> rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital <b>Rivaroxaban:</b> dronedarone.
<b>Presenza di protesi valvolare cardiaca che richieda terapia anticoagulante</b>	
<b>Fibrillazione atriale con valvulopatia clinicamente significativa</b>	
<b>Insufficienza renale</b>	<b>Rivaroxaban</b> (uso sconsigliato) e <b>apixaban</b> (uso non raccomandato) se ClCr < 15 ml/min. <b>Dabigatran</b> (controindicato) se ClCr < 30 ml/min.
<b>Pazienti in trattamento concomitante con un anticoagulante (eccetto durante passaggio a o da un altro anticoagulante o quando l'eparina non frazionata è somministrata alle dosi necessarie per mantenere un catetere centrale venoso o arterioso aperto)</b>	
<b>Patologia epatica</b>	Controindicati nei pazienti con alterazione della funzione epatica (patologia epatica che riduce sopravvivenza, coagulopatia, rischio di sanguinamento clinicamente rilevante, cirrosi Child Pugh B e C). Non raccomandati nei pazienti con transaminasi > 2x ULN ( <b>dabigatran</b> ), con alterazione della funzione epatica grave ( <b>apixaban</b> ). <b>Apixaban:</b> Deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Child Pugh A o B) <b>Apixaban e rivaroxaban</b> richiedono il metabolismo epatico.
<b>Età &lt; 18 anni</b>	Uso non raccomandato (i pazienti di questa età non sono stati inclusi negli studi).
<b>PRECAUZIONI/POPOLAZIONI PARTICOLARI</b> <i>(possono determinare la necessità di un maggior controllo clinico, variazioni del dosaggio o, in caso di situazioni associate, la scelta di un farmaco differente)</i>	
<b>Cardiopatia ischemica</b>	Con gli inibitori diretti della trombina (es. <b>dabigatran</b> ) si è osservato un aumento del rischio di infarto miocardico (Connolly 2010, Sipahi 2013, Uchino 2012, Artang 2013). Si consiglia cautela nei pazienti a rischio.
<b>Patologie gastro-esofagee</b>	Con il <b>dabigatran</b> si è osservato un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale. Si consiglia cautela nei pazienti a rischio.
<b>Pazienti con scarsa compliance</b>	Questi farmaci hanno un'emivita breve pertanto saltare una dose comporta più tempo senza anticoagulante ed un potenziale incremento del rischio tromboembolico
<b>BMI estremi</b>	I pazienti con peso 50 kg o > 110 hanno un'esposizione ai farmaci maggiore o minore di circa il 25%, rispettivamente. Non vengono consigliate variazioni della dose. Per il <b>dabigatran</b> è consigliato uno stretto controllo clinico.
<b>Pazienti anziani</b>	Sopra i 65 anni è stato riscontrato un incremento della AUC e nel caso di <b>dabigatran</b> un incremento del 31% dei livelli di valle per età ≥ 75 aa. Per le modifiche di dosaggio vedere le schede specifiche.
<b>Insufficienza renale moderata (vedi anche controindicazioni)</b>	<b>Rivaroxaban:</b> cautela (riduzione dose per FANV e trattamento TVP/TEP) se ClCr 15-29 ml/min <b>Apixaban:</b> riduzione dose (per FANV) se ClCr 15-29 ml/min <b>Dabigatran:</b> riduzione dose/cautela se ClCr 30-50 ml/min
<b>Pazienti con neoplasia attiva e breve aspettativa di vita (1-3 anni)</b>	Questi pazienti non sono stati inclusi negli studi.
<b>Farmaci antiaggreganti</b>	L'associazione di NAO con antiaggreganti ha aumentato l'incidenza di eventi emorragici minori e maggiori (come già osservato col warfarin). L'utilizzo degli anticoagulanti, compresi i NAO, con gli antiaggreganti richiede cautela e la valutazione del rapporto rischio/beneficio. Nei pazienti con FANV in trattamento con <b>dabigatran</b> e antiaggreganti o FANS considerare una riduzione del dosaggio a 220 mg/die.

### 3.2 Interazioni dei NAO con altri farmaci

Sono note, ad oggi, variazioni di concentrazione dei NAO in associazione ad alcuni farmaci con conseguente incremento (imidazolici, inibitori delle proteasi) o diminuzione (rifampicina) dell'efficacia anticoagulante.

Per aggiornamento sulle interazioni consultare le schede tecniche aggiornate sul sito EMA (vedi link al cap. 3.1)

Tabella 3.2 - Interazioni farmacologiche note ad oggi (modificata da EHRA 2013, ER 2013).

Farmaco	Variazioni livelli di NAO indotte		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Antiacidi (IPP, anti-H2)	- 12-30%	NE	
Imidazolici (ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo)	+140-150%	Fino a +160%	+100%
Fluconazolo		+40%	
Amiodarone	Da+12% a 60%	Effetti minori (cautela se ClCr 15-50ml/min)	
Dronedarone	+70-100%	Forte aumento	
Chinidina	+50%	+50%	
Verapamil	Da +12% a +180%	Effetti minori (cautela se ClCr 15-50ml/min)	
Atorvastatina	-18%	NE	
Claritromicina, eritromicina	+15-20%	+30-54%	
Ciclosporina, tacrolimus	Forte aumento (no dati)	+50%	
Inibitori proteasi HIV (ritonavir)	Forte aumento (no dati)	Fino a +150%	Forte aumento
Rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni	-66%	Fino a -50%	-54%
Diltiazem	NE	Effetti minori (cautela se ClCr 15-50ml/min)	+40%
Digossina	NE	NE	

#### Legenda

- controindicazione all'uso in associazione
- cautela all'uso in associazione
- nessun dato disponibile
- NE= Nessun Effetto

### 3.3 Gestione dei problemi di sovradosaggio e di sanguinamento

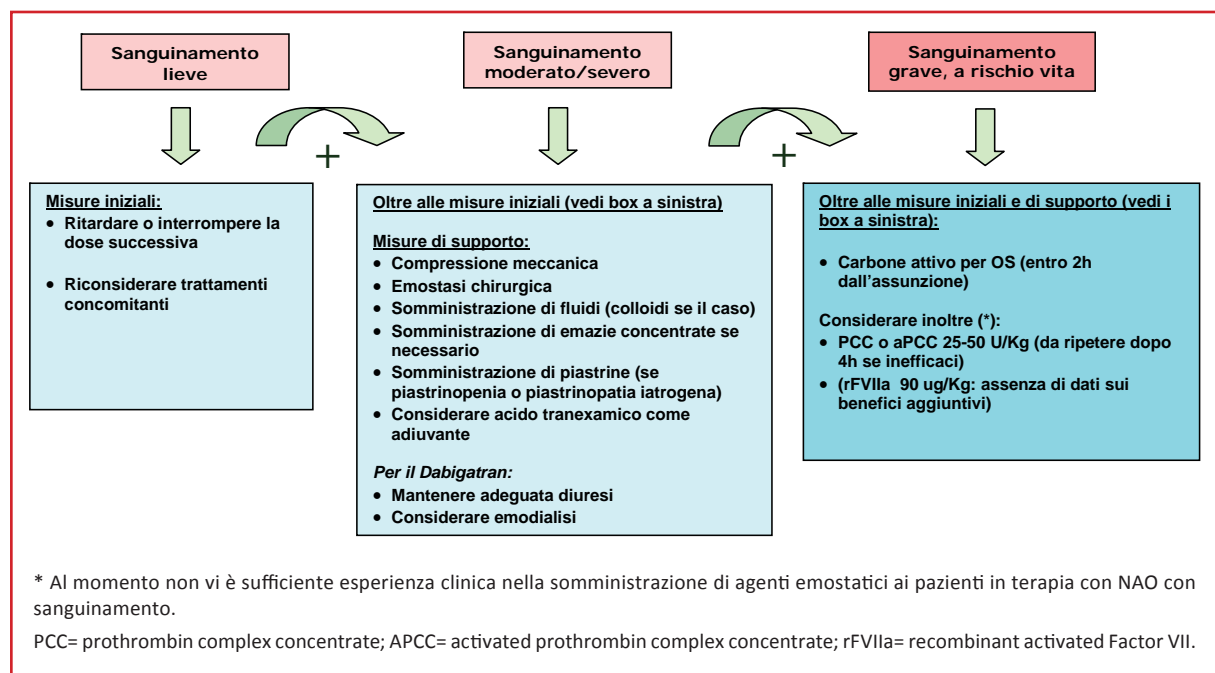
#### Razionale e Metodi

Per i NAO non sono attualmente disponibili antidoti, nè indagini routinarie di laboratorio che permettano di quantificare in tempi rapidi l'attività anticoagulante. L'esperienza d'uso dei NAO è molto limitata; le note successive derivano da opinioni di esperti e dalle schede tecniche dei farmaci, e concordano parzialmente con quanto riportato da alcune Linee Guida (anche queste basate su opinioni di esperti).

#### Paziente in terapia con NAO con sanguinamento in atto

La gestione del paziente in trattamento con NAO con un sanguinamento in atto si basa essenzialmente sulla situazione clinica in fase acuta, attraverso l'adozione di misure generali in relazione all'entità e alla sede del sanguinamento. Si veda lo schema successivo (modificato da EHRA 2013).

- I NAO hanno una emivita relativamente breve; il tempo è il miglior antidoto in caso di sanguinamento.
- Fondamentale conoscere quale NAO è stato assunto e sapere quando è stata assunta l'ultima dose:
  - **dabigatran** normalizzazione dell'emostasi (ore dall'ultima somministrazione):
    - ClCr > 80 ml/min = 24 h
    - ClCr 50–80 ml/min= 24–36 h
    - ClCr 30–50 ml/min= 36–48 h
  - **rivaroxaban e apixaban** normalizzazione dell'emostasi (ore dall'ultima somministrazione) = 12-24 h
- Identificare la sede del sanguinamento e, se non chiaramente evidente, eseguire accertamenti strumentali (es. ecografia, TC addome, esofago-gastro-duodenoscopia).
- Nei sanguinamenti moderati/gravi sono utili i seguenti esami ematochimici: emocromo, Na+, K+, creatinina, ClCr (stimata con formule- vedi paragrafo 3.1), aPTT, PT, AST, ALT, fibrinogeno e TT. **In ogni caso i provvedimenti da prendere non devono essere ritardati in attesa degli esami.**
  - **Nota per dabigatran:** con il test **aPTT** è possibile valutare il livello di anticoagulazione raggiunto. Valori di aPTT ratio minori di 1,0 indicano che l'attività del farmaco è minima; valori di aPTT ratio maggiori di 1,8 potrebbero corrispondere ad una condizione di rischio emorragico. Il **TT** (Tempo di Trombina) è un test lineare, ma eccessivamente sensibile: un valore normale del test esclude la presenza del farmaco in circolo.
  - **Nota per rivaroxaban:** se il **PT ratio** (il valore di INR non è indicato) è normale l'attività del farmaco è minima; la curva dose risposta è lineare, ma il test ha scarsa sensibilità.
  - **Nota per apixaban:** può essere utile la valutazione del **PT ratio**, tenendo però presente che la sensibilità del test al farmaco è molto bassa.
- L'uso della vitamina K, del plasma o del solfato di protamina è inutile.





### **Paziente in terapia con NAO con trauma senza evidenza di sanguinamento**

In caso di traumi senza evidenza di sanguinamento in atto, è opportuno un periodo di osservazione ('wait-and-see' management) in ospedale.

Esami ematochimici di controllo dello stato coagulativo: se si decide di farli, ricordarsi che la loro sensibilità è scarsa.

Per i pazienti in terapia con dabigatran, con il test aPTT è possibile valutare il livello di anticoagulazione raggiunto. Nei soggetti in terapia con 150 mg x 2/die, alle concentrazioni di picco l'aPTT ratio è solitamente compreso tra 1,5 e 1,8. Nei soggetti in terapia con 110 mg x 2/die, alle concentrazioni di picco l'aPTT ratio è solitamente compreso tra 1,4-1,7.

### **Paziente in terapia con NAO con (sospetta) overdose senza evidenza di sanguinamento**

In caso di ingestione di dosi elevate di NAO, oppure se si sospetta un accumulo del farmaco per modificazioni improvvise della funzionalità renale, è consigliabile un periodo di osservazione in ospedale. Per il dabigatran, considerare il livello del filtrato glomerulare e il aPTT. Per il rivaroxaban e apixaban il PT ratio.

Valutare eventualmente i test quantitativi per il dosaggio dei livelli plasmatici dei NAO (solo nel caso in cui si disponga del dato anamnestico relativo all'orario dell'ultima assunzione del farmaco).

In caso di ingestione recente di dosi elevate di NAO può essere considerato l'uso di carbone attivo per os.

### 3.4 Gestione dei pazienti in NAO nel peri-operatorio

#### Razionale

Un intervento chirurgico o una procedura invasiva che determini un aumento del rischio di sanguinamento richiede la sospensione temporanea degli anticoagulanti.

Il follow-up dello studio RE-LY (Healey JS 2012) ha evidenziato che, nei due anni seguenti l'inizio di un anticoagulante per la profilassi anti-trombotica della FANV, circa il 25% dei pazienti richiederà la sospensione temporanea del farmaco in previsione di un intervento chirurgico o di una procedura.

Nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo) ad elevato rischio tromboembolico viene raccomandata la sospensione del farmaco e la sua sostituzione con eparina che ha un'emivita più breve (bridging therapy). Le prove di efficacia a sostegno di questa pratica sono poche (AHRQ 2013; sono in corso due RCT sulla bridging therapy, il BRIDGE e il Periop2) e vi è il dubbio che i rischi di sanguinamento siano superiori alla riduzione del rischio cardioembolico (Healey JS 2012, Kovacs MJ 2004).

I dati del RE-LY indicano che per i pazienti con FANV gli episodi cardioembolici dopo sospensione peri-procedurale degli anticoagulanti (warfarin e dabigatran) sono poco comuni; il rischio di sanguinamento periprocedurale è analogo con i due anticoagulanti anche se il dabigatran viene sospeso a distanza più ravvicinata dall'intervento (Healey JS 2012).

Nei pazienti in trattamento con NAO, in considerazione della farmacocinetica non viene considerata necessaria una bridging therapy prima e dopo l'intervento chirurgico. I dati a sostegno di questo comportamento sono ancora limitati (ER 2013).

#### Metodi

In assenza di evidenze robuste e della limitata esperienza clinica nell'uso dei NAO, le note successive derivano dalle schede tecniche dei farmaci e da opinioni di esperti e concordano parzialmente con quanto riportato da alcune Linee Guida (EHRA 2013, HAS 2013), anche queste basate su opinioni di esperti.

#### Chirurgia/Procedura programmata

Nei pazienti in trattamento con NAO, in considerazione della prevedibilità dell'effetto anticoagulante non è ritenuta necessaria la bridging therapy prima e dopo un intervento chirurgico/procedura programmata.

Nei pazienti in terapia con NAO, oltre a considerare aspetti generali (età, eventuali terapie in atto), si suggerisce di programmare il tempo di sospensione del farmaco prima dell'intervento chirurgico/procedura tenendo conto delle caratteristiche del farmaco, della funzione renale e del rischio di sanguinamento della procedura da eseguire (si vedano tabelle 3.4.1 e 3.4.2), in accordo con l'anestesista e il chirurgo. In particolare:

- in caso di intervento chirurgico/procedura programmata con un basso rischio sanguinamento sospendere il NAO in media 24 ore prima;
- in caso di intervento chirurgico/procedura programmata con un rischio sanguinamento moderato/elevato sospendere il NAO in media 48 ore prima;
- per i pazienti in terapia con dabigatran, la durata della sospensione prima di un intervento chirurgico/procedura programmata dovrà essere adeguata alla funzione renale (vedi tabella 3.4.1).

#### NOTA DI BUONA PRATICA

**E' consigliabile che le singole SC che svolgono interventi/procedure compilino una lista di interventi/procedure con i relativi tempi di sospensione dei NAO in relazione al rischio di sanguinamento, e che attuino un attento monitoraggio perioperatorio dei pazienti.**

#### Chirurgia/Procedura d'urgenza

Nei pazienti in trattamento con NAO che devono essere sottoposti ad un intervento chirurgico/procedura non programmata, il farmaco deve essere sospeso. Se le condizioni cliniche lo consentono, si dovranno attendere almeno 12 ore, o se possibile 24 ore, dall'ultima somministrazione del farmaco. Se l'intervento non può essere posticipato il rischio di sanguinamento sarà aumentato.

**Tabella 3.4.1 - Tempi di sospensione dei NAO in pazienti con FANV prima dell'intervento chirurgico in relazione alla funzionalità renale e al rischio di sanguinamento (modificata da EHRA 2013).**

Clearance cretinina (ClCr, ml/min)	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	Rischio di sanguinamento		Rischio di sanguinamento		Rischio di sanguinamento	
	Basso	Alto	Basso	Alto	Basso	Alto
ClCr ≥ 80	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore
ClCr 50-80	≥ 36 ore	≥ 72 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore
ClCr 30-50	≥ 48-72 ore	≥ 96 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore
ClCr 15-30	Controindicato		≥ 36 ore	≥ 48 ore	≥ 36 ore	≥ 48 ore
ClCr < 15	Non indicato					

**Tabella 3.4.2 - Esempi di interventi a diverso rischio di sanguinamento (lista modificata da EHRA 2013).**

Classe di rischio	Esempi
<b>Interventi a rischio molto basso di sanguinamento (se possibile una buona emostasi locale) che più spesso non dovrebbero richiedere la sospensione dell'anticoagulante</b>	Interventi odontoiatrici - estrazione di 1-3 denti - chirurgia parodontale - incisione di ascessi - implantologia Interventi oculistici - interventi per cataratta o glaucoma Endoscopia senza biopsie Chirurgia superficiale (es. incisione di ascessi, piccole asportazioni dermatologiche,...)
<b>Interventi a basso rischio di sanguinamento</b>	Endoscopia con biopsia Biopsie di prostata o vescica Angiografia Impianto di PaceMakers o ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Studio elettrofisiologico o ablazione con radiofrequenze di tachicardia sopraventricolare
<b>Interventi ad alto rischio di sanguinamento</b>	Interventi di cardiocirurgia: ablazioni sinistre complesse (isolamento vena polmonare, ablazione di tachicardia ventricolare), trattamento di aneurismi Biopsia renale ed epatica, chirurgia renale ed epatica TURP (Resezione Transuretrale della Prostata) Anestesia spinale o epidurale Puntura lombare diagnostica Chirurgia testa-collo (tiroidectomia), toracica (lobectomia, resezioni esofagee, chirurgia del mediastino) e addominale (resezioni intestinali, fistole, chirurgia pavimento pelvico) Chirurgia ginecologica (isteroannessietomie) Chirurgia mammaria Chirurgia ortopedica maggiore Chirurgia plastica maggiore Interventi neurochirurgici Trapianti

### **Ripresa dei NAO dopo un intervento chirurgico/procedura d'urgenza o programmato.**

Nei pazienti in trattamento con NAO, il timing di ripresa del farmaco dopo l'intervento chirurgico o della procedura è basato sulle caratteristiche del farmaco e sul rischio di sanguinamento. Le LG EHRA (2013) raccomandano:

- per le procedure con emostasi completa ed immediata il farmaco può essere assunto 6-8 ore dopo l'intervento. Lo stesso si applica per l'anestesia spinale/epidurale e per la puntura lombare diagnostica qualora siano state atraumatiche e con aspirato senza sangue.
- nella maggior parte dei casi, anche in considerazione della mancanza di un antidoto, è preferibile attendere 48-72 ore.

Per la profilassi post-chirurgica, in attesa di riprendere i NAO, utilizzare la profilassi consueta.

### 3.5 Passaggio da un anticoagulante ad un altro

#### Razionale e metodi

Il proseguimento della terapia anticoagulante, nel passaggio tra diverse terapie (AVK, NAO, parenterale), è importante e deve essere fatto riducendo al minimo i rischi. In assenza di evidenze robuste e della limitata esperienza clinica nell'uso dei NAO (AHRQ 2013), le note successive fanno riferimento alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche e derivano da schede tecniche e da opinioni di esperti (EHRA 2013). **Per maggiori dettagli si consultino le schede tecniche.**

#### Da AVK a NAO:

- è necessario interrompere la somministrazione dell'AVK per almeno 48 ore (warfarin) o 24 ore (acenocumarolo).
- l'inizio della somministrazione dei NAO è legata al raggiungimento di un valore soglia di INR indicativamente < 2 (consenso del gruppo di lavoro) (si vedano le schede tecniche).

Nei pazienti che passano dagli AVK a NAO, dopo l'assunzione dei NAO i valori dell'INR saranno falsamente elevati. L'INR non è indicato per misurare l'attività anticoagulante dei NAO e quindi non deve essere utilizzato.

#### Da NAO a AVK

A causa della lenta insorgenza d'azione di AVK, il raggiungimento del range terapeutico può richiedere alcuni giorni, con ampia variabilità individuale; pertanto, i NAO e gli AVK devono essere somministrati in concomitanza finché l'INR avrà raggiunto un intervallo considerato opportuno.

Per **rivaroxaban ed apixaban** è prevista la co-somministrazione fino a quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è  $\geq 2,0$  (si vedano schede tecniche).

Per il **dabigatran**, l'inizio della terapia con l'AVK deve essere stabilito sulla base della CICr stimata tramite formule (vedi paragrafo 3.1) con le seguenti modalità:

- CICr  $\geq 50$  ml/min, iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato
- CICr  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min, iniziare l'AVK 2 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato

Poiché i NAO possono modificare l'INR, influenzandone il valore nel periodo di co-somministrazione di NAO-AVK, è importante che 1) l'INR sia misurato subito prima dell'assunzione della dose successiva di NAO durante la co-somministrazione, e 2) che l'INR sia rivalutato almeno 24 ore dopo l'ultima dose di NAO. Si raccomanda inoltre di monitorare attentamente l'INR nel primo mese fino al raggiungimento di valori stabili (tre misurazioni consecutive con valori compresi tra 2,0 e 3,0) (EHRA 2013).

#### Da anticoagulanti parenterali a NAO

La somministrazione dei NAO deve avvenire - da 0 a 2 ore prima della prevista successiva somministrazione dell'anticoagulante parenterale (per esempio EBPM), oppure - al momento dell'interruzione del farmaco a somministrazione continua (per esempio UFH). Si suggerisce maggiore attenzione ai pazienti affetti da insufficienza renale per il prolungamento del tempo di escrezione dell'eparina.

#### Da NAO a anticoagulanti parenterali

Si somministra la prima dose dell'anticoagulante parenterale (UFH, EBPM) quando la dose successiva del NAO avrebbe dovuto essere somministrata. Per quanto riguarda il **dabigatran**, si raccomanda di attendere 12 ore (FANV) o 24 ore (prevenzione TEV) prima di passare all'anticoagulante parenterale.

#### DA NAO ad altro NAO (pazienti con FANV)

Nei pazienti affetti da **FANV**, il passaggio da un NAO ad altro può essere effettuato nel momento in cui è prevista la dose successiva, ad eccezione dei pazienti con insufficienza renale per i quali occorre considerare un intervallo più lungo (si veda tab 3.5 e tab 3.4.1 di questo documento).

**Tabella 3.5 - Emivita stimata (e effetto su AUC) delle concentrazioni di NAO plasmatiche in diversi stadi della patologia cronica renale rispetto a controlli sani (modificata da tabella 6 EHRA 2013).**

	<b>Dabigatran*</b>	<b>Rivaroxaban**</b>	<b>Apixaban</b>
ClCr ≥ 60 ml/min (CKD stadio I e II)	~ 14 h	~ 8,5 h (+44%)	No dati
ClCr 30-60 ml/min (CKD stadio III)	~ 18 h	~ 9 h (+52%)	No dati
ClCr 15-30 ml/min (CKD stadio IV)	~ 28 h (uso controindicato)	~ 9,5 h (+64%)	No dati
ClCr ≤ 15 ml/min (CKD stadio V)	No dati	No dati	No dati

\* Stangier 2010; \*\* Kubitzka 2010 ; CKD= Chronic Kidney Disease

### 3.6 NAO e situazioni particolari (Insufficienza renale, Coronaropatie, Cardioversione, Ictus)

Tutti i NAO presentano un certo grado di escrezione renale (a differenza di warfarin che è completamente metabolizzato a livello epatico), pur se con intensità diversa (maggiore per il dabigatran). Un peggioramento della **funzionalità renale** (evento frequente soprattutto nella popolazione anziana) può comportare un accumulo del farmaco ed un aumentato rischio di sanguinamento (Reilly 2014). I pazienti con ClCr < 30 ml/min (< 25 ml/min per apixaban in pazienti con FANV) non sono stati inclusi negli studi clinici. L'efficacia e la sicurezza delle riduzioni di dosaggio dei NAO in caso di insufficienza renale moderata/severa non sono note (LG AHA 2014).

#### **NOTA DI BUONA PRATICA**

**E' raccomandata l'esecuzione degli esami di funzionalità renale (ClCr stimata mediante formule - vedi paragrafo 3.1) prima dell'inizio della terapia anticoagulante con NAO.**

**In corso di trattamento con NAO, in particolare dabigatran, è raccomandato un attento monitoraggio della funzionalità renale (ClCr stimata mediante formule - vedi paragrafo 3.1).**

La coesistenza di una **fibrillazione atriale e di una patologia coronarica** è una situazione clinica frequente. Si tratta di una situazione dalla gestione complessa (potendo richiedere un contemporaneo trattamento antiaggregante e anticoagulante) ed associata ad un significativo aumento del rischio di morte. Dal momento che le evidenze di letteratura disponibili sull'uso dei NAO in questo contesto sono insufficienti per formulare raccomandazioni cliniche evidence-based, il gruppo di lavoro ha ritenuto opportuno rimandare a quanto suggerito dalla Linea Guida prodotta da esperti dell'EHRA (Europace 2013, capitolo 12 pagina 642).

Analogamente, si rimanda alle LG EHRA (EHRA 2013, cap. 13 pag. 646) circa l'uso della **cardioversione** in pazienti in trattamento con NAO, dal momento che non vi sono attualmente dati prospettici sulla sicurezza d'uso dei NAO in questo contesto.

Per gli stessi motivi, si rimanda alle LG EHRA (EHRA 2013, cap. 14 pag. 646) anche per le indicazioni circa la gestione dell'**ictus** in pazienti in trattamento con NAO.

## 3.7 Informazioni ai pazienti e follow-up dei pazienti in trattamento di lungo periodo

### Razionale

La gestione dei pazienti in trattamento con NAO, in particolare di lungo periodo (FANV, terapia della TVP), è semplificata dal fatto che non si ritengono necessari controlli routinari della coagulazione. In ogni caso, ad oggi non sono disponibili indagini routinarie di laboratorio che permettano di quantificare con sicurezza l'attività anticoagulante dei NAO e vi è incertezza sulla interpretazione dei parametri standard di coagulazione in corso di trattamento con i NAO. Questo limite non consente di verificare la compliance del paziente direttamente attraverso l'assetto emostatico.

Tutti i NAO presentano un certo grado di escrezione renale (a differenza di warfarin che è completamente metabolizzato a livello epatico), pur se con intensità diversa (maggiore per il dabigatran). Un peggioramento della funzionalità renale (evento frequente soprattutto nella popolazione anziana) può comportare un accumulo del farmaco e un aumentato rischio di sanguinamento (Reilly 2014).

Le interazioni farmacologiche con i NAO ad oggi note (si veda cap.3.2) sono più limitate rispetto agli AVK. Tuttavia, alcune sono potenzialmente gravi.

Il dabigatran può provocare dispepsia (oltre 11% nei pazienti in dabigatran vs 6% nei pazienti in trattamento con warfarin nel trial RELY); nel trial RELY oltre il 2% dei pazienti in dabigatran vs 0,6% dei pazienti in trattamento con warfarin hanno abbandonato lo studio a causa di disturbi gastrointestinali quali dolore, vomito, diarrea.

I NAO inducono un effetto anticoagulante rapido (entro poche ore), che scompare mediamente entro 24 ore. La mancata assunzione di più di una dose può comportare una riduzione dell'effetto anticoagulante ed una riduzione della protezione antitrombotica.

Attualmente non sono disponibili dati sulla compliance al trattamento con i NAO al di fuori dei trials e non vi sono studi su come poterla ottimizzare (ER 2013) (è in corso uno studio europeo sull'apixaban a cui partecipa anche la nostra Azienda).

### Metodi

In assenza di evidenze robuste e della limitata esperienza clinica nell'uso dei NAO, le note successive derivano dalle schede tecniche dei farmaci e da opinioni di esperti e concordano parzialmente con quanto riportato da alcune Linee Guida (anche queste basate su opinioni di esperti). Per ulteriori aspetti legati alla sicurezza d'uso dei NAO si vedano gli altri paragrafi del capitolo 3 (aspetti di sicurezza) e le schede tecniche dei farmaci.

### Inizio del trattamento con NAO

Prima dell'inizio della terapia con NAO è necessario eseguire la determinazione della funzione renale (ClCr stimata con formule – vedi paragrafo 3.1), della funzione epatica e dei livelli di emoglobina.

Il paziente deve essere adeguatamente istruito, in particolare:

- sull'importanza della stretta aderenza alla posologia pianificata; la mancata assunzione di più di una dose può comportare una riduzione dell'effetto anticoagulante, mentre l'assunzione di dosi eccessive può aumentare il rischio di sanguinamento; in questi casi è opportuno che il paziente contatti il medico;
- sulla necessità di consultare il medico prima dell'assunzione di ogni farmaco/medicamento aggiuntivo, anche da banco;
- sulla necessità di comunicare l'uso di NAO prima della effettuazione di interventi o procedure chirurgiche;
- sulla necessità di rivolgersi al medico in presenza di sanguinamenti ripetuti, anche di modesta entità o di sintomi gastrici e di recarsi urgentemente in Pronto Soccorso in caso di sanguinamenti importanti;
- per dabigatran: i pazienti devono essere istruiti a non aprire le capsule poiché ciò può causare aumento del rischio di sanguinamento.

#### NOTA DI BUONA PRATICA

Al momento della dimissione, è opportuno utilizzare il Foglio informativo per i pazienti sull'uso dei nuovi anticoagulanti orali (di seguito riportato), avendo cura di barrare ed evidenziare l'indicazione clinica per lo specifico farmaco somministrato.

Al fine di diffondere il presente documento ai medici di famiglia, è opportuno che nella lettera di dimissione sia indicata la modalità per accedere al documento (es. link al sito aziendale).

## Controlli periodici

Una rivalutazione periodica del paziente è necessaria al fine di verificare:

- il grado di adesione alla terapia (è opportuno chiedere al paziente di portare con sé le compresse/capsule rimaste);
- l'eventuale comparsa di segni/sintomi di eventi tromboembolici/emorragici;
- l'eventuale comparsa di altri eventi avversi;
- l'utilizzo recente di farmaci aggiuntivi (prescritti o da banco);
- la funzionalità renale;
- l'appropriatezza del trattamento prescritto.

È proponibile un primo controllo a 1 mese dall'inizio del trattamento, e successivamente almeno ogni 6 mesi in base alle condizioni cliniche del singolo paziente, con controlli più ravvicinati nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi paragrafo 3.6) e pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci che possono interagire con i NAO.

Ad oggi non sono disponibili test routinari di laboratorio che permettano di monitorare l'attività anticoagulante dei NAO.

## Riferimenti bibliografici - Capitolo 3

- AHA 2014. Craig T. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology, in press.
- AHRQ 2013. Lopes RD et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Comparative Effectiveness Review No. 123. AHRQ Publication No. 13-EHC113-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)
- Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. Am J Cardiol 2013; 112: 1973-9.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010; 363: 1875-6.
- EHRA 2013. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15: 625-51.
- Eliquis® (apixaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))
- EMA-AIFA 2013. Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 13 settembre 2013. ([http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii\\_aifa\\_implementation\\_IT.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_aifa_implementation_IT.pdf))
- ER 2013. Maestri E, Marietta M, Palareti G, Magrini N, Marata AM. Nuovi anticoagulanti Orali nella fibrillazione Atriale Pacchetti Informativi sui Farmaci 2013;1:1-12 (<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/pacchetti-informativi-sui-farmaci/NAO>)
- HAS 2013 Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). Luglio 2013 ([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux-non-antivitamine-k-apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-et-rivaroxaban-xarelto-fiche-bum](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux-non-antivitamine-k-apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-et-rivaroxaban-xarelto-fiche-bum))
- Healey JS et al. Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY Randomized Trial. Circulation 2012; 126: 343-8.
- Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. Circulation 2004; 110: 1658-63.
- Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Brit J Clin Pharmacol 2010; 70: 703-12.
- Pradaxa® (dabigatran etexilate). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))
- Reilly PA. et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol 2014; 63: 321-8).
- Sipahi I, Celik S, Tozun N. A Comparison of Results of the US Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Program With Randomized Clinical Trials: The Case of Gastrointestinal Tract Bleeding With Dabigatran. JAMA Intern Med 2013 Nov 18. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12217.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an openlabel, parallel-group, single-centre study. Clin Pharmacokinet 2010; 49: 259-68.

- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172: 397-402.
- Xarelto® (rivaroxaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human\\_med\\_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))



**FOGLIO INFORMATIVO PER I PAZIENTI SULL'USO DEI  
NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI**  
pagina 1

**AOU Città della Salute e della Scienza - Torino**

Cognome Nome:..... Diagnosi:.....

Farmaco:..... Data di inizio della terapia:...../...../.....

Durata della terapia consigliata: .....

La terapia anticoagulante che le è stata consigliata ha lo scopo di ridurre il rischio di trombosi e di tromboembolie; la terapia anticoagulante ha come effetto collaterale un aumento del rischio di emorragie. Per ridurre al massimo i rischi di questa terapia, potenzialmente molto gravi, è bene seguire alcune regole:

- E' molto importante ricordarsi di assumere il farmaco, la durata dell'effetto di questi farmaci è breve per cui se si dimentica di assumerlo aumenterà il rischio di trombosi.
- Assuma l'anticoagulante sempre alle stesse ore che le sono state consigliate.
- Il rivaroxaban (XARELTO) deve essere assunto con il pasto in quanto viene assorbito meglio.
- Si ricordi di non aprire le capsule di dabigatran (PRADAXA).
- **Se dimentica di assumere la compressa all'ora indicata segua le indicazioni riportate sul retro di questa pagina. Nel dubbio contatti il medico.**
- Se dimentica di assumere più di una compressa contatti il medico.
- Alcuni farmaci possono modificare l'effetto dell'anticoagulante; consulti un medico prima di assumere qualsiasi farmaco.
- In caso di dolore o febbre eviti l'uso di farmaci anti-infiammatori (ad esempio: aspirina, "Voltaren", "Toradol", "Feldene", ecc) perché aumentano il rischio di sanguinamento.
- In caso di dolori o febbre o malattie da raffreddamento utilizzi: paracetamolo ("Tachipirina", "Efferalgan").
- La terapia anticoagulante con apixaban (ELIQUIS) e dabigatran (PRADAXA) non è raccomandata durante la gravidanza e l'allattamento; l'uso del rivaroxaban (XARELTO) è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. Consulti il suo medico riguardo i metodi anticoncezionali o se vuole pianificare una gravidanza.
- Eviti le iniezioni intramuscolari (possono provocare ematomi intraglutei).
- Consulti il suo medico riguardo l'inizio di sport o attività fisiche che possono procurare traumi o ferite.
- Se si è ipertesi, mantenere sotto controllo i valori della pressione arteriosa.
- Se nota la presenza di sangue nelle urine o nelle feci (o anche in presenza di feci scure, colore caffè), o un prolungato sanguinamento dal naso, o se compaiono estesi ematomi, si rechi presso il Pronto Soccorso di competenza.
- Ricordi di segnalare sempre al dentista o altro medico o chirurgo che sta assumendo un anticoagulante, il suo nome e quando avete assunto l'ultima dose.
- In caso di traumi, anche lievi, è sempre consigliabile consultare un medico, e in caso di traumi al cranio, torace o all'addome recarsi al Pronto Soccorso di competenza.
- Si ricorda la necessità di effettuare periodici controlli della funzionalità renale (il primo dopo 1 mese, poi almeno ogni 6 mesi o qualora vi siano situazioni che la possano modificare).

**FOGLIO INFORMATIVO PER I PAZIENTI SULL'USO DEI  
NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI**  
pagina 2

**Cosa fare se si dimentica di assumere una dose dei nuovi anticoagulanti**

**Nota:** poiché il comportamento è diverso per i vari farmaci e per le diverse indicazioni, presti attenzione a quale farmaco sta assumendo e per quale indicazione lo sta assumendo (fibrillazione atriale, profilassi trombotica venosa dopo protesi di anca o ginocchio, terapia trombotica venosa o embolia polmonare)

		<b>Farmaco: dabigatran (es. PRADAXA)</b>
<input type="checkbox"/>	Fibrillazione atriale	La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Dopo di che la dose dimenticata deve essere omessa. Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.
<input type="checkbox"/>	Profilassi trombotica venosa (dopo protesi anca o ginocchio)	Si raccomanda di proseguire la terapia il giorno successivo con lo schema consueto.
		<b>Farmaco: rivaroxaban (es. XARELTO)</b>
<input type="checkbox"/>	Fibrillazione atriale	In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.
<input type="checkbox"/>	Profilassi trombotica venosa (dopo protesi anca o ginocchio)	In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve prendere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno seguente con l'assunzione monogiornaliera abituale. Xarelto può essere assunto indipendentemente dai pasti.
<input type="checkbox"/>	Terapia trombotica venosa o embolia polmonare	<b>Fino a 21 giorni dopo l'intervento (dose di 15 mg per due volte al giorno)</b> In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con 15 mg due volte al giorno (giorno 1 - 21), il paziente deve assumere Xarelto immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di Xarelto. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno. <b>Dal giorno 22 dopo l'intervento e giorni successivi (dose di 20 mg una sola volta al giorno)</b> In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera (giorno 22 e successivi), il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.
		<b>Farmaco: apixaban (es. ELIQUIS)</b>
<input type="checkbox"/>	Fibrillazione atriale	In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve prendere Eliquis immediatamente e quindi continuare con l'assunzione due volte al giorno come in precedenza.
<input type="checkbox"/>	Profilassi trombotica venosa (dopo protesi anca o ginocchio)	In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve prendere Eliquis immediatamente e quindi continuare con l'assunzione due volte al giorno come in precedenza.

## 4. POSSIBILE UTILIZZO DEI NAO NEI PAZIENTI CON FANV

- Nei Pazienti con nuova diagnosi di FANV, con rischio di cardioembolismo, è indicato l'uso di warfarin o ASA o NAO?
- Nei Pazienti con diagnosi di FANV, con rischio di cardioembolismo, già in trattamento con warfarin o con ASA, è indicato lo shift con un NAO?
- Se è indicato l'utilizzo di un NAO, quale è preferibile?
- Ci sono dei sottogruppi nei quali è necessario modificare la raccomandazione generale?

### 4.1 Razionale

La Fibrillazione Atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca persistente; la sua frequenza aumenta con l'età. Nell'85-90% dei casi si presenta come Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). La FA non valvolare è un forte e indipendente predittore del rischio di ictus cerebrale. In assenza di tromboprofilassi il rischio di ictus ischemico nei pazienti con FANV è in media di circa il 5% per anno, ma il rischio di ictus varia considerevolmente nei diversi gruppi di pazienti con FA. La profilassi antitrombotica per la prevenzione dell'ictus è associata ad un aumentato rischio di sanguinamento (ACCP 2012, Cochrane 2013, ER 2013). Gli anticoagulanti antagonisti della Vitamina K (AVK) hanno rappresentato fino ad oggi i farmaci di riferimento per la prevenzione del cardioembolismo nei pazienti con FA. Per i pazienti con FA non valvolare sono da poco utilizzabili i NAO per i quali non si ritengono necessari controlli regolari dei parametri coagulativi.

Le caratteristiche di generalizzabilità e trasferibilità degli studi registrativi dei NAO nei pazienti con FANV è riportata nel capitolo 1 (Qualità delle prove e forza delle raccomandazioni). Si segnala il dibattito ripreso nel British Medical Journal su parte dei risultati del trial RELY non pubblicati che suggerirebbero l'utilità del monitoraggio del dabigatran ematico nel ridurre il rischio di sanguinamenti (Charlton 2014), Una sintesi dei risultati degli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei NAO è riportata nell'appendice 1.

Per ulteriori aspetti legati alla sicurezza d'uso dei NAO si veda il capitolo 3 (aspetti di sicurezza).

### 4.2 Metodo usato per la definizione delle raccomandazioni

In base alle linee guida e agli altri documenti consultati (si veda bibliografia) si è scelto di usare come riferimento principale per formulare una prima bozza di risposte ai quesiti concordati le LG dell'ESC 2012 e dell'Emilia Romagna 2013, integrandole con alcune puntualizzazioni riprese da altri documenti (in particolare dalle LG SIGN 2012, HAS 2013, AIFA 2012, AHA 2014, NICE 2014) e da opinioni del gruppo di lavoro.

### 4.3 Raccomandazioni e note

Valutazione del rischio	
<b>1</b>	E' raccomandato l'uso dello score CHA2DS2-VASc per la valutazione del rischio di ictus nella FA non-valvolare.
<b>2</b>	Lo score HAS-BLED (peraltro pienamente applicabile solo nei pazienti già in trattamento con AVK) può essere d'aiuto nella valutazione del rischio emorragico nei pazienti con FA non-valvolare.
<b>3</b>	Nei pazienti con FA non-valvolare con uno score CHA2DS2-VASc = 0 (ovvero, con età inferiore a 65 anni e in presenza di sola FA) che sono a basso rischio, in assenza di altri fattori di rischio, non è raccomandata la terapia antitrombotica.
<b>4</b>	Le pazienti di genere femminile di età inferiore a 65 anni e con presenza di sola FA non-valvolare (ma che hanno uno score CHA2DS2-VASc = 1 in virtù del loro genere) sono da considerarsi a basso rischio e la terapia antitrombotica non dovrebbe essere considerata.
<b>5</b>	Nei pazienti con FANV con uno score CHA2DS2-VASc = 1 (con esclusione delle pazienti con tale score solo in virtù del loro genere, si veda raccomandazione n.4), dovrebbe essere considerata la terapia con uno degli anticoagulanti orali con questa indicazione.
<b>6</b>	Nei pazienti con FANV con uno score CHA2DS2-VASc ≥ 2, in assenza di controindicazioni, è raccomandata la terapia con uno degli anticoagulanti orali con questa indicazione.
<b>7</b>	Quando il paziente con FANV ed indicazione all'uso di anticoagulanti orali rifiuta l'uso di anticoagulanti orali (sia AVK sia NAO), dovrebbe essere considerata una terapia antiaggregante, in accordo alle raccomandazioni di LG di buona qualità.

### Note sulla scelta del farmaco

Nei pazienti con FA non valvolare la scelta della strategia terapeutica sul singolo paziente dovrà tenere conto:

- del rischio individuale sia embolico sia emorragico (si vedano strumenti pag. 28)
- delle controindicazioni assolute e relative all'uso degli anticoagulanti in generale e dei singoli farmaci in particolare

Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare i NAO sono attualmente proponibili, in accordo al Piano terapeutico AIFA (2014), nelle condizioni di elegibilità riportate di seguito:

NB: Gli score di rischio tromboembolico dei Piani terapeutici riflettono le caratteristiche dei pazienti arruolati nei singoli trials (si veda alle pagine 29-30).

**DABIGATRAN:** almeno una delle seguenti:

1. Combinazione di tutti e due i seguenti criteri:  $CHA_2DS_2\_VASc \geq 1$  E  $HAS-BLED > 3$ , oppure
2. TTR negli ultimi 6 mesi  $\leq 70\%$ , oppure
3. Difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR

**RIVAROXABAN:** almeno una delle seguenti:

1. Combinazione di tutti e due i seguenti criteri:  $CHA_2DS_2\_VASc > 3$  E  $HAS-BLED > 3$ , oppure
2. TTR negli ultimi 6 mesi  $\leq 60\%$ , oppure
3. Difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR

**APIXABAN:** almeno una delle seguenti:

1. Combinazione di tutti e due i seguenti criteri:  $CHA_2DS_2\_VASc \geq 1$  E  $HAS-BLED > 3$ , oppure
2. TTR negli ultimi 6 mesi  $\leq 70\%$ , oppure
3. Difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR

1. I NAO non devono essere utilizzati nei pazienti con FA in presenza di protesi valvolare e valvulopatia severa e nei casi segnalati nel capitolo 3. Aspetti di sicurezza nell'uso dei NAO.
2. Si suggerisce in particolare di considerare i NAO:
  - Nei pazienti con FANV già in trattamento con AVK, in caso di:
    - difficoltà nel mantenimento dell'INR nel range terapeutico
    - difficoltà logistico-organizzative a eseguire un adeguato monitoraggio di INR
    - condizioni cliniche particolari che rendono gravosa la terapia con AVK
  - Nei pazienti con nuova diagnosi di FANV, in caso di:
    - difficoltà logistico-organizzative a eseguire un adeguato monitoraggio di INR
    - condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile da parte del paziente la terapia con AVK
3. Si suggerisce di considerare gli AVK
  - Nei pazienti con FANV già in trattamento che mantengono buoni livelli di anticoagulazione; tale preferenza è particolarmente forte per i pazienti di oltre 80 anni (ER 2013, Reilly 2014).
  - Indipendentemente dal TTR e anche in pazienti con nuova diagnosi di FANV, nei pazienti in doppia antiaggregazione.
4. Nei pazienti con FANV con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale si suggerisce di considerare l'uso di un farmaco anticoagulante orale diverso dal dabigatran.

TTR= Tempo Trascorso in Range

Una valutazione comparativa di efficacia e sicurezza dei diversi NAO, in assenza di confronti diretti, è stata pubblicata su BMJ (Cameron et al. 2014).

### NOTA DI BUONA PRATICA

Nel caso si opti per uno dei nuovi anticoagulanti orali nei pazienti con FANV occorre prendere in considerazione:

- la relativa mancanza di esperienza nell'uso sul lungo periodo rispetto a AVK;
- la mancanza di un antidoto che ne interrompa rapidamente l'effetto anticoagulante (sebbene l'emivita sia relativamente breve);
- i dati limitati sull'uso in pazienti con valori estremi di peso corporeo e in quelli con ridotta funzionalità renale o epatica;
- le possibili interazioni con altri farmaci (si veda cap.3.2);
- i dati sul possibile aumento di rischio di infarto del miocardio con gli inibitori diretti della trombina (es. dabigatran) (Connolly 2010, Sipahi 2013, Uchino 2012, Artang 2013).

#### 4.4 Posologia NAO per FANV (modificata da schede tecniche).

La tabella seguente sintetizza le informazioni riportate nelle schede tecniche dei singoli NAO relativamente alla posologia nei pazienti con FANV. Per maggiori dettagli si rimanda alle schede tecniche.

Principio attivo	Posologia STANDARD	Posologia RIDOTTA*
<b>DABIGATRAN</b>	150 mg x 2 os	<p>110 mg x 2 os:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• età pari o superiore a 80 anni;</li> <li>• in trattamento concomitante con verapamil;</li> <li>• pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) (da LG ESC e parere del gruppo di lavoro)</li> </ul> <p><b>Dosaggio da valutare su base individuale (300 mg die o 220 mg die) nei seguenti gruppi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti di età compresa tra 75 e 80 anni;</li> <li>• pazienti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo;</li> <li>• altri pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento</li> </ul> <p><b>Per i soggetti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo,</b> in considerazione dell'elevato rischio di sanguinamento gastro-intestinale maggiore associato all'uso di dabigatran, si può considerare la dose di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno.</p> <p><b>Controindicato in pazienti con insufficienza renale grave (ClCr &lt; 30 ml/min)</b></p>
<b>RIVAROXABAN</b>	20 mg die os a stomaco pieno	<p><b>15 mg die os a stomaco pieno:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) o grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min).</li> </ul> <p>Si <u>sconsiglia</u> l'uso in pazienti con clearance della creatinina &lt; 15 ml/min.</p> <p>Da usare <u>con cautela</u> nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min).</p>
<b>APIXABAN</b>	5 mg x 2 os	<p><b>2,5 mg x 2 os:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• se il paziente ha almeno due delle seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>- età ≥ 80 anni,</li> <li>- peso ≤ 60Kg</li> <li>- creatinina ≥ 1,5</li> </ul> </li> <li>• se clearance della creatinina 15-29 ml/min</li> </ul> <p><b>Non raccomandato in pazienti con clearance della creatinina &lt; 15 ml/min</b></p>

\* per la stima della funzionalità renale si utilizzino le formule riportate nel paragrafo 3.1

#### 4.5 Correzione errori di dosaggio (FANV)

Il comportamento suggerito in caso di dimenticanza di una dose, assunzione di dose doppia o incertezza sull'assunzione della dose è basato su schede tecniche e pareri di esperti (panel EHRA) ed è riportato di seguito (modificato da EHRA 2013).

##### Mancata assunzione di una dose

Non assumere una doppia dose per compensare la singola dose dimenticata.

Per i NAO che si assumono ogni 12 ore il paziente può assumere la dose dimenticata fino a 6 ore dopo l'orario previsto. Se questo non è possibile, la dose dimenticata dovrebbe essere saltata. Per i NAO che si assumono ogni 24 ore il paziente può assumere la dose dimenticata fino a 12 ore dopo l'orario previsto. Se questo non è possibile, la dose dimenticata dovrebbe essere saltata.

##### Assunzione di dose doppia

Per i NAO che si assumono ogni 12 ore si può optare di saltare la dose successiva (cioè dopo 12 ore), e ricominciare l'assunzione dopo 24 ore. Per i NAO che si assumono ogni 24 ore, il paziente dovrebbe continuare la normale posologia, cioè senza saltare la dose giornaliera successiva.

##### Incertezza sull'assunzione della dose da parte del paziente

Per i NAO che si assumono ogni 12 ore si può optare di NON assumere una dose aggiuntiva, ma di continuare con la posologia prevista (cioè dopo 12 ore). Per i NAO che si assumono ogni 24 ore, si può suggerire di assumere una dose aggiuntiva e poi continuare come pianificato.

## 4.6 Strumenti per la valutazione del rischio embolico e emorragico

La valutazione del rischio può essere effettuata attraverso il calcolo di punteggi (score), che quantificano il rischio in termini di eventi/anno. Per la valutazione del rischio embolico sono utilizzabili gli score CHADS<sub>2</sub> (il primo strumento elaborato) e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (più recente, consente un miglior dettaglio del rischio nei pazienti con FA e valori bassi di CHADS<sub>2</sub>). Per la valutazione del rischio emorragico è utilizzabile lo score HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly [>65 years], Drugs/alcohol concomitantly), sviluppato per stimare il rischio emorragico nei pazienti in trattamento con warfarin. La validità di questi score è moderata (AHRQ 2013). Entrambi gli score CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sono basati su studi che includevano anche pazienti in trattamento anticoagulante.

### Rischio embolico

(modificata da ER 2013-Maestri E, Marietta M, Palareti G, Magrini N, Marata AM. Nuovi anticoagulanti Orali nella fibrillazione Atriale Pacchetti Informativi sui Farmaci 2013;1:1-12. Insetto n.1/2013)

CHADS <sub>2</sub> (1) Punteggi attribuiti ai fattori di rischio		Score (1) CHADS <sub>2</sub>	Eventi cardioembolici in 100 pazienti/anno (IC)
Pregresso ictus/TIA	2	0	1,9 (1,2-3,0)
Iipertensione arteriosa	1	1	2,8 (2,0-3,8)
Età ≥ 75 anni	1	2	4,0 (3,1-5,1)
Scompenso cardiaco recente	1	3	5,9 (4,6-7,3)
Diabete	1	4	8,5 (6,3-11,1)
Nessuno dei precedenti	0	5	12,5 (8,2-17,5)
		6	18,2 (10,5-27,4)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc (2) Punteggi attribuiti ai fattori di rischio		Score (3) CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Eventi cardioembolici in 100 pazienti/anno (IC)
Pregresso ictus/TIA	2	0	0,78 (0,58-1,04)
Età ≥ 75 anni	2	1	2,01 (1,70-2,36)
Età 65-74 anni	1	2	3,71 (3,36-4,09)
Sesso femminile	1	3	5,92 (5,53-6,34)
Scompenso cardiaco recente	1	4	9,27 (8,71-9,86)
Iipertensione arteriosa	1	5	15,26 (14,35-16,24)
Diabete	1	6	19,74 (18,21-21,41)
Vasculopatia	1	7	21,50 (18,75-24,64)
Nessuno dei precedenti	0	8	22,38 (16,29-30,76)
		9	23,64 (10,62-52,61)

### Rischio emorragico

(modificata da ER 2013-Maestri E, Marietta M, Palareti G, Magrini N, Marata AM. Nuovi anticoagulanti Orali nella fibrillazione Atriale Pacchetti Informativi sui Farmaci 2013;1:1-12. Insetto n.1/2013)

HAS-BLED (4) Punteggi attribuiti ai fattori di rischio		Score (4) HAS-BLED	Emorragie maggiori in 100 pazienti/anno (IC)
Pregresso ictus/TIA	1	0	1,13
Età ≥ 65 anni	1	1	1,02
Storia di emorragia o tendenza emorragica	1	2	1,88
Iipertensione arteriosa	1	3	3,74
Farmaci (antiaggreganti, FANS)	1	4	8,70
Alcol	1	5	12,50
INR Instabile	1	6-9	non valutabili per mancato rilievo di eventi per questi punteggi
Insufficienza epatica o renale (1 punto ciascuna)	1		
Nessuno dei precedenti	0		

Riferimenti: 1) Gage BF, Jama 2001 - 2) lip GYH, Chest 2010 - 3) Olesen GB, BMJ 2011 - 4) Pisters R, Chest 2010.

## 4.7 Caratteristiche dei pazienti inclusi/esclusi dagli studi

Si riportano di seguito le caratteristiche dei pazienti inclusi ed esclusi dagli studi clinici che hanno valutato l'efficacia dei NAO nei pazienti con fibrillazione atriale; è opportuno avere presente questi criteri al momento della prescrizione dei farmaci. Le caratteristiche di generalizzabilità e trasferibilità degli studi registrativi dei NAO nei pazienti con FANV è riportata nel capitolo 1 (qualità delle prove e forza delle raccomandazioni). Una sintesi dei risultati degli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei NAO è riportata nell'appendice 1.

### Percentuali di pazienti inclusi per livelli di CHADS2 score:

RELY (2009) (Dabigatran)	ROCKET-AF (2011) (Rivaroxaban)	ARISTOTILE (2011) (Apixaban)
<p>Pazienti inclusi con CHADS2 score:</p> <p>0-1 : 31-32%</p> <p>2 : 35-37%</p> <p>≥ 3 : 32-33%</p>	<p>Pazienti inclusi con CHADS2 score:</p> <p>0-1 : 0%</p> <p>2 : 13%</p> <p>3 : 43%</p> <p>≥ 4 : 44%</p>	<p>Pazienti inclusi con CHADS2 score:</p> <p>0-1 : 34%</p> <p>2 : 36%</p> <p>≥ 3 : 30%</p>

### Principali criteri di inclusione

RELY (2009) (Dabigatran)	ROCKET-AF (2011) (Rivaroxaban)	ARISTOTILE (2011) (Apixaban)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pazienti con FA (non valvolare) documentata e almeno una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregresso stroke o TIA</li> <li>- Frazione di Eiezione &lt; 40% o segni clinici di scompenso cardiaco in classe NYHA II, III o IV nei 6 mesi precedenti l'arruolamento</li> <li>- Età ≥ 75 anni</li> <li>- Età 65-74 anni in presenza di diabete mellito, ipertensione o coronaropatia</li> </ul> </li> <li>Età ≥ 18 anni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pazienti con FA (non valvolare) documentata e senza cardioversione pianificata</li> <li>Pregresso ictus o TIA o embolia sistemica oppure almeno 2 dei seguenti fattori: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Scompenso cardiaco o Frazione di Eiezione ≤ 35%</li> <li>- Ipertensione arteriosa,</li> <li>- Età ≥ 75 aa,</li> <li>- Diabete mellito</li> </ul> </li> <li>Età ≥ 18 anni</li> <li>Donne non fertili o facenti uso di mezzi contraccettivi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pazienti con FA (non valvolare) o flutter o 2 o più episodi di FA o flutter (documentati all'ECG) a distanza di almeno 2 settimane nei 12 mesi precedenti, associato ad almeno 1 dei seguenti fattori: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Età ≥ 75 anni,</li> <li>- Pregresso stroke, TIA o embolia sistemica,</li> <li>- Scompenso cardiaco sintomatico negli ultimi 3 mesi o Frazione di Eiezione ≤ 40%.</li> <li>- Diabete mellito</li> <li>- Ipertensione in trattamento farmacologico</li> </ul> </li> <li>Età ≥ 18 anni</li> <li>Donne non fertili o facenti uso di mezzi contraccettivi</li> </ul>

## Principali criteri di esclusione

	<b>RELY (2009) (Dabigatran)</b>	<b>ROCKET-AF (2011) (Rivaroxaban)</b>	<b>ARISTOTILE (2011) (Apixaban)</b>
Condizioni cardiache	Patologia valvolare (protesi o patologia valvolare rilevante). Intervento chirurgico per FA o ablazione. Cause reversibili di FA (ipertiroidismo, embolia polmonare, chirurgia cardiaca).  Endocardite infettiva attiva.	Stenosi mitralica significativa. Valvola cardiaca protesica. Cardioversione programmata (elettrica o farmacologica ). Presenza nota di mixoma atriale o trombo ventricolare sinistro. FA causata da un disturbo reversibile (es. tireotossicosi PE, chirurgia recente, MI). Endocardite attiva.	Stenosi mitralica severa o moderata. Intervento di ablazione pianificato. Condizioni che richiedono terapia anticoagulante (protesi valvolare). FA dovuta a causa reversibile. Endocardite infettiva attiva.
Condizioni renali	Clearance creatinina $\leq$ 30ml/min	Clearance creatinina $<$ 30ml/min	Insufficienza renale severa (creatinina $>$ 2,5 mg/dl, o Clearance creatinina $<$ 25 ml/min).
Condizioni epatiche	Malattia epatica attiva con AST, ALT, AP $>$ del doppio; HCV attiva; HBV attiva; HAV attiva.	Nota patologia epatica di rilievo (es. Epatite acuta o cronica attiva, cirrosi) o ALT $>$ 3 volte il limite superiore.	AST, ALT $>$ del doppio; Tbilirubina $\geq$ 1,5 volte.
Altre condizioni	Stroke severo nei 6 mesi precedenti o stroke nei 14 giorni precedenti l'arruolamento. Neoplasia maligna o RT (entro 6 mesi) e aspettativa di vita inferiore a tre anni. Gravidanza o rifiuto all'uso di contraccezione. Controindicazioni al warfarin.	Stroke severo nei 3 mesi precedenti o stroke nei 14 giorni precedenti l'arruolamento. TIA nei 3 giorni precedenti. Grave malattia concomitante con aspettativa di vita inferiore a 2 anni. Gravidanza e allattamento. Controindicazioni al warfarin.	Stroke nei 7 giorni precedenti l'arruolamento. Grave comorbidità con aspettativa di vita inferiore a 1 anno. Gravidanza, allattamento o rifiuto all'uso di contraccezione.
Condizioni associate a maggior rischio di sanguinamento	Chirurgia maggiore mese precedente, o chirurgia programmata nei tre mesi seguenti. Pregresso sanguinamento endocranico/ intraoculare/ spinale/ retroperitoneale/ intraarticolare traumatico. Emorragia gastrointestinale nell'anno precedente. Ulcera gastroduodenale sintomatica o documentata nei 30 giorni precedenti. Diatesi emorragica o alterazione coagulazione. Necessità di anticoagulanti per altra causa da FA. Agenti fibrinolitici entro 48 ore dall'arruolamento.  Ipertensione non controllata. Anemia (Hb $<$ 100 g/L). Trombocitopenia ( $<$ $100 \times 10^9/L$ ).	Emorragia interna attiva. Intervento chirurgico maggiore o trauma entro 30 giorni. Pregressa emorragia intracranica, intraoculare, spinale o intra -articolare atraumatica. Sanguinamento gastrointestinale clinicamente significativo entro 6 mesi precedenti. Patologia emorragica cronica. Nota neoplasia, aneurisma o malformazione vascolare intracranica. Necessità di anticoagulanti per altra causa da FA. Procedura invasiva pianificata con rischio di sanguinamento incontrollato, compresi interventi di chirurgia maggiore.  Ipertensione non controllata. Anemia (Hb $<$ 10 g/dL). Conta piastrinica $<$ 90.000 / $\mu$ L.	Condizioni che richiedono terapia anticoagulante. Condizioni di aumentato rischio sanguinamento per cui è controindicato l'uso di anticoagulanti orali (es. pregressa emorragia intracranica). Chirurgia maggiore pianificata.  Ipertensione non controllata. Anemia (Hb $<$ 9 g/dL). Conta piastrinica $<$ 100.000/ $\mu$ L.
Trattamenti concomitanti		Pazienti in trattamento con: - Aspirina $>$ 100 mg al giorno. - Aspirina in combinazione con tienopiridine entro 5 giorni prima della randomizzazione. - Antipiastrinici per via endovenosa entro 5 giorni prima della randomizzazione. - Fibrinolitici entro 10 giorni prima della randomizzazione. Necessità di un trattamento cronico con un farmaco anti-infiammatorio non steroideo. Il trattamento sistemico con un forte inibitore del citocromo P450 3A4, come ketoconazolo o proteasi inibitori. Il trattamento con un forte induttore del citocromo P450 3A4, come la rifampicina.	Aspirina ( $>$ 165 mg die) o associazione aspirina clopidogrel.
Altro			Incapacità al monitoraggio INR



#### Riferimenti bibliografici - Capitolo 4

- ACCP 2012. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e531S-75.
- AHA 2014. Craig T. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, in press.
- AHRQ 2013. Lopes RD et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Comparative Effectiveness Review No. 123. AHRQ Publication No. 13-EHC113-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)
- AIFA 2012. AIFA CONCEPT PAPER. I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/concept-paper-su-nuovi-anticoagulanti-oral>).
- AIFA 2014. Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio. Aggiornamento versione Registro Eliquis (02/07/2014). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamento-versione-registro-eliquis-02072014> (ultimo accesso luglio 2014)
- ARISTOTILE 2011. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-92.
- Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol* 2013 Dec 15; 112(12): 1973-9.
- Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open* 2014; 4: e004301. doi:10.1136/bmjopen-2013-004301
- Charlton B, Redberg R. The trouble with dabigatran. *BMJ* 2014; 349: g4681.
- Cochrane 2013. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010 Nov 4; 363: 1875-6.
- ESC 2012. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385-413.
- EHRA 2013. Heidbuchel H et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-51.
- Eliquis® (apixaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))
- ER 2013. Maestri E, Marietta M, Palareti G, Magrini N, Marata AM. Nuovi anticoagulanti Orali nella fibrillazione Atriale Pacchetti Informativi sui Farmaci 2013;1:1-12. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/pacchetti-informativi-sui-farmaci/NAO>
- Gage BF et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13; 285(22): 2864-70.
- HAS 2013. Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). Luglio 2013 ([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux-non-antivitamine-k-apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-et-rivaroxaban-xarelto-fiche-bum](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux-non-antivitamine-k-apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-et-rivaroxaban-xarelto-fiche-bum))
- Lip GYH et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation *CHEST* 2010; 137(2): 263-272.
- NICE 2014. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation:the management of atrial fibrillation. NICE clinical guideline 180. June 2014
- Olesen GB et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism In patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study, *BMJ* 2011; 342: d124.
- Pisters R et al. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation The Euro Heart Survey. *CHEST* 2010; 138(5): 1093-1100.
- Pradaxa® (dabigatran etexilato). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))
- Reilly PA. et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321-8.

- RELY 2009. Connolly SJ et al. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–1151.
- ROCKET-AF 2011. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.
- SIGN n.129 . Antithrombotics: indications and management 2012.
- Sipahi I, Celik S, Tozun N. A Comparison of Results of the US Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Program With Randomized Clinical Trials: The Case of Gastrointestinal Tract Bleeding With Dabigatran. JAMA Intern Med. 2013 Nov 18. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12217.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012 Mar 12; 172(5): 397-402.
- Xarelto® (rivaroxaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human\\_med\\_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))

## 5. POSSIBILE UTILIZZO DEI NAO NEI PAZIENTI CON INTERVENTI IN ELEZIONE DI PROTESI DI ANCA O GINOCCHIO

- Nei Pazienti che devono essere sottoposti a interventi in elezione di protesi anca o ginocchio, è indicato l'uso preferenziale dei NAO in sostituzione dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM)?
- Se è indicato l'utilizzo di un NAO, quale è preferibile?
- Ci sono dei sottogruppi nei quali è necessario modificare la raccomandazione generale?

### 5.1 Razionale

Gli interventi ortopedici chirurgici maggiori, in particolare la protesi di anca, sono tra le procedure chirurgiche che comportano il maggior rischio di TVP (ACCP 2012).

Vi sono forti evidenze che la profilassi farmacologica riduca il rischio di TVP e TEP, pur con un modesto aumento di sanguinamenti maggiori, nei pazienti sottoposti a interventi in elezione di protesi di anca (PTA) e di ginocchio (PTG) (SIGN 2010). La maggior parte degli episodi di TVP postoperatoria si verifica dopo la dimissione, anche quando la profilassi è stata effettuata durante il ricovero. Vi sono forti evidenze che supportano una profilassi prolungata (post-dimissione) (SIGN 2010). Nella più recente LG ACCP (2012), per i pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica maggiore (PTA, PTG, o fratture anca), in assenza di tromboprofilassi è stato stimato un rischio cumulativo di TVP sintomatiche del 3,0% circa dopo 15 giorni che arriva al 4,3% a 35 giorni dopo l'intervento. Le eparine hanno rappresentato fino ad oggi i farmaci di riferimento per la prevenzione della TVP nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici chirurgici maggiori. Per i pazienti sottoposti a interventi in elezione di protesi di anca e di ginocchio sono da poco utilizzabili anche i (NAO). Una sintesi degli studi registrativi dei NAO con questa indicazione è riportata in appendice 1. Le caratteristiche dei pazienti inclusi ed esclusi dagli studi sono riportate al fondo di questo capitolo.

### 5.2 Metodo usato per la definizione delle raccomandazioni

In base alle linee guida e agli altri documenti consultati (si veda bibliografia) si è scelto di usare come riferimento principale per formulare una prima bozza di risposte ai quesiti concordati la LG dell'ACCP 2012.

### 5.3 Raccomandazioni e note

Le seguenti raccomandazioni fanno specificamente riferimento al possibile utilizzo dei NAO per la prevenzione TVP/TEP in pazienti sottoposti a interventi in elezione di protesi anca o ginocchio. Si rimanda alle LG aziendali già predisposte per le raccomandazioni relative alla profilassi antitrombotica in generale e nei pazienti sottoposti ad altri interventi ortopedici. Per ulteriori aspetti legati alla sicurezza d'uso dei NAO (in particolare interazioni con altri farmaci, precauzioni particolari e controindicazioni) si vedano le schede tecniche dei prodotti e il capitolo 3: Aspetti di sicurezza.

RACCOMANDAZIONI (adattate da ACCP 2012)	
1	Per i pazienti sottoposti a protesi totale d'anca o protesi totale di ginocchio, si raccomanda una delle seguenti opzioni per un minimo di 10-14 giorni anziché nessuna profilassi antitrombotica: EBPM, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ENF a bassa dose, anticoagulanti orali anti-vitamina K a dose aggiustata, aspirina (Grado 1B*) o un dispositivo a Compressione Pneumatica Intermittente (CPI) (Grado 1C*).
2	Per i pazienti sottoposti a protesi totale d'anca o protesi totale di ginocchio, indipendentemente dall'uso concomitante di un dispositivo a compressione pneumatica intermittente o dalla durata del trattamento, si suggerisce l'uso preferenziale di EBPM rispetto ad altri trattamenti farmacologici raccomandati come alternative: fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ENF a bassa dose (Grado 2B*), anticoagulanti orali anti-vitamina K a dose aggiustata, o aspirina (Grado 2C*).
3	Per i pazienti sottoposti a protesi totale d'anca o protesi totale di ginocchio che rifiutano o non collaborano alle iniezioni o alla CPI, è raccomandabile l'uso di apixaban o dabigatran (in alternativa rivaroxaban o anticoagulanti orali anti-vitamina K a dose aggiustata se apixaban o dabigatran non sono disponibili) piuttosto che forme alternative di profilassi (Grado 1B*).
4	Nei pazienti sottoposti a protesi totale d'anca o protesi totale di ginocchio con aumentato rischio di sanguinamento, si suggerisce l'impiego di un dispositivo a compressione pneumatica intermittente o nessuna profilassi piuttosto che un trattamento farmacologico (Grado 2C*).

\* 1B: Forte raccomandazione, evidenza di qualità moderata. 1C: Forte raccomandazione, evidenza di qualità bassa o molto bassa.

2B: Debole raccomandazione, evidenza di qualità moderata. 2C: Debole raccomandazione, evidenza di qualità bassa o molto bassa.

#### NOTA DI BUONA PRATICA

Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si suggerisce di estendere la tromboprofilassi per un periodo di 35 giorni anziché limitarsi a soli 10-14 giorni.

Nel caso si scelga di utilizzare un NAO nei pazienti con interventi elettivi di protesi anca o ginocchio, occorre ricordare che a differenza degli altri anticoagulanti i NAO devono essere somministrati DOPO l'intervento chirurgico.

## 5.4 Posologia e aggiustamenti

La tabella seguente, e le relative note, sintetizzano le informazioni riportate nelle schede tecniche dei singoli NAO relativamente a posologia, tempi di inizio somministrazione e durata del trattamento nei pazienti sottoposti a interventi in elezione di protesi anca o ginocchio. Per maggiori dettagli si consultino le schede tecniche.

Principio attivo	Posologia STANDARD	Inizio somministrazione	Durata del trattamento
<b>Dabigatran</b>	110 mg (prima somministrazione) poi 220 mg/die os in unica somministrazione*	1-4 ore dalla <b>fine</b> intervento	28-35 giorni (PTA) 10 giorni (PTG)‡
<b>Rivaroxaban</b>	10 mg die os <sup>^</sup>	6-10 ore dalla <b>fine</b> intervento	5 settimane (PTA) 2 settimane (PTG)‡
<b>Apixaban</b>	2,5 mg x 2 <sup>§</sup>	12-24 ore dalla <b>fine</b> intervento	32-38 giorni (PTA) 10-14 giorni (PTG)‡

### \* Posologia RIDOTTA per dabigatran

150 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 75 mg, iniziando con mezza dose (75 mg) entro 1-4 ore dall'intervento in:

- Pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina, ClCr 30-50 ml/min);
- Pazienti che ricevono contestualmente verapamil, amiodarone, chinidina;
- Pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Nei pazienti con compromissione renale moderata, che siano contemporaneamente trattati con dabigatran etexilato e con verapamil, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose a 75 mg al giorno.

**Uso di dabigatran controindicato se ClCr < 30 ml/min.**

‡ La durata registrata di trattamento per gli interventi in elezione di protesi al ginocchio fa riferimento alle durate dei singoli RCT registrativi. Il gruppo di lavoro ha ipotizzato che la durata di profilassi di 10-14 giorni impiegata in questi trials fosse basata su precedenti versioni delle linee guida (es. ACCP) che non raccomandavano l'estensione della profilassi fino a 35 giorni.

<sup>^</sup> Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa (in media 1,6 volte), e questo può aumentare il rischio emorragico. Xarelto deve essere usato con cautela nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 15 e 29 ml/min. Rivaroxaban dev'essere usato con cautela anche nei pazienti con moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) che stanno assumendo altri medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di rivaroxaban.

**Uso di rivaroxaban sconsigliato se ClCr < 15 ml/min**

§ **Uso di apixaban non raccomandato se ClCr < 15 ml/min.**

## 5.5 Correzione errori dosaggio (prevenzione TEV dopo PTA e PTG) (da schede tecniche)

**Pradaxa 110mg, Pradaxa 75 mg**

**Mancata assunzione di una dose (prevenzione di TEV)**

Si raccomanda di proseguire con le restanti dosi giornaliere di dabigatran etexilato alla stessa ora del giorno successivo. Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

**Xarelto 10mg (Prevenzione TEV in ORTOPEDIA)**

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve prendere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno seguente con l'assunzione monogiornaliera abituale.

**Eliquis 2,5 mg**

**Dimenticanza di una dose**

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve prendere Eliquis immediatamente e quindi continuare con l'assunzione due volte al giorno come in precedenza.

## 5.6 Caratteristiche dei pazienti inclusi/esclusi dagli studi Principali criteri di inclusione

	DABIGATRAN				RIVAROXABAN				APIXABAN		
	RE-MODEL	RE-NOVATE	RE-MOBILIZE	RE-NOVATE	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3	RECORD 4	ADVANCE 1	ADVANCE 2	ADVANCE 3
-> 18 anni -> 40 Kg -PTG elettivo	-> 18 anni -> 40 Kg -PTA elettivo unilaterale	-> 18 anni -> 40 Kg -PTG elettivo	-> 18 anni -PTA elettivo unilaterale	-> 18 anni -PTA elettivo unilaterale	-> 18 anni -PTA elettivo unilaterale	-> 18 anni -PTG elettivo unilaterale	-> 18 anni -PTG elettivo	-> 18 anni -PTA elettivo unilaterale o bilaterale, inclusi interventi di revisione di precedenti protesi - donne non in gravidanza o allattamento	-> 18 anni -PTA elettivo unilaterale o bilaterale, comprese revisioni - donne non in gravidanza o allattamento	-> 18 anni -PTG elettivo unilaterale o bilaterale, comprese revisioni - donne non in gravidanza o allattamento	-> 18 anni -PTG elettivo unilaterale o bilaterale, comprese revisioni - donne non in gravidanza o allattamento

## Principali criteri di esclusione

	DABIGATRAN				RIVAROXABAN*				APIXABAN*		
	RE-MODEL	RE-NOVATE	RE-MOBILIZE	RE-NOVATE	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3	RECORD 4	ADVANCE 1	ADVANCE 2	ADVANCE 3
Sanguinamenti attivi, rischio di sanguinamento				Tattamento per TEV in corso	+	+	+	+	+	+	+
Diatese emorragica/ Disordini della coagulazione costituzionali o acquisiti o in trattamento con verapamili, chinidina	+		+	+		+		+		+	+
Pregressa patologia intracranica o stroke emorragico	+	+		(+neoplasia, aneurisma)							
Chirurgia maggiore, trauma, IMA, ipertensione non controllata nei tre mesi precedenti	+	+	+	+					+	+	+
Sanguinamenti (urogenitali, gastrointestinali, ulcere) nei 6 mesi precedenti	+		+	++ ulcere g. duodenali nell'anno precedente							

continua

continua

	DABIGATRAN				RIVAROXABAN*				APIXABAN*		
	RE-MODEL	RE-NOVATE	RE-MOBILIZE	RE-NOVATE	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3	RECORD 4	ADVANCE 1	ADVANCE 2	ADVANCE 3
Piastrinopenia			< 100 000	< 100 000					< 100000	+	< 100000
Peso < 40 Kg				+							
Controindicazioni enoxaparina					+	+	+	+	Ad anticoagulanti (investigator opinion)		Ad anticoagulanti
Epatopatia severa, AST o ALT oltre limite (2 volte)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Insufficienza renale / impedimento a FG	ClCrea < 30ml min	ClCrea < 30ml min	ClCrea < 30ml min	ClCrea < 30ml min o cre elevata (no FG)	ClCrea < 30ml min FG	FG	FG	ClCrea < 30ml min FG	ClCrea < 30ml/min	+	ClCrea < 30ml/min
Farmaci concomitanti	FANS	FANS	FANS, Terapie anticoagulanti	FANS, Terapie anticoagulanti	Ter. anticoagulanti (in corso) inibitori proteasi	Ter. anticoagulanti (in corso) inibitori proteasi, fibrinolitici	Ter. anticoagulanti (in corso) inibitori proteasi, fibrinolitici	Ter. anticoagulanti (in corso) Inibitori cit p450 (inibitori proteasi, ketoconazolo	Ter. anticoagulanti o antiaggreganti, destrani o fibrinolitici, FANS	Ter. anticoagulanti o antiaggreganti	Ter. anticoagulanti o antiaggreganti, destrani o fibrinolitici, FANS
Neoplasie attive	+	+	+	+							
Gravidanza o donne fertili	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allergie MdC		+							+	eparina	+
Abuso alcool/ stupefacenti				+					+		+
Altro				PTA bilaterale, CPI programmata	PTA bilaterale, CPI programmata	CPI programmata	CPI programmata	CPI programmata	Anemia (Hb < 10g/dl)	(Hb < 10g/dl)	(Hb < 10g/dl)

Legenda: PTA= Protesi totale di anca, PTG= Protesi totale di ginocchio, FG= flebografia con mezzo di contrasto

## Riferimenti bibliografici - Capitolo 5

- ACCP 2012. Falck-Ytter Y et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2)(Suppl): e278S–e325S.
- ADVANCE-1 - Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009 Aug 6; 361(6): 594-604.
- ADVANCE-2 - Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010 Mar 6; 375(9717): 807-15.
- ADVANCE-3 - Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010 Dec 23; 363(26): 2487-98.
- Eliquis® (apixaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))
- Pradaxa® (dabigatran etexilato). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))
- RECORD1 - Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 Jun 26; 358(26): 2765-75.
- RECORD2 - Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Sogliani AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Jul 5; 372(9632): 31-9.
- RECORD3 - Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 Jun 26; 358(26): 2776-86.
- RECORD4 - Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009 May 16; 373(9676): 1673-80.
- RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009 Jan; 24(1): 1-9.
- RE-MODEL - Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007 Nov; 5(11): 2178-85.
- RE-NOVATE - Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007 Sep 15; 370(9591): 949-56.
- RE-NOVATE II - Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II\*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011 Apr; 105(4): 721-9.
- SIGN 2010. N. 122 Prevention and management of venous thromboembolism.
- Xarelto® (rivaroxaban). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Product Information). ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human\\_med\\_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124))





## 6. POSSIBILE UTILIZZO DEI NAO NEL TRATTAMENTO DELLA TVP/TEP

- Nei pazienti con nuova diagnosi di TVP/TEP è indicato l'uso preferenziale dei NAO in sostituzione dell'eparina a BPM e del warfarin?
- Se è indicato l'utilizzo di un NAO, quale è preferibile?
- Nei pazienti con diagnosi di TVP/TEP, già in trattamento con warfarin, è indicato lo switch con un NAO?
- Se è indicato l'utilizzo di un NAO, quale è preferibile?
- Ci sono dei sottogruppi nei quali è necessario modificare la raccomandazione generale?

### 6.1 Razionale

Il trattamento standard del Tromboembolismo Venoso (TEV), che include la Trombosi Venosa Profonda, TVP (o DVT) e il Tromboembolismo Polmonare, TEP (o PE), è ben definito e sostanzialmente concordante nelle linee guida consultate. Le raccomandazioni contenute nelle LG ACCP 2012 sono state considerate come principale riferimento e a queste LG si rimanda per una trattazione completa.

Di seguito si riportano in modo sintetico le principali raccomandazioni delle LG ACCP (2012):

- Nei pazienti con DVT prossimale e/o PE: iniziare terapia con LMWH a dosi terapeutiche e AVK fino a raggiungimento di valori di INR tra 2 e 3 (entro circa 5 gg), poi proseguire la terapia con AVK per 3 mesi almeno.
- L'eventuale prosecuzione della terapia dopo 3 mesi deve essere decisa tenendo conto del rischio di recidive di TEV e di sanguinamenti maggiori:
  - nei pazienti con TEV dovuta a fattori transitori o reversibili (es. interventi, traumi), il rischio di recidive di TEV è basso e non giustifica una profilassi oltre i 3 mesi;
  - nei pazienti con TEV non dovuto a fattori transitori o reversibili (idiopatica) o con episodi ripetuti di TEV la terapia con AVK dovrebbe essere proseguita fino a quando i benefici (riduzione delle recidive) sono considerati superiori all'aumento dei sanguinamenti attesi (con bilancio rivalutato periodicamente ogni 6-12 mesi);
  - nei pazienti con TEV dovuta a cause oncologiche (soprattutto tumori metastatici, necessità di chemioterapie) la prosecuzione della terapia con LMWH è preferibile a quella con AVK.

### 6.2 Metodo usato per la definizione delle raccomandazioni

Le LG ACCP 2012 attribuiscono ai NAO un ruolo secondario per la relativa carenza di evidenze ed esperienza oltre a quelle derivate dagli studi registrativi. Il gruppo di lavoro ha quindi ritenuto necessario un aggiornamento ed una sintesi delle evidenze disponibili per definire meglio un uso appropriato dei NAO per questa indicazione.

Le raccomandazioni che seguono sono basate sull'interpretazione degli studi primari, alcuni pubblicati successivamente alla revisione condotta dagli autori delle LG ACCP 2012, sui risultati di alcune recenti revisioni sistematiche e network meta-analisi (Fox 2012) e sul capitolo relativo al trattamento del TEV di Dynamed (aggiornato a gennaio 2014).

### 6.3 Raccomandazioni e note

Sulla base dei risultati dei trials pubblicati si possono restringere i possibili impieghi dei NAO tenendo conto che:

- rivaroxaban è al momento l'unico NAO prescrivibile a carico del SSN con questa indicazione;
- dabigatran non è prescrivibile in quanto non ha questa indicazione tra quelle registrate in Italia;
- apixaban è stato considerato tra le opzioni (Agnelli 2013), ma al momento non è ancora prescrivibile a carico del SSN con questa indicazione;
- nessuno dei nuovi farmaci è indicato:
  - nei pazienti con TEV da cause oncologiche;
  - nelle donne gravide o in allattamento.

#### RACCOMANDAZIONI sull'uso dei NAO (adattate da Dynamed)

<b>1</b>	<b>Rivaroxaban può essere considerato nel trattamento della TVP o della TEP in quanto sembra ugualmente efficace al trattamento standard (livello di evidenza: 2*), inoltre può ridurre il rischio di sanguinamenti maggiori nei pazienti trattati per TEP (livello di evidenza: 2*)</b>
----------	--

\* Evidenze di livello 2 (livello intermedio) – risultati di ricerche che hanno valutato esiti clinicamente rilevanti e hanno usato metodi scientificamente accettabili, ma che non soddisfano completamente i criteri di qualità per essere classificati come evidenze di livello 1. [Evidenze di livello 1 (verosimilmente attendibili) – risultati di ricerche che hanno valutato esiti clinicamente rilevanti e hanno usato metodi che soddisfano un insieme numeroso di criteri di qualità che rendono minimo il rischio di bias].

#### NOTA DI BUONA PRATICA

L'uso esteso (oltre i primi 6-12 mesi) per altri 12 mesi di terapia con rivaroxaban per il trattamento di TVP/TEP è stato valutato solo in confronto a placebo ed i risultati ottenuti (riduzione di recidive di TEV, aumento di sanguinamenti) non costituiscono una base di evidenze solida per raccomandarne un uso nella pratica corrente.

Per i pazienti già in trattamento con warfarin per TVP o TEP non ci sono evidenze che consentano di valutare i benefici ed i rischi di una sostituzione con rivaroxaban.

## 6.4 Posologia e aggiustamenti

### RIVAROXABAN

La dose raccomandata per il trattamento iniziale della TVP acuta o della TEP è 15 mg due volte al giorno nelle prime tre settimane, seguita da una dose di 20 mg una volta al giorno per la prosecuzione del trattamento e la prevenzione delle recidive di TVP e TEP, come riportato nella tabella sottostante. Per maggiori dettagli si rimanda alle schede tecniche e al capitolo 3 di questa LG.

Posologia STANDARD	Dose massima giornaliera	Posologia RIDOTTA	NOTE
Prime 3 settimane (giorni 1-21) 15 mg x2 die os a stomaco pieno	30 mg		Si sconsiglia l'uso in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min.  Da usare con cautela nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min). <u>Pazienti con TEP emodinamicamente instabili o pazienti che necessitano di trombolisi od embolectomia polmonare:</u>
Dopo le 3 settimane (giorno 22 e successivi) 20 mg die os a stomaco pieno	20 mg	Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - 49 ml/min) o grave (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min):  15 mg die os*	Xarelto <b>non è raccomandato</b> come alternativa all'eparina non frazionata in <b>pazienti con embolia polmonare che sono emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi od embolectomia polmonare</b> , in quanto la sicurezza e l'efficacia di Xarelto non sono state valutate in queste condizioni cliniche.

\* Una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno dev'essere presa in considerazione solo se la valutazione del rischio di sanguinamenti per il paziente è maggiore del rischio di recidive di TVP e TEP. La raccomandazione per l'uso di 15 mg è basata su modelli farmacocinetici e non è stata studiata in ambito clinico.

## 6.5 Correzioni errori di dosaggio (trattamento TVP/TEP) (da scheda tecnica)

### Xarelto - Mancata assunzione di una dose

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con 15 mg due volte al giorno (giorno 1 - 21), il paziente deve assumere Xarelto immediatamente, per garantire l'assunzione giornaliera di 30 mg di Xarelto. In questo caso possono essere assunte contemporaneamente due compresse da 15 mg. Il giorno successivo, il paziente deve proseguire con l'assunzione abituale raccomandata di 15 mg due volte al giorno.

In caso di dimenticanza di una dose nella fase di trattamento con assunzione monogiornaliera (giorno 22 e successivi), il paziente deve assumere Xarelto immediatamente e proseguire il giorno successivo con l'assunzione monogiornaliera raccomandata. Non deve essere assunta una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

## 6.6 Caratteristiche dei pazienti inclusi/esclusi dagli studi

RIVAROXABAN	EINSTEIN-DVT(2010), EINSTEIN-PE (2012)
<b>Criteri di inclusione</b>	1. Einstein-DVT: diagnosi confermata di trombosi venosa profonda, in assenza di embolia polmonare sintomatica 2. Einstein-PE: diagnosi confermata di embolia polmonare sintomatica con o senza trombosi venosa profonda sintomatica
<b>Criteri di esclusione</b>	Sanguinamenti attivi, rischio di sanguinamento con controindicazione all'uso di eparina o AVK o qualsiasi altra controindicazione a carico di warfarin, acenocumarolo, o enoxaparina Trattamento con anticoagulanti per altra indicazione Più di 48 ore di trattamento pre-randomizzazione con dosaggi terapeutici di LMW eparina / fondaparinux o più di una dose singola di AVK prima della randomizzazione Epatopatia severa, AST o ALT oltre limite (3 volte) Insufficienza renale (clearance creatinina < 30 ml/min) Ipertensione arteriosa non controllata Farmaci concomitanti: forti inibitori del CYP3A (come inibitori proteasi, ketoconazolo) o induttori del CYP 3A4 (rifampicina) Trombolisi, inserimento di filtro cavale o uso di fibrinolitici per il trattamento di DVT e/o PE in corso Endocardite batterica Aspettativa di vita < 3 mesi Assenza di misure contraccettive adeguate, gravidanza, allattamento, Minorenni Partecipazione altro studio

### Riferimenti bibliografici - Capitolo 6

- ACCP 2012. Kearon C. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2) (Suppl): e419S–e494S.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 799-808.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368: 699-708.
- Dynamed (capitolo su DVT and PE, treatment. ultimo accesso 3-3-2014).
- EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366: 1287-97.
- EINSTEIN-DVT Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363: 2499-510.
- Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2012; 345: e7498.



## SINTESI DEGLI STUDI

### 1) PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

#### Studio RE-LY

RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) è uno studio di non inferiorità che ha randomizzato pazienti con FANV e rischio di stroke.

<b>Popolazione</b>	
18.113 pazienti reclutati in 951 centri in 44 paesi, età media 71 anni con 64% di genere maschile	
<b>Criteri di inclusione</b> Si veda cap. 4 pag 29	<b>Criteri di esclusione</b> Si veda cap. 4 pag 30
<b>Intervento</b>	
Dabigatran 110 mg x2 (N=6.015) (blind) Dabigatran 150 mg x2 (N=6.076) (blind)	
<b>Controllo</b>	
Warfarin: in dosi necessarie per mantenere INR fra 2 e 3 (N=6.022) (unblind)	
<b>Outcomes</b>	
Primario efficacia: frequenza ictus + embolie sistemiche Primario sicurezza: frequenza emorragie maggiori	
<b>Follow-up</b>	
Tempo mediano: 2 anni	

#### Risultati [Connolly 2009]

Esiti	Dabigatran 110 mg N=6.015	Dabigatran 150 mg N=6.076	Warfarin N=6.022
<b>Benefici</b>	(N,%/yr)	(N,%/yr)	(N,%/yr)
Stroke/embolismo	182(1,53)	134(1,11)	199(1,69)
Stroke	171(1,44)	122(1,01)	185(1,57)
Morte per causa vascolare	289(2,43)	274(2,28)	317(2,69)
Mortalità totale	446(3,75)	438(3,64)	487(4,13)
<b>Rischi</b>	(N,%/yr)	(N,%)	(N,%)
Sanguinamenti maggiori	322(2,71)	375(3,11)	397(3,36)
Life-threatening	145(1,22)	175(1,45)	212(1,80)
Maggiori + minori	1.740(14,62)	1.977(16,42)	2.142(18,15)
Intracraniche	27(0,23)	36(0,30)	87(0,74)

Comparando dabigatran 150 mg vs warfarin:

- Stroke/embolismo 1,11% (N=134) vs 1,69%(N=199), RR=0,66 (0,53-0,82) p<0,001
- Sanguinamenti maggiori 3,11% (N=375) vs 3,36% (N=397), RR=0,93 (0,81-1,07), p=0,31

Comparando dabigatran 110 mg vs warfarin:

- Stroke/embolismo 1,53% (N=182) vs 1,69%(N=199), RR=0,91 (0,74-1,11) p<0,001
- Sanguinamenti maggiori 2,71% (N=322) vs 3,36% (N=397), RR=0,80 (0,69-0,93), p=0,003

Comparando dabigatran 150 mg vs dabigatran 110 mg:

- Stroke/embolismo 3,03% (N=182) vs 2,21% (N=134), RR=0,73 (0,58-0,91) p=0,005
- Sanguinamenti maggiori 3,11% (N=375) vs 2,71% (N=322), RR=1,16 (1,00-1,34), p=0,052

## Studio ROCKET

L'obiettivo dello studio ROCKET era quello di valutare la non inferiorità del rivaroxaban rispetto al warfarin in pazienti con FANV: lo studio prevedeva che una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità. Lo studio ha coinvolto 1.178 centri in 45 paesi. La somministrazione dei due farmaci era in cieco con doppia finzione (*double-dummy*) dei trattamenti: i pazienti assumevano un farmaco attivo o il corrispondente placebo.

<b>Popolazione</b>	
14.264 pazienti arruolati presso 1.178 centri in 45 paesi	
<b>Criteri di inclusione</b> Si veda cap. 4 pag 29	<b>Criteri di esclusione</b> Si veda cap. 4 pag 30
<b>Intervento</b>	
Rivaroxaban 20 mg/die (o 15 mg nei pazienti con clearance creatinina 30-49 ml/min) (N=7.131)	
<b>Controllo</b>	
Warfarin: in dosi necessarie per mantenere INR fra 2 e 3 (N=7.133)	
<b>Outcomes</b>	
Primario efficacia: frequenza ictus (ischemici, emorragici) + embolie sistemiche Primario sicurezza: frequenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti, maggiori e minori	
<b>Follow-up</b>	
Tempo mediano: 2 anni (707 giorni)	

La proporzione di pazienti che ha interrotto il trattamento prima dell'evento o della conclusione dello studio è stata del 23,7% nel braccio rivaroxaban e del 22,2% nel braccio warfarin. 32 pazienti sono stati persi al follow-up.

## Risultati [Patel 2011]

Esiti	Rivaroxaban (N,%/yr)	Warfarin (N,%/yr)	Hazard ratio (95%IC)	p
<b>Benefici:</b> Stroke/embolismo				
Intention-to-treat	269(2,1)	306(2,4)	0,88(0,75-1,03)	<0,001(non inferiorità) 0,12 (superiorità)
During treatment	188(1,7)	240(2,2)	0,79(0,66-0,96)	0,02 (superiorità)
After discontinuation	81(4,7)	66(4,3)	1,10(0,79-1,52)	0,58 (superiorità)
Per-protocol	188/6.958 (1,7%)	241/7.004 (2,2%)	0,79(0,66-0,96)	<0,001(non inferiorità)
Mortalità totale	582(4,5)	632(4,9)	0,92(0,82-1,03)	0,15

Rischi	(N,%/yr)	(N,%/yr)	Hazard ratio	p
Sanguinamenti Maggiori + minori clinicamente rilevanti	1.475(14,9)	1.449(14,5)	1,03(0,96-1,11)	0,44
Sanguinamenti Maggiori	395(3,6)	386(3,4)	1,04(0,90-1,20)	0,58
Sanguinamenti letali	27(0,2)	55(0,5)	0,50(0,31-0,79)	0,003
Intracraniche	55(0,5)	84(0,7)	0,67(0,47-0,93)	0,02

## Studio ARISTOTELE

L'obiettivo dello studio ARISTOTELE era quello di valutare la non inferiorità dell'apixaban rispetto al warfarin in pazienti con FANV; lo studio prevedeva che una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità. Lo studio ha coinvolto 1.034 centri in 39 paesi.

<b>Popolazione</b>	
18.201 pazienti con FANV o flutter o 2 o più episodi di FA o flutter (documentati all'ECG) a distanza di almeno 2 settimane nei 12 mesi precedenti associato ad almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: età > 75 anni, pregresso stroke, TIA, embolia sistemica, scompenso cardiaco sintomatico negli ultimi 3 mesi o FE < 40%. (CHADS2 > 1) Età mediana: 70 anni. Aveva in precedenza assunto warfarin il 57% dei pazienti. CHADS2 score: 1 nel 34%; 2 nel 36%; > 3 nel 30%	
<b>Criteri di inclusione</b> Si veda cap. 4 pag 29	<b>Criteri di esclusione</b> Si veda cap. 4 pag 30
<b>Intervento</b>	
Apixaban 5 mg x2 (2,5 mg in pazienti con età > 80 anni, peso corporeo < 60kg, o creatinina > 1,5 mg/dl) (N=9.120)	
<b>Controllo</b>	
Warfarin: in dosi necessarie per mantenere INR fra 2 e 3 (N=9.081)	
<b>Outcomes</b>	
Primario efficacia: frequenza ictus (ischemici, emorragici) + embolie sistemiche; secondari: decesso, IM Primario sicurezza: frequenza di sanguinamenti maggiori (ISHT criteria)	
<b>Follow-up</b>	
Tempo mediano: 1,8 anni	

## Risultati (Granger 2011)

Esiti	Apixaban (N=9.120)	Warfarin (N=9.081)	Hazard ratio	p
<b>Benefici</b>	(N,%/yr)	(N,%/yr)	(95%IC)	
Stroke/embolismo	212(1,27)	265(1,60)	0,79(0,66-0,95)	0,01
Stroke	199(1,19)	250(1,51)	0,79(0,65-0,95)	0,01
Stroke emorragico	40(0,24)	78(0,47)	0,51(0,35-0,75)	<0,001
Stroke ischemico o indeterminato	162(0,97)	175(1,05)	0,92(0,74-1,13)	0,42
Embolismo	15(0,09)	17(0,10)	0,87(0,44-1,75)	0,70
Mortalità totale	603(3,52)	669(3,94)	0,89(0,80-0,998)	0,047
<b>Rischi</b>	(N,%/yr)	(N,%)		
Sanguinamenti Maggiori (ISHT criteria)	327(2,13)	462(3,09)	0,69(0,60-0,80)	<0,001
Intracraniche	52(0,33)	122(0,80)	0,42(0,30-0,58)	<0,001
Sanguinamenti Maggiori + minori clinicamente rilevanti	613(4,07)	877(6,01)	0,68(0,61-0,75)	<0,001
Gastrointestinali	105(0,76)	119(0,86)	0,89(0,70-1,15)	0,37

## 2) PAZIENTI CON INTERVENTI ELETTIVI DI PROTESI ANCA E GINOCCHIO

### Dabigatran

Trial (anno)	Campione (N)	Tipo di chirurgia	Fase	Sperimentale	Controllo	FG (gg)	Follow-up (gg)	Outcome efficacia	Outcome sicurezza
Dabigatran								TEV (sintomatico o US)+mortalità durante trattamento (%)	Eventi emorragici (%):
<b>RE-MODEL (2007)</b>	2.076	TKR	III	Dabigatran 220 (N=679) Dabigatran 150 (N=703) 6-10 gg (1-4 ore post-ch)	Enoxaparina 40mg (N=694) 6-10 gg (dopo 12 ore post-ch)	6-10	90	D 220 mg vs 150 mg vs E (%): 36,4 vs 40,5 vs 37,7, p=0,017 e p=0,0003 (non inferiorità)	1,5 vs 1,3 vs 1,3 p=1,0 o p=0,82
<b>RE-MOBILIZE (2008*)</b>	2.615 (1.896)	TKR	III	Dabigatran 220 (N=862) o 150 mg/die (N=877) 12-15 gg, (8-12 ore post-ch)	Enoxaparina 30x2 mg (N=876), 12-15 gg (12-24 ore post-ch)	14	90	D 220 mg: 31,1% (188/604) D,150,mg: 33,7% (219/649) E:,30,mg: 25,3% (163/643) p=0,0009 o p=0,02 (non inferiorità)	0,6 o 0,6 vs 1,4
<b>RE-NOVATE (2007)</b>	3.494	THR	III	Dabigatran 220 (N=1.146) o 150 mg/die (N=1.163) 28-35 gg, (1-4 ore post-ch)	Enoxaparina 40 mg (N=1.154), 28-35 gg (dopo 12 ore post-ch)	33	94	D 220 mg vs 150 mg vs E (%): 6,0 vs 8,6 vs 6,7 p <0,0001 o p <0,0001 (non inferiorità)	2,0 vs 1,3 vs 1,6 p=0,60 o p=0,44
<b>RE-NOVATE II (2011)</b>	2.055 (1.577)	THR	III	Dabigatran 110 mg seguito da dabigatran 220 mg/die 28-35 gg (1-4 ore post-ch)	Enoxaparina 40 mg 28-35 gg (dopo 12 ore post-ch)	32	90	7,7 vs 8,8 p<0,0001 (non inferiorità)	1,4 vs 0,9 p=0,40

Legenda: THR= Total Hip Replacement, TKR= Total Knee Replacement, FG= Flebografia  
(\* ) nello studio RE\_MOBILIZE sono stati randomizzati 2.615 pazienti suddivisi nei tre gruppi, dei quali trattati solo 2.596. Le analisi sono state eseguite solo su 1.896 pazienti (esclusi 700 pazienti).



**Rivaroxaban**

Trial (anno)	Campione (N)	Tipo di chirurgia	Fase	Sperimentale	Controllo	FG (gg)	Follow-up (gg)	Outcome efficacia	Outcome sicurezza
<b>Rivaroxaban</b>								TVP + TEP non fatale o morte per qualsiasi causa (%)	Eventi emorragici maggiori (%)
<b>RECORD1 (2008)</b>	4.541	THR	III	Rivaroxaban 10 mg /die 35 gg (6 ore post-ch) (N=2.266)	Enoxaparina 40 mg/ die 35 gg (da 12 ore post-ch) (N=2.275)	36	66-71	Modified intention to treat population (36 gg): N= 3.153 (rivaroxaban= 1.595, enoxaparina= 1.558) 1,1 vs 3,7 (R reduction 2,6%, 95 %IC 1,5-3,7, p<0,001)	N = 4.433 (rivaroxaban= 2.209, enoxaparina= 2.224) 0,3 vs 0,1 (0,2%, %, 95 %IC -0,1-0,5, p= 0,18)
<b>RECORD2 (2008)</b>	2.509	THR	III	Rivaroxaban 10 mg /die 31-39 gg + placebo 10-14 gg (6 ore post-ch) (N= 1.252)	Enoxaparina 40 mg/ die 10-14 gg + placebo 30gg (da 12 ore post-ch) (N= 1.257)	32-40	62-75	Modified intention to treat population (30-42gg): N= 1.733 (rivaroxaban= 864, enoxaparina= 869) 2,0 vs 9,3 (absolute risk reduction 7,3%, 95%IC 5,2-9,4, p<0,0001)	N = 2.457 (rivaroxaban= 1.228, enoxaparina= 1.229) <0,1 vs <0,1
<b>RECORD3 (2008)</b>	2.531	TKR	III	Rivaroxaban 10 mg /die 10-14gg (6-8 ore post-ch) (N= 1.254)	Enoxaparina 40 mg/ die 10-14 gg (da 12 ore post-ch) (N= 1.277)	11-15	41-50	Modified intention to treat population [superiority] (13-17 gg): (rivaroxaban= 824, enoxaparina= 878) 9,6 vs 18,9 (absolute risk reduction 9,2%, 95% IC 5,9-12,4, p<0,001)	(tra prima dose e due gg dopo l'ultima dose) (rivaroxaban= 1.220, enoxaparina= 1.239) 0,6 vs 0,5 p= 0,77
<b>RECORD4 (2009)</b>	3.148	TKR	III	Rivaroxaban 10 mg /die 10-14gg (6-8 ore post-ch) (N= 1.584)	Enoxaparina 30 mg x2/die 10-14 gg (da 12-24 ore post-ch) (N= 1.564)	11-15	40-49	Modified intention to treat population (rivaroxaban= 965, enoxaparina= 959) 6,9 vs 10,1, p=0,0118 Per-protocol population [inferiority] (rivaroxaban= 864, enoxaparina= 878) 6,7 vs 9,3, p=0,0362	(tra inizio trattamento e due gg dopo l'ultima dose) 0,7 vs 0,3, p= 0,1096

Legenda: THR= Total Hip Replacement, TKR= Total Knee Replacement, FG= Flebografia

## Apixaban

Trials (anno)	Campione (N)	Tipo di chirurgia	Fase	Sperimentale	Controllo	FG (gg)	Follow-up (gg)	Outcome efficacia	Outcome sicurezza
<b>Apixaban</b>								TVP + TEP non fatale o morte per qualsiasi causa (%)	Eventi emorragici maggiori (%)
<b>ADVANCE 1 (2009)</b>	3.195	TKR	III	Apixaban 2,5 mgx2/die 10-14 gg + placebo (12-24 ore post-ch) N=1.599	Enoxaparina 30 mg x2/die 12 gg + placebo (12-24 ore post-ch) N=1.596	10-14	70-84	Soggetti elegibili per analisi di efficacia: (apixaban= 1.157, enoxaparina=1.130) 9,0 vs 8,8 (relative risk 1,02, 95% IC 0,78-1,32, p=0,06 ) [inferiority]	(Apixaban=1.596, enoxaparina=1.588) 0,7 vs 1,4 (-0,81%, 95 % IC -1,49 to -0,14, p=0,053)
<b>ADVANCE 2 (2010)</b>	3.057	TKR	III	Apixaban 2,5 mgx2/die 10-14 gg + placebo (12-24 ore post-ch) N=1.528	Enoxaparina 40 mg /die 10-14 gg + placebo (12 ore prima ch) N=1.529	10-14	70-84	Soggetti elegibili per analisi di efficacia: (apixaban= 976, enoxaparina=997) 15,06 vs 24,37 (relative risk 0,62, 95% IC 0,51-0,74, p<0,0001) [superiority]	(Apixaban=1.501, enoxaparina=1.508) 0,6 vs 0,9 (-0,33%, 95 % IC -0,95 to -0,29, p=0,3014)
<b>ADVANCE 3 (2010)</b>	5.047	THR	III	Apixaban 2,5 mgx2/die 32-38 gg (12-24 ore post-ch) N=2.708	Enoxaparina 40 mg /die 35 gg (12 ore prima ch) N=2.699	32-38	90-100	Soggetti elegibili per analisi di efficacia: (apixaban= 1.949, enoxaparina=1.917) 1,4 vs 3,9 (relative risk 0,39, 95% IC 0,22-0,54, p<0,001)	(Apixaban=2.673, enoxaparina=2.659) 0,8 vs 0,7 (0,1%, 95 % IC -0,3 to 0,6, p=0,54)

Legenda: THR= Total Hip Replacement, TKR= Total Knee Replacement, FG= Flebografia

### 3) PAZIENTI IN TRATTAMENTO PER TVP-EP

#### Sintesi degli studi con RIVAROXABAN (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE e EINSTEIN-EXT)

- Rivaroxaban, alle dosi giornaliere di 15 mg (x2) nelle prime 3 settimane e poi di 20 mg (x1) nel periodo successivo, è stato valutato in 2 RCT di non inferiorità, in aperto: EINSTEIN-DVT (n=34.499), EINSTEIN-PE (n=4.833) vs il trattamento standard (LMWH + AVK).
  - Profilo dei pazienti inclusi nei trials EINSTEIN (DVT, PE): età media: 56, 58; eziologia chirurgica/traumatica (%): 17, 19; precedente VTE (%): 19, 20
  - I risultati di questi RCT supportano la non inferiorità di rivaroxaban nella riduzione di recidive di VTE e una minore incidenza di sanguinamenti maggiori (tabella 1)
  - Limiti principali di questi studi: rappresentatività/trasferibilità limitata (numero di paesi e centri coinvolti molto elevato, con una media di circa 11 pazienti arruolati per centro); gestione e valutazione dei pazienti non in cieco,
- Rivaroxaban (20 mg die) è stato anche valutato nel trattamento di lungo termine (6 - 12 mesi) vs placebo in un RCT in doppio cieco (EINSTEIN-EXT).
  - I risultati di questo trial hanno evidenziato un elevato rischio di recidive nel gruppo trattato con placebo (42/594, 7,1%) in confronto ad un rischio nettamente ridotto nel gruppo trattato (8/602, 1,3%, HR=0,18).
  - I sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti sono stati significativamente più frequenti nel gruppo trattato (36/602, 6,0%) che nel gruppo placebo (7/594, 1,2%, HR=5,19).

Tabella 1 - Risultati dei due RCT che hanno valutato il rivaroxaban per il trattamento di TVP-EP.

RCT	Eventi/totale		Risk ratio (95%IC)
	RIVAROXABAN	AVK	
EINSTEIN-DVT	14/1.718	20/1.711	0,70 (0,35-1,38)
EINSTEIN-PE	26/2.412	52/2.405	0,50 (0,31-0,80)

## Bibliografia - Appendice 1

- ADVANCE-1 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement *N Engl J Med* 2009 Aug 6; 361(6): 594-604.
- ADVANCE-2 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010 Mar 6; 375(9717): 807-15.
- ADVANCE-3 Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010 Dec 23; 363(26): 2487-98.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
- EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
- Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 345: e7498.
- Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-92.
- Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- RECORD 1 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 Jun 26; 358(26): 2765-75.
- RECORD 2 Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Sogliani AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD 2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Jul 5; 372(9632): 31-9.
- RECORD 3 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD 3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 Jun 26; 358(26): 2776-86.
- RECORD 4 Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009 May 16; 373(9676): 1673-80.
- RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009 Jan; 24(1): 1-9.
- RE-NOVATE Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007 Sep 15; 370(9591): 949-56.
- RE-NOVATE II Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II\*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011 Apr; 105(4): 721-9.
- RE-MODEL Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kålebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007 Nov; 5(11): 2178-85.

### NOTA EMA-AIFA PER I MEDICI PRESCRITTORI

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

11 settembre 2013

**Comunicazione relativa ai nuovi anticoagulanti orali Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®**

**Importante informativa sui fattori di rischio di sanguinamento – Prestare attenzione alla posologia, alle controindicazioni e alle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego per ridurre il rischio di sanguinamento**

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

**Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran etexilato) e Xarelto® (rivaroxaban)** sono anticoagulanti orali che hanno recentemente ricevuto l'autorizzazione per indicazioni per le quali vengono usati da decenni gli antagonisti della vitamina K (warfarin, fenprocumone e acenocumarolo) o le eparine a basso peso molecolare (EBPM). A differenza degli antagonisti della vitamina K, questi nuovi medicinali non richiedono il monitoraggio di routine dell'attività anticoagulante.

Tuttavia, negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è stato dimostrato che gli eventi di sanguinamento maggiore, inclusi eventi fatali, non sono limitati al solo uso degli antagonisti della vitamina K/EBPM ma sono rischi significativi anche per i nuovi anticoagulanti orali. Inoltre, le segnalazioni post-marketing indicano che non tutti i medici prescrittori sono sufficientemente informati delle caratteristiche di questi farmaci per quanto riguarda la gestione dei rischi di sanguinamento.

Le informazioni contenute in questa comunicazione sono state rivalutate e approvate dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dall' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

#### **Raccomandazioni**

Alla luce di quanto sopra, i medici prescrittori devono considerare il rischio individuale di sanguinamento di ogni paziente e attenersi alla posologia, alle controindicazioni, alle avvertenze speciali e alle precauzioni di impiego di questi prodotti. Sebbene esistano differenze nelle controindicazioni tra i nuovi anticoagulanti orali, le controindicazioni seguenti sono comuni:

- sanguinamento attivo clinicamente significativo;
- lesioni o condizioni che comportano un rischio significativo di sanguinamento maggiore come ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale o oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali;
- trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, altri) fatta eccezione per un eventuale

cambio di terapia da o verso il farmaco o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso.

Per informazioni sulle ulteriori controindicazioni, specifiche per ciascun farmaco, La invitiamo a consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Eliquis<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup> e Xarelto<sup>®</sup>.

Per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento, è importante prestare attenzione alla posologia raccomandata e alle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego effettuando anche un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in pazienti con lesioni, condizioni, procedure e/o trattamenti (come FANS e antiaggreganti) che aumentano il rischio di sanguinamento maggiore. Inoltre, durante il periodo di trattamento si raccomanda una sorveglianza clinica dei segni e sintomi di sanguinamento, soprattutto in pazienti a più alto rischio di sanguinamento.

Occorre inoltre tenere sotto controllo la funzionalità renale. La compromissione renale può costituire una controindicazione all'uso o un motivo per non usare questi medicinali o ridurre la dose. La preghiamo di fare riferimento agli RCP in quanto i tre medicinali presentano differenti raccomandazioni.

Attualmente non esistono antidoti specifici per Eliquis<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup> o Xarelto<sup>®</sup>. Gli RCP di ciascun prodotto includono indicazioni per la gestione di eventuali complicanze emorragiche.

#### **Segnalazione di eventi avversi**

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare eventuali eventi avversi che ritengono potenzialmente associati all'uso di Eliquis<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup> o Xarelto<sup>®</sup>.

In base alla normativa vigente, i medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse associate all'utilizzo di questi medicinali, tramite l'apposita scheda, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o della ASL competente per territorio.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente comunicazione viene pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

#### **Link alla pagina web dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per consultare l'ultima versione autorizzata del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

*Eliquis<sup>®</sup> (apixaban):*

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

*Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etexilato):*

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

*Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxaban):*

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human\\_med\\_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

## ALTRI DOCUMENTI DI INTERESSE CONSULTATI

### USO DI ANTICOAGULANTI IN PAZIENTI CON FA

- AHA ASA 2012. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, Turan TN, Wood KA; American Heart Association Stroke Council; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 3442-53.
- ANMCO. Colonna P. et al. Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali. *G Ital Cardiol* 2013; 14: 295-322.
- CADTH. Therapeutic Review Recommendations: New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation. 2012 <http://www.cadth.ca>.
- CADTH-RS. Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. 2012 <http://www.cadth.ca>.
- CADTH\_RS. Anticoagulation Monitoring and Reversal Strategies for Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban: A Review of Clinical Effectiveness and Cost. 2012. <http://www.cadth.ca>.
- Lansberg MG, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP guidelines. *Chest* 2012; 141: e601S-36S.
- NICE 249. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation March 2012 NICE technology appraisal guidance 249 [www.nice.org.uk/ta249](http://www.nice.org.uk/ta249).
- NICE 249 TA. Spackman, E, Burch, J, Faria, R, Corbacho, B, Fox, D, Woolacott, N. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011.
- NICE 256. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. 2012. NICE technology appraisal guidance 256. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta256>.
- NICE 256 TA. Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, Trevor N, Barton S. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation: A Single Technology Appraisal. *BMJ-TAG*, London, 2011.
- NICE 275. Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation Issued: February 2013. NICE technology appraisal guidance 275 <http://www.nice.org.uk/guidance/ta275>.
- NICE 275 TA. Edwards SJ, Hamilton V, Trevor N, Nherera L, Karner C, Thurgar E. Apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation: A Single Technology Appraisal. *BMJ-TAG*, London, 2012.
- Raviele A et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013; 14: 215-40.

### Prevenzione di TVP/TEP dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore

- NICE 157. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. 2008, review date 2011. NICE technology appraisal guidance 157.
- NICE 157 TA. Holmes M, Carroll C, Papaioannou D. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective hip and knee surgery: a single technology appraisal. *Health Technol Assess*. 2009 Sep;13 Suppl 2:55-62. doi: 10.3310/hta13suppl2/08.
- NICE 245. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults. January 2012 NICE technology appraisal guidance 245.
- NICE 245 TA. Riemsma R, Joore M, Grutters J et al. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in people undergoing elective knee and hip replacement surgery, September 2011.
- NICE 170. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. London (UK): NICE technology appraisal guidance 170. 2009, review date 2012.

### Trattamento di TVP/TEP

- NICE 261. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism Issued: July 2012 NICE technology appraisal guidance 261 [guidance.nice.org.uk/ta261](http://guidance.nice.org.uk/ta261).
- NICE 261 TA. Harnan, S, Rafia, R, Poku, E, Stevens, J W, Stevenson, M, Wong, R. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and secondary prevention of venous thromboembolism: A Single Technology Appraisal. *SCHARR*, The University of Sheffield, 2012.

## Uso di anticoagulanti in popolazioni particolari

- Bates SM, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141: e691S-736S. Supp. Online: [http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/Data\\_supp\\_v141\\_i2\\_pe691S\\_112300.pdf](http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/Data_supp_v141_i2_pe691S_112300.pdf)
- Chan VH, Monagle P, Massicotte P, Chan AK. Novel paediatric anticoagulants: a review of the current literature. Blood Coagul Fibrinolysis 2010; 21: 144-151.
- Farge D, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56-70.
- Young G.. New anticoagulants in children: a review of recent studies and a look to the future. Thromb Res 2011; 127: 70-4. doi: 10.1016/j.thromres.2010.10.016. Epub 2010 Dec 3.
- Lyman et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 31. 2013
- Monagle et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e737S-e801S Supp. Online: [http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/Data\\_supp\\_v141\\_i2\\_pe737S\\_112308.pdf](http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/Data_supp_v141_i2_pe737S_112308.pdf)

## Aspetti di sicurezza - Varie

- Ageno et al. Oral Anticoagulant Therapy. CHEST 2012; 141: e44S-e88S <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=3137628&PDFSource=13>
- Baglin T, Keeling D, Kitchen S; British Committee for Standards in Haematology. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2012; 159: 427-9.
- Dans AL. et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. Circulation 2013; 127: 634-40.
- Eikelboom JW. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Engl J Med 2013; 369: 1206-14.
- Guyatt et al. Methodology for the Development of Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines. ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES. 2012 <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=3137582&PDFSource=13>
- Guyatt et al. Approach to Outcome Measurement in the Prevention of Thrombosis in Surgical and Medical Patients. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e185S-e194S <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=3137592&PDFSource=13>
- ICSI 2012 - Maddali S, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Antithrombotic Therapy Supplement. <http://bit.ly.Antibhrombo0512>. Updated May 2012.
- Jeffrey I. Weitz, Daniel J. Quinlan and John W. Eikelboom. Perioperative Management and Approach to Bleeding in Patients Taking Dabigatran. Circulation 2012; 126: 2428-32.
- Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. Br J Haematol 2013; 160: 35-46.
- Sié P et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669-76.
- Tripodi A et al. Position paper on laboratory testing for patients taking new oral anticoagulants. Consensus document of FCSA, SIMeL, SIBioC and CISMEL. Clin Chem Lab Med 2012; 50: 2137-40.
- Weitz et al. New Antithrombotic Drugs. CHEST 2012; 141: e120S-e151S. <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=3137656&PDFSource=13>