

Regione Lazio

Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)

**nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente
con fibrillazione atriale non valvolare**

A cura del gruppo di lavoro del PTOTR Regione Lazio

Gruppo di lavoro:

Laura AMATO – Epidemiologo – Dipartimento Epidemiologia SSR Lazio/ASL RM E

Fabrizio AMMIRATI – Cardiologo, ASL RMD, Ospedale Grassi – Ostia

Maria CORONGIU – Medico Medicina Generale

Marina DAVOLI – Epidemiologo – Dipartimento Epidemiologia SSR Lazio/ASL RM E

Laura GASBARRONE – Internista, Az. Osp. San Camillo Forlanini - Roma

Alessandra MECOZZI – Farmacista, DPC Regione Lazio

Paolo NENCINI – Farmacologo, Università Sapienza – Roma

Indice

1. Obiettivi del documento
2. Epidemiologia della fibrillazione atriale (FA) nel mondo e nella Regione Lazio
3. I nuovi anticoagulanti orali (NAO)
4. Risultati degli studi clinici e valutazione della qualità
5. Vantaggi e limiti dei NAO
6. Criteri di eleggibilità dei pazienti alla terapia anticoagulante con i NAO
7. Guida pratica alla terapia anticoagulante: diversi scenari
8. Valutazione del rischio cardioembolico e del rischio emorragico
9. Valutazione della funzione renale
10. Valutazione della funzione epatica
11. Come monitorare lo stato di anticoagulazione con i NAO
12. Passaggio da AVK a NAO
13. Passaggio da NAO ad AVK
14. Situazioni cliniche particolari
15. Gestione degli eventi emorragici
16. Sospensione dei NAO prima delle procedure chirurgiche
17. Ulteriori considerazioni
18. Considerazioni di carattere organizzativo
19. Considerazioni farmaco-economiche
20. Bibliografia
21. Appendice

1. Obiettivi del documento

Recentemente sono stati introdotti nella pratica clinica i nuovi anticoagulanti orali (NAO). Facendo seguito alle indicazioni già espresse dall'AIFA (1), la Regione Lazio, attraverso la Commissione Regionale del Farmaco, ritiene necessario **fornire uno strumento utile alla corretta gestione dei farmaci anticoagulanti orali nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)** sulla base dei principi dell'appropriatezza prescrittiva in termini di efficacia e sicurezza e di equità di accesso alle cure. Il documento contiene specifiche indicazioni per la rimborsabilità dei NAO secondo i criteri dettati da AIFA.

2. Epidemiologia della Fibrillazione Atriale (FA) nel mondo e nella Regione Lazio

La **fibrillazione atriale (FA)** è l'**aritmia di più frequente riscontro**, specie nella popolazione anziana. Nell'85-90% dei casi si tratta di FANV, che negli studi applicativi dei NAO (2, 3, 4) è definita come non correlata a valvulopatia reumatica (prevalentemente stenosi mitralica) corretta o non da protesi valvolari. E' noto come la **FA aumenti il rischio di ictus cardioembolico di circa 5 volte**, essendo responsabile del 15% di tutti gli ictus e del 30% di quelli insorti nei soggetti con età > 80 anni. La FANV è inoltre gravata da maggiore morbilità e mortalità rispetto all'ictus non cardioembolico. Stime di prevalenza internazionali riportano tra la popolazione generale tassi di FA dello 0.90% in Europa e tra 0.95% e 2.50% negli Stati Uniti (5, 6). In generale si osservano tassi più elevati tra gli uomini e un incremento della prevalenza con l'aumentare dell'età(7).

In Italia, utilizzando come fonte le schede di dimissione ospedaliera (8), la prevalenza di FA è stata stimata tra 1 e 2 % nella popolazione generale. Studi italiani, che hanno stimato la prevalenza di FA in campioni rappresentativi della popolazione anziana (età > 65 anni) attraverso visita medica e esami di laboratorio, riportano una prevalenza di 7.7% nel Lazio (9).

Considerando tali stime e applicandole alla popolazione residente nella Regione Lazio, è possibile fare una stima approssimativa di persone potenzialmente affette da FA nella Regione (Tabella 1).

Tabella 1. Stima della prevalenza di FA nel Lazio nel 2012

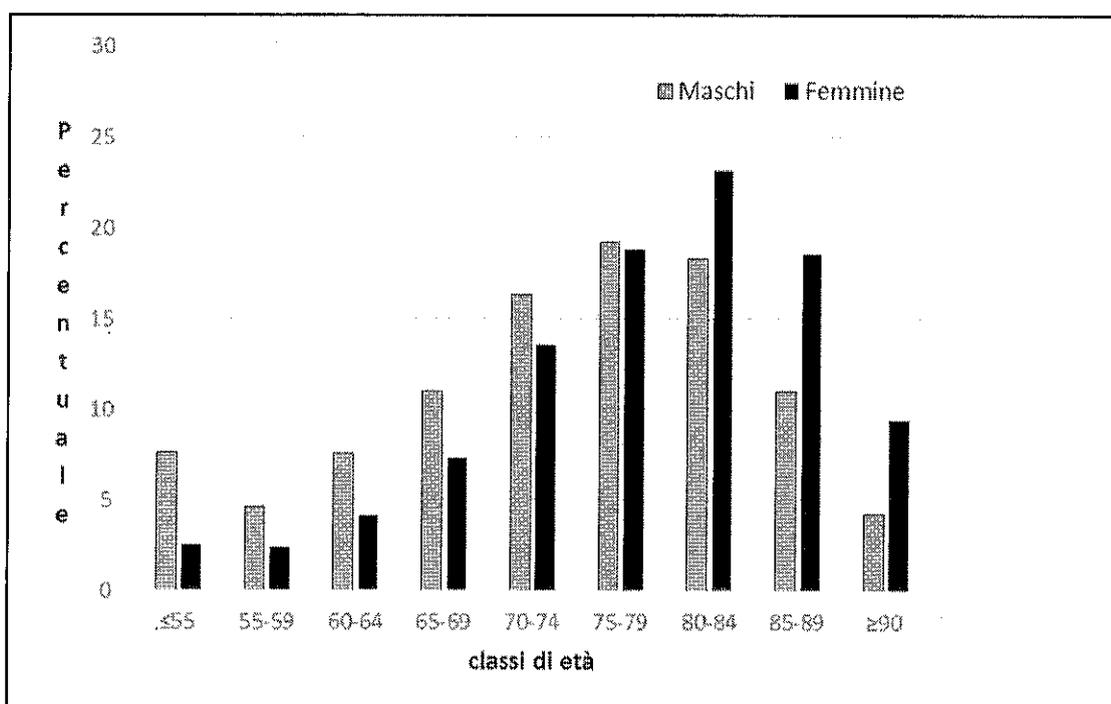
Popolazione (fonte ISTAT)	Numerosità	Prevalenza stimata	
		Min (0.9%)	Max (2.5%)
Generale (0-100 anni)	5.500.000	49.500	137.500
		Min (7.4%)	Max (7.7%)
Anziani (> 65 anni)	1.113.000	82.350	85.700

La prevalenza di FA nel Lazio è stata stimata anche attraverso la identificazione dei pazienti dimessi in regime ordinario o di day-hospital nel quinquennio 2008-12 con diagnosi di FA (ICD-IX-CM: 427.3) in qualunque posizione, usando come fonte il Sistema Informativo Ospedaliero (SIO) della Regione. Tutti i pazienti erano vivi e residenti nel Lazio al 31/12/2012. I risultati sono riassunti in tabella 2 e in figura 1.

Tabella 2. Stima di prevalenza di FA nel Lazio nel biennio 2008-12 (dati SIO)

Età	Popolazione di riferimento (residenti assistiti)	Pazienti con FA	Prevalenza stimata
0-100 anni	5.715.394	62.721	1.1%
Anziani (65+)	1.180.370	50.896	4.3%

Figura 1. Pazienti con ricovero per FA nel periodo 2008-2012 nel Lazio: distribuzione per genere ed età



La **terapia anticoagulante è quindi fortemente raccomandata** (10) e al momento lo standard di cura per la prevenzione dell'ictus cardioembolico è rappresentato dagli anticoagulanti orali anti-vitamina-K (AVK), nello specifico il warfarin e l'acenocumarolo. In particolare nel Lazio durante il biennio 2011-2012 34.519 pazienti hanno ricevuto almeno una prescrizione con AVK (Cod. ATC B01AA).

L'impiego degli AVK appare tuttavia sub-ottimale: dati epidemiologici italiani riferiscono che solo 1/3 dei pazienti con FA, che in base alle Linee Guida ha indicazione al trattamento con questi farmaci, è effettivamente trattato. Inoltre nella pratica clinica spesso la prevenzione dell'ictus cardioembolico in questo contesto clinico viene erroneamente effettuata con la prescrizione di antiaggreganti, meno efficaci e gravati da rilevante rischio emorragico (10, 11, 12).

Gli AVK presentano inoltre alcune rilevanti criticità:

1. **Stretto indice terapeutico:** è necessario regolare monitoraggio della coagulazione e attenta gestione dei dosaggi, delle interazioni farmacologiche e alimentari per mantenere il range terapeutico (INR tra 2 e 3);
2. **Necessità di elevata percentuale di tempo in range terapeutico** (Time in Therapeutic Range = TTR), i cui valori ottimali sono considerati > 70% e accettabili tra 61 e 70%, per garantire l'efficacia (Tab. 1 in Appendice).
3. **Rischio emorragico**, soprattutto di emorragie intracraniche, non trascurabile neanche nei pazienti con controllo eccellente della terapia (TTR medio = 68%) e comunque superiore nei pazienti di età > 80 anni pur con TTR medio soddisfacente.

In questo scenario farmacoterapeutico della FANV si inseriscono i NAO; l'efficacia e la sicurezza di questi nuovi anticoagulanti orali sono state confrontate con il warfarin. Qui di seguito vengono riassunti i risultati di tale confronto.

3. I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO).

Ne fanno parte **2 classi di farmaci**: gli inibitori del fattore Xa (FXa), **rivaroxaban, apixaban e edoxaban**, e gli inibitori diretti della trombina (DTIs) **dabigatran**. Le caratteristiche farmacologiche di questi farmaci e le loro interazioni sono riassunte, rispettivamente, nelle tabelle 2 e 3 in appendice. Tutti gli studi relativi ai NAO hanno incluso pazienti con FAVN. Gli studi di confronto riportati in letteratura tra NAO e warfarin (RE-LY: DAB vs W; ROCKET-AF: RIVA vs W; ARISTOTLE: API vs W) hanno avuto come primo obiettivo la valutazione della "non inferiorità" dei NAO rispetto a warfarin per stroke + embolie sistemiche. Tale obiettivo è stato raggiunto in tutti gli studi. Analisi di superiorità hanno dimostrato che sull'esito primario composito di stroke + embolie sistemiche solo dabigatran 150 mg x 2 e apixaban 5 mg x 2 sono superiori a warfarin, con riduzione assoluta di 0,58% e 0,33% per anno rispettivamente (2, 3, 4, 14).

Tali studi, per le diverse caratteristiche della popolazione arruolata, non sono del tutto confrontabili tra di loro. Ad esempio negli studi RE-LY (dabigatran) e ARISTOTLE (apixaban) la quota di pazienti in CHADS₂ > 3, a più elevato rischio embolico, era 30% mentre nello studio ROCKET (rivaroxaban) era 71% e in quest'ultimo non erano stati arruolati pazienti a rischio più basso che invece costituivano il 30% degli altri due studi.

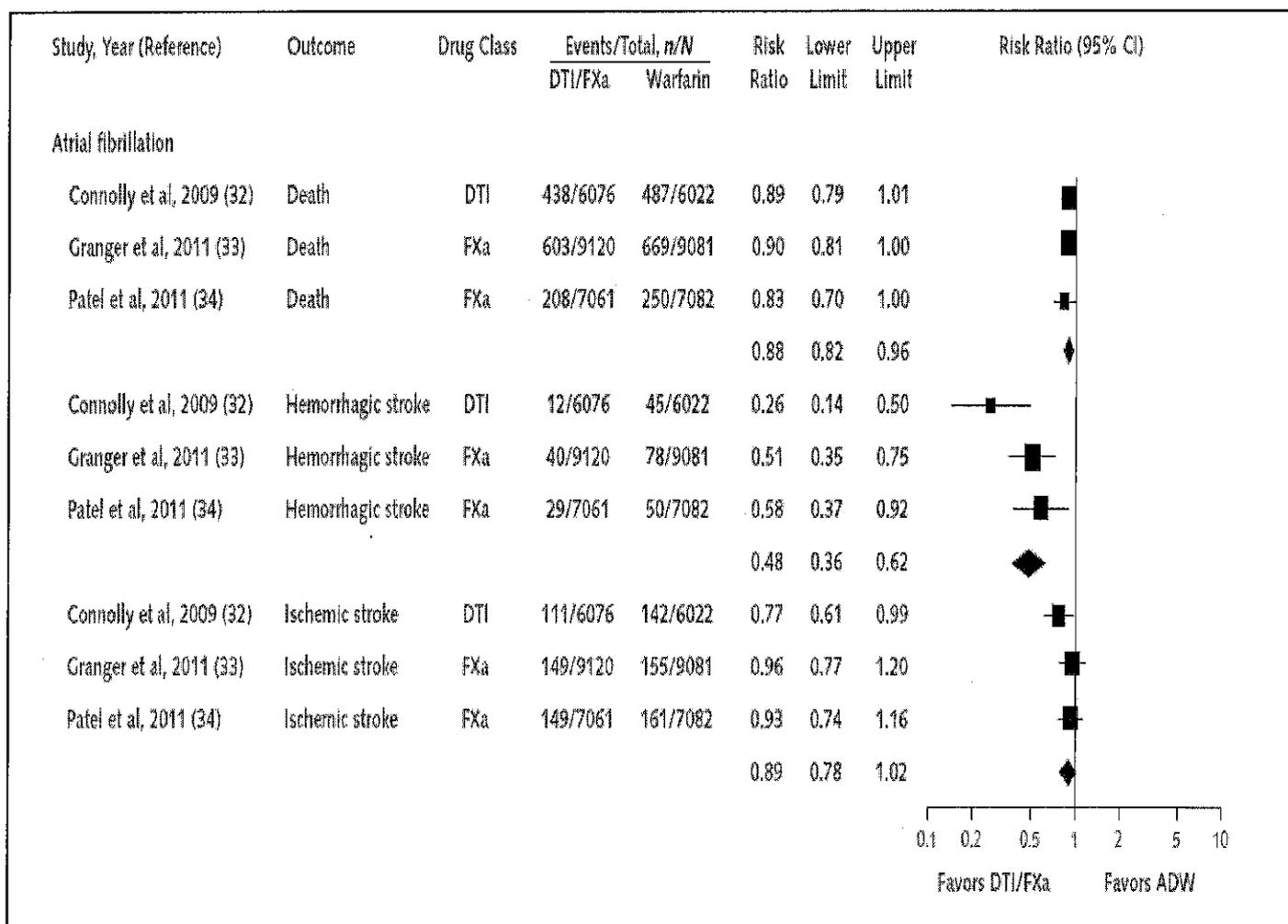
4. Risultati degli studi clinici e valutazione della qualità:

RCT

Connolly 2009: dabigatran vs warfarin (2)

Granger 2011: apixaban vs warfarin (3)

Patel 2011: rivaroxaban vs warfarin (4)



Mettendo insieme i risultati dei singoli RCT (Soheir 2012) (12)

Esiti critici	Stima dell'effetto		Qualità delle prove
	Rischio relativo	Rischio assoluto	
BENEFICI			
1. Mortalità per tutte le cause	RR 0.88 (0.82-0.96) morti in meno su 1.000 pazienti (da 3 a 11 in meno)	8	ALTA ⊕⊕⊕⊕
2. Mortalità da tromboembolismo venoso (VTE)	RR 0.77 (0.57-1.02) statisticamente non significativa	Differenza	MODERATA ⊕⊕⊕⊖
3. Stroke ischemico	RR 0.89 (0.78-1.02) Differenza statisticamente non significativa		MODERATA ⊕⊕⊕⊖
4. Stroke emorragico	RR 0.48 (0,36-0.62) 4 stroke emorragico in meno/1.000 pazienti (da 2 a 5 in meno)		MODERATA ⊕⊕⊕⊖
EFFETTI AVVERSI			
1. Sanguinamento fatale	RR 0.60 (0.46-0.77) morte in meno su 1.000 pazienti	1	MODERATA ⊕⊕⊕⊖
2. Sanguinamento maggiore	RR 0.80 (0.63-1.01) Differenza statisticamente non significativa		BASSA ⊕⊕⊖⊖
3. Sanguinamento gastrointestinale	RR 1.30 (0.97-1.73) Differenza statisticamente non significativa		BASSA ⊕⊕⊖⊖
4. Infarto del miocardio	RR 0.95 (0.81-1.11) Differenza statisticamente non significativa		BASSA ⊕⊕⊖⊖
5. Sospensione della terapia per effetti avversi	RR 1.23 (1.05-1.44)		BASSA ⊕⊖⊖⊖
6. Disfunzioni epatiche	RR 0.82 (0.56-1.18) Differenza statisticamente non significativa		BASSA ⊕⊕⊖⊖

La popolazione inclusa negli RCTs relativi ai NAO era costituita da 50.578 pazienti con età media >70 anni, di cui 63% uomini, con Indice CHADs2 medio 2,1 negli studi che hanno valutato il dabigatran e apixaban e di 3,5 in quelli sul rivaroxaban.

Nel gruppo warfarin il TTR medio era compreso tra 55 e 66%.

In uno studio le analisi dei sottogruppi non hanno riportato differenze sulla prevenzione dello stroke (interaction effects) per gli individui con una storia di eventi cerebrovascolari, funzione renale ridotta o età avanzata (2). Tuttavia queste analisi suggeriscono che rispetto al warfarin, il dabigatran può aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti con età > 75 anni e in quelli ben controllati in terapia con warfarin. Gli effetti sulla funzionalità renale erano contrastanti, non mostrando alcuna interazione in uno studio e un rischio per sanguinamento con rivaroxaban in un altro (2,4)

Per l'infarto del miocardio in una analisi di sottogruppi, il rischio era aumentato con dabigatran (RR, 1.35 [IC, 0.99 to 1.85]) rispetto agli FXa (RR, 0.84 [IC, 0.70 to 1.01]) ($P \leq 0.010$)

5. Vantaggi e limiti dei NAO:

Dai risultati di questi studi di confronto dei NAO con il warfarin, è possibile dedurre **alcuni vantaggi dei NAO:**

1. per le loro caratteristiche farmacologiche i NAO sono dotati di un **effetto anticoagulante più prevedibile** rispetto a warfarin; hanno una più rapida insorgenza (alcune ore) e scomparsa (mediamente entro le 24 h) dell'effetto anticoagulante rispetto ad AVK (4-5 gg in media);
2. presentano quindi il **vantaggio di non richiedere periodici controlli dell'assetto emocoagulativo, pur richiedendo un monitoraggio routinario degli eventuali effetti avversi e un follow-up clinico strutturato;**
3. i NAO non interagiscono con la vitamina K, quindi **il loro effetto non dipende dalle interferenze con i cibi** che la contengono;

È parimenti possibile evidenziare **alcuni svantaggi dei NAO:**

1. **assenza al momento attuale di trattamenti antagonisti** capaci di bloccare in modo rapido e persistente l'azione anticoagulante;
2. **periodica verifica della funzionalità renale ed epatica;** in quanto eliminati prevalentemente per via renale in diversa percentuale, deve essere valutata la clearance della creatinina (CrCl); valori di CrCl < 30 ml/min controindicano la prescrizione, valori di CrCl tra 30 e 50 richiedono riduzione del dosaggio;
3. la **compliance** potrebbe essere un problema con Dabigatran più che con Warfarin, dato che non vi è necessità di monitoraggio biochimico e clinico. Le modalità distributive previste (vedi paragrafo 18), richiedendo una prescrizione periodica dei NAO da parte del MMG e/o dello specialista del territorio, permettono tuttavia di superare questa possibile criticità.

Inoltre le seguenti **condizioni richiedono una riduzione del dosaggio dei NAO:**

1. età del paziente > 80 anni richiede una riduzione del dosaggio per DAB, RIVA e API se associata ad altri fattori di rischio (HAS-BLED > 3 e alcuni trattamenti farmacologici concomitanti);
2. rischio emorragico valutato con lo score HAS-BLED > 3;
3. trattamenti farmacologici concomitanti induttori/inibitori enzimatici possono richiedere la riduzione del dosaggio (Tab. 3 in Appendice).

La terapia con NAO non deve essere utilizzata:

1. nei pazienti con ridotta funzionalità renale (CrCl < 30 ml/min);
2. nella FA valvolare, in presenza di valvulopatia clinicamente rilevante o in presenza di protesi valvolari meccaniche;
3. nei pazienti in cui è prevedibile una scarsa aderenza alla terapia.

Inoltre i **principali criteri di esclusione dagli studi clinici** rappresentano anche i criteri di esclusione dalla prescrizione:

1. Insufficienza renale (DABIGATRAN e RIVAROXABAN: CrCl < 30 mL/min; APIXABAN: CrCl < 25 mL/min)
2. Emorragia gastrointestinale nell'anno precedente (DABIGATRAN)
3. Ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia (PAS > 180 mmHg e/o PAD > 100 mmHg)
4. Patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo
5. Piastrinopenia (PLT fra 100.000/mmc e 30.000/mmc)
6. Trattamento concomitante con Aspirina > 100 mg/die (RIVAROXABAN) o > 165 mg/die (APIXABAN)
7. Trattamento concomitante con aspirina + tienopiridine nei 5 gg precedenti (RIVAROXABAN; consentita terapia con sole tienopiridine)
8. Trattamento concomitante con clopidogrel (APIXABAN)
9. Antiaggreganti per via endovenosa nei 5 gg precedenti o fibrinolitici nei 10 gg precedenti (RIVAROXABAN) o nelle 48 h precedenti (DABIGATRAN).

In sintesi i **NAO non vanno utilizzati nei pazienti:**

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

In generale la **terapia con AVK dovrebbe essere invece proseguita:**

1. nei pazienti già in trattamento con AVK che dimostrino TTR > 60; tale preferenza è particolarmente raccomandata per i pazienti con età > 80 anni;
2. nei pazienti in doppia antiaggregazione;
3. nei pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale.

6. Criteri di eleggibilità dei pazienti alla terapia anticoagulante con i NAO

Sulla base di queste valutazioni, vengono di seguito indicati i criteri necessari per accedere alla prescrivibilità e alla rimborsabilità della terapia con anticoagulanti (warfarin / NAO) nella FANV. Tali criteri derivano dalle indicazioni delle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia e dalle indicazioni poste dall'AIFA (1, 15, 16, 17).

7. Guida pratica alla terapia anticoagulante: diversi scenari

1. Tipo di FANV:

- a. **Parossistica:** AVK, DAB, API

- b. **Persistente:** AVK, DAB
- c. **Permanente:** AVK, DAB, RIVA, API

2. Paziente naïve:

- a. **Paziente < 65 a con FA isolata:** nessuna terapia anticoagulante
- b. **Paziente con FA valvolare:** terapia con AVK
- c. **Paziente con peso corporeo < 50 Kg o > 100 Kg:** AVK
- d. **Paziente in terapia con doppia antiaggregazione:** AVK
- e. **Paziente con CrCl < 30 ml/m:** AVK
- f. **CHAD₂VASC₂ = 1:** antiaggregazione singola/doppia o AVK o NAO (DAB) (valutazione clinica del caso: le LG e il PT AIFA ammettono la terapia anticoagulante; se il paziente non accetta la terapia anticoagulante, può essere presa in considerazione la doppia antiaggregazione)
- g. **CHAD₂VASC₂ ≥ 2:** AVK o DAB
- h. **CHAD₂VASC₂ ≥ 3:** AVK, DAB, RIVA e API; **HAS-BLED ≥ 3** per API
- i. **HAS-BLED > 3:** condizione necessaria per la prescrivibilità; un HAS-BLED elevato indica un alto rischio emorragico che non controindica TAO, ma suggerisce NAO a basso dosaggio nei pazienti ad alto rischio embolico

3. Paziente già in terapia con AVK:

- a. **Se FA valvolare o se CrCl < 30 ml/m o se TTR > 60:** prosegue AVK
- b. **Se FA non valvolare con CrCl > 30 ml/m e TTR < 60:** NAO

4. Inoltre si può considerare terapia con NAO in questi casi:

- a. Difficoltà ad eseguire adeguato monitoraggio di INR per problemi logistico-organizzativi
- b. Difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK
- c. Resistenza a warfarin
- d. Pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato
- e. Comparsa di emorragie maggiori in corso di terapia con AVK con INR al di sopra del range terapeutico

La scelta deve essere quindi guidata da una attenta selezione dei pazienti in base a criteri di eleggibilità clinica appropriati, non potendo prescindere per la rimborsabilità, dalle indicazioni degli enti regolatori (1).

8. Valutazione del rischio cardioembolico e del rischio emorragico

Vengono riportati in appendice gli score per la valutazione del rischio cardioembolico mediante **CHAD₂VASC₂** score (Tab. 4 in Appendice) e per la valutazione del rischio emorragico mediante **HAS-BLED** score (Tab. 5 in Appendice).

9. Valutazione della funzione renale

Poiché la clearance dei NAO ha una importante componente renale, la **valutazione della funzione renale è obbligatoria per i NAO**; è opportuno il monitoraggio con la formula della CrCl di Cockcroft-Gault (Tab. 6 in Appendice) utilizzata negli studi clinici **prima di iniziare il trattamento e successivamente nel follow-up (vedi capitolo)** per adeguare il dosaggio del farmaco in base alle valutazioni cliniche del paziente. Benché gli studi clinici ammettano la prescrizione di rivaroxaban e apixaban a dosaggi ridotti con CrCl < 30 ml/m, il documento AIFA controindica l'utilizzo dei NAO in questa condizione ai fini della rimborsabilità.

10. Valutazione della funzione epatica

Negli studi clinici i NAO non sono stati testati nei pazienti con enzimi epatici > 2-3 volte il limite massimo del range di normalità. Come gli AVK sono controindicati in tutti i pazienti con malattia epatica grave e/o coagulopatia associata. È tuttavia importante tenere nella massima considerazione che i tre farmaci presentano interazioni con altre classi di farmaci in quanto agiscono come substrato della glicoproteina P e del citocromo P 450 (Tab. 3 in Appendice).

11. Come monitorare lo stato di anticoagulazione con i NAO

Le caratteristiche farmacocinetiche dei NAO ne permettono la somministrazione a dosi fisse giornaliere con effetto anticoagulante prevedibile e non richiedono un monitoraggio routinario del livello di anticoagulazione; tuttavia in situazioni cliniche particolari (in corso di trombosi acuta, evento emorragico, sospetta mancata aderenza, stato di incoscienza del paziente, ecc.) potrebbe essere necessario avere la certezza che il farmaco sia stato assunto correttamente.

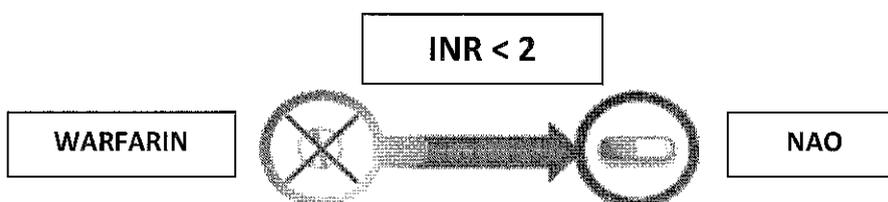
A tal proposito, il **Dabigatran** modifica il TT (Tempo di Trombina), l'ECT (Tempo di coagulazione di ecarina), mentre non modifica il PT INR. Al contrario, l'aPTT (Tempo di tromboplastina parziale attivata) fornisce un'utile valutazione qualitativa ma non quantitativa dell'attività anticoagulante di Dabigatran; un valore doppio o triplo di aPTT documenta l'avvenuta assunzione e l'effetto terapeutico in atto (10, 16, 17).

A dosi terapeutiche **Apixaban** prolunga il tempo di protrombina (PT), l'INR e l'aPTT in modo altamente variabile. L'attività anti-FXa esibisce uno stretto rapporto lineare diretto con la concentrazione plasmatica di apixaban, raggiungendo i valori massimi al momento delle concentrazioni di picco plasmatico; può essere utilmente misurata con il metodo cromogenico Rotachrom Heparin.

Con **Rivaroxaban** il Tempo di Protrombina espresso in secondi (INR è calibrato solo per i cumarolici) ed effettuato con Neoplastin è influenzato in misura dose dipendente, mostrando stretta correlazione con le dosi somministrate.

12. Passaggio da AVK a NAO

In caso di passaggio da terapia con AVK a NAO, si deve sospendere l'anticoagulante e iniziare NAO solo dopo che sia documentato un INR inferiore a 2,0.



13. Passaggio da NAO a AVK

In considerazione delle proprietà farmacodinamiche del warfarin e dei NAO, quando si decide di sospendere la terapia con NAO e iniziare terapia con AVK, bisogna assumere contemporaneamente i due anticoagulanti e sospendere i NAO al raggiungimento del range terapeutico per mantenere un costante effetto anticoagulante.

14. Situazioni cliniche particolari

E' stata dimenticata una dose. La dose può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore (DAB e API) e fino a 12 ore per quelli che si assumono ogni 24 ore (RIVA), continuando poi la terapia senza ulteriori modifiche.

E' stata assunta una dose doppia. Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore (DAB e API), saltare la dose successiva; per i farmaci che si assumono ogni 24 ore (RIVA), continuare la terapia senza fare modifiche.

Vi è incertezza sulla somministrazione della dose. Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore (DAB e API), nessuna dose aggiuntiva; per i farmaci che si assumono ogni 24 ore (RIVA) assumere una dose aggiuntiva.

Si sospetta una overdose. E' consigliabile un periodo di osservazione se si sospetta l'assunzione di dosi elevate.

In casi di improvvisa modifica della funzione renale è consigliabile una attenta osservazione clinica.

AIFA, in accordo con EMA, nel settembre 2013 ha comunicato a tutti medici una importante informativa sui rischi di sanguinamento legati ai NAO; il documento sottolinea l'importanza di prestare attenzione alle controindicazioni, avvertenze, precauzioni d'impiego e dosaggio di questi farmaci.

15. Gestione degli eventi emorragici

L'emivita dei NAO è relativamente breve, quindi la sola sospensione del trattamento in presenza di complicanze emorragiche maggiori ma non a rischio della vita (es. emorragie gastrointestinali) è in grado di contenere il problema.

Il comportamento appropriato in caso di emorragie gravi a rischio della vita o in caso di necessità di interventi in urgenza che richiedano aggiustamento immediato della funzione coagulativa non è supportato da studi clinici né da evidenze di efficacia di trattamenti; tuttavia **la disponibilità dei fattori specifici e del plasma fresco congelato deve essere assicurata nei DEA delle strutture sanitarie.** (Tab. 7 in Appendice) (15, 16).

16. Sospensione dei NAO prima delle procedure chirurgiche

Le rispettive schede tecniche dei NAO riportano specifiche indicazioni. In tabella le raccomandazioni EHRA 2013 per la sospensione della terapia in base al rischio emorragico delle diverse procedure (Tab. 8 e 9 in Appendice). In particolare se l'intervento chirurgico è a basso rischio, è sufficiente sospendere RIVA e API 24 h prima; se l'intervento è ad alto rischio è sufficiente sospendere RIVA e API 48 h prima. Per la sospensione di DABI è necessario riferirsi ai valori di CrCl in base ai quali la sospensione può avvenire dalle 24 alle 96 h (16)

17. Ulteriori considerazioni

Si segnalano alcune **criticità della terapia con NAO**:

1. Mancanza di un metodo di dimostrata efficacia per antagonizzare l'attività anticoagulante in caso di urgenza: è proponibile l'impiego di plasma fresco congelato e di fattori specifici della coagulazione;
2. Mancanza, al momento attuale, di test di laboratorio di routine per monitorare l'effetto, specie in caso di emorragia o trombosi: possono essere utili in urgenza i test precedentemente menzionati, di cui le strutture dovrebbero disporre.
3. Follow-up limitato a pochi anni, il ristretto indice terapeutico e la conseguente necessità di garantire un follow-up clinico periodico.

18. Considerazioni di carattere organizzativo

In base alla determinazione AIFA n. 496/2013 i NAO sono soggetti **"a prescrizione medica limitata e vendibili al pubblico su prescrizione da parte di Centri Ospedalieri o di specialisti (cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologo che lavora nei centri di trombosi ed emostasi)"**.

La prescrizione a carico del SSN richiede la **compilazione on-line di un Piano Terapeutico AIFA (PT AIFA) informatizzato**.

Solo gli specialisti sopraindicati che operano nei centri identificati dalla Regione potranno compilare i piani terapeutici dei farmaci oggetto del documento, unitamente alla prima prescrizione su ricettario SSR, e saranno gli stessi specialisti a monitorare periodicamente il paziente insieme al MMG e/o specialista del territorio. I soggetti prescrittori saranno gli unici abilitati a produrre i PT, mentre i medici che operano al di fuori delle strutture autorizzate dovranno proporre il trattamento con NAO agli specialisti autorizzati.

Il piano terapeutico sarà acquisito dai Servizi Farmaceutici delle ASL di competenza territoriale del paziente, e da quel momento entrerà in funzione il **sistema web-care** che permetterà il monitoraggio delle successive prescrizioni del MMG o dello specialista del territorio e il ritiro in farmacia delle quantità prescritte. Tale modalità distributiva, al fine di un accurato monitoraggio dell'appropriatezza e della coerenza tra prescritto ed erogato, consentirà una puntuale verifica in tempo reale.

I servizi farmaceutici territoriali avranno anche il compito della verifica di appropriatezza e aderenza alla terapia, nelle aree di pertinenza, attraverso analisi dei due strumenti informatici (registro AIFA e web-care).

Il servizio farmaceutico regionale monitorerà gli aspetti descritti nel capoverso precedente su tutta la Regione.

Inoltre, come per tutti i farmaci di recente commercializzazione, anche il profilo di sicurezza dei nuovi anti coagulanti orali dovrà essere verificato nelle reali condizioni di uso. L'utilizzo di questi farmaci in un numero elevato di pazienti con possibili patologie concomitanti e in politerapia potrebbe far emergere problemi di tollerabilità non rilevati nel corso di sperimentazioni cliniche pre-marketing, che se individuati tempestivamente e segnalati nell'ambito del Sistema di Farmacovigilanza, potranno consentire alle autorità regolatorie di migliorare il profilo di conoscenza sulla sicurezza dei prodotti.

A tal fine si raccomanda la segnalazione di qualsiasi sospetta reazione avversa di cui si venga a conoscenza.

La rete di farmacovigilanza monitorerà le segnalazioni pervenute sia a livello regionale che nazionale.

Analogamente ai farmaci di classe A, al momento della dimissione ospedaliera il primo ciclo dei NAO verrà erogato dalle farmacie ospedaliere così come previsto dalla L.405/2001; contestualmente, per la continuità terapeutica, dovrà essere consegnato al paziente il piano terapeutico AIFA del farmaco prescritto.

Si raccomanda ai soggetti e/o ai Centri prescrittori la **pianificazione del follow-up clinico** dei pazienti in terapia con NAO in accordo con il MMG e/o lo specialista del territorio, secondo le regole stabilite e concordate a livello regionale. A tal fine sono utilizzabili le tabelle di start-up della terapia, la checklist di controllo e la card-paziente proposti da EHRA (Tab. 10, 11, 12 in Appendice) (16).

E' altresì raccomandato sia ai medici prescrittori che ai MMG e agli specialisti del territorio **adeguata informazione al paziente sulla tipologia del trattamento proposto**.

Al momento della prescrizione periodica dei NAO da parte del MMG e/o dello specialista del territorio, il paziente verrà valutato clinicamente per il proseguimento della terapia secondo la checklist riportata in appendice e verrà avviato allo specialista prescrittore in caso di problemi clinici di rilievo.

I dati di prescrizione e monitoraggio dei NAO saranno utilizzati per ottenere informazioni sulla sicurezza ed efficacia della terapia con questi farmaci nella pratica clinica corrente a confronto con gli AVK.

19. CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE

Costo del trattamento	Costi annuali per paziente		Differenza
	Warfarin	NAO	
Farmaci (0,1€/die per Warfarin 2€/die per NAO)	36,5 €	730 €	
INR test (incluso il prelievo - 6€ 2 volte al mese) <i>Non sono state considerate differenze nelle visite</i>	144 €	-	
Costi dei farmaci e del monitoraggio	180,5 €	730 €	549,5
Ospedalizzazione** (13 ricoveri/1.000 pazienti in meno per i pazienti che assumono NAO, risultato misurato nel follow-up di 2 anni degli studi; Il costo di un ricovero è di 20,000 €)	260 € in totale -130 € annuo		-130 €
Costi totali			419,5 € in più per i pazienti con NAO
Costo efficacia			Spendendo 419,5 € per paziente, salvo 9 pazienti ogni 1000 trattati Questo significa che una vita salvata costa 46,61 € (419,5€/9 vite)
** La differenza di 13 ricoveri deriva dalla considerazione degli esiti statisticamente significativi (mortalità totale, sanguinamento fatale e stroke ischemico)			

	Costi totali per 100.000 pazienti		
	Warfarin	NAO	Differenza
Farmaci e monitoraggio	14.400.000 €	73.000.000 €	58.600.000 €
Costi totali (incluso ricovero)	-	-13.000.000 €	45.600.000 € in più per NAO ogni 100.000 pazienti trattati

Obiettivo dell'analisi costo efficacia è confrontare le differenze di costo rispetto alle differenze di efficacia.

Un valore al di sotto dei 40.000 euro per anno di vita può essere considerato un "buon investimento" delle risorse sanitarie.

In questo caso, se consideriamo una speranza di vita di 5 anni (dato molto conservativo) il valore finale diventa di circa di 10.000 € per anno di vita salvata.

Quindi i NAO possono essere considerati un "buon investimento" dal punto di vista economico.

Tali risultati sono confermati dal recente studio di Harrington pubblicato nel 2013 in cui i NAO si sono dimostrati costo efficaci (17, 18, 19).

Equità

Per valutare l'impatto dell'intervento dal punto di vista delle disuguaglianze abbiamo considerato il percorso del paziente con warfarin e con NAO.

	Warfarin	NAO
Diagnosi	SI	SI
Visite	SI	SI
Farmaco	SI	SI
Misurazione INR	SI	NO
Ricoveri	SI	SI

I NAO possono avere un impatto positivo sul percorso del paziente legato all'eliminazione della misurazione dell'INR, in particolare per tutte le persone che hanno difficoltà a monitorare costantemente questo valore.

Il problema della mancanza di antidoto per i NAO può portare ad un aumento delle disuguaglianze per coloro che, subendo un evento avverso durante la loro somministrazione, non sono in situazione di accedere tempestivamente a strutture sanitarie adeguate (19).

20. BIBLIOGRAFIA

1. 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>
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5
6. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-25. Epub 2006 Jul 3. Erratum in: *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):e498
7. Bilato C, Corti MC, Baggio G et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol* 2009; 104:1092-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.058.
8. Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto 2009; 4: 3-6. <http://www.ser-veneto.it>
9. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V et al. PREDICTOR Study Group. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 718-29. doi: 10.1093/eurjhf/hfs052. Epub 2012 May 4.
10. Camm AJ, Gregory YH, De Caterina R et al. 2012 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. *Europ Heart J* 2012; 33: 2719-47
11. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* 1996; 156:1829-36
12. Soheir SA, Mc Duffie JR, Ortel TL, Williams JW. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Int Med* 2012; 157: 796-807
13. Van de Werf, F, Brueckman M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012; 163: 931-7.e1
14. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE, Malone DC. Cost-Effectiveness of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 2013; 44: 1676-81
15. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiwunen W, Feuring M et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27
16. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M 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
17. CADTH 2012 - Therapeutic Review Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation, Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis 2012
18. Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Stewart S, Heart* 2004; 90: 286-92
19. Devereaux PJ, Fahey T, Anderson DR et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ* 2001; 323: 1-7

APPENDICE

1. Valutazione del TTR. L'obiettivo della terapia dovrebbe essere quello di avere il 100% di INR nel range. Un obiettivo realistico e realizzabile del tasso è il valore del 70%, con INR compreso tra 2.0-3.0. Metodi di calcolo:

1. Percentuale delle visite in range (Metodo tradizionale)
2. Percentuale dei giorni in range (Metodo Rosendaal). In questo caso si suggerisce l'applicazione di calcolatori del TTR da internet che utilizzino il metodo Rosendaal.

	Vantaggi	Svantaggi
Metodo Rosendaal	Prende in esame il parametro tempo Permette di calcolare i tassi di Incidenza INR specifici di eventi avversi La maggior parte degli studi recenti ha usato questo metodo	Esclude periodi di tempo superiore a 8 settimane Il calcolo è più difficile
Metodo classico	Semplice da calcolare Richiede solo un valore INR per paziente Non è influenzato da INR fuori range	Test più frequenti nei pazienti instabili può provocare distorsione complessiva Non tiene conto dei giorni effettivi in range

Esempio: Percentuale delle visite in range INR in range % = **47,06%**

Visit Date	Type	INR
12/20/2005 8:29:19 AM	Prior Visit	3.3
1/17/2006 8:32:38 AM	Onsite Training	2.7
2/7/2006 8:32:38 AM	Prior Visit	2.3
3/7/2006 8:32:38 AM	Prior Visit	2.4
4/4/2006 3:54:57 PM	Scheduled Visit	2.2
4/12/2006 10:48:08 AM	Telephone Contact	1.9
4/25/2006 4:31:10 PM	Scheduled Visit	1.2
5/2/2006 3:18:50 PM	Scheduled Visit	1.8
5/15/2006 3:51:58 PM	Scheduled Visit	3.9
5/22/2006 3:39:23 PM	Scheduled Visit	3.7
5/30/2006 3:42:20 PM	Scheduled Visit	3.5
6/14/2006 2:42:54 PM	Scheduled Visit	1.7
6/23/2006 3:09:33 PM	Scheduled Visit	2.4
7/25/2006 2:50:16 PM	Scheduled Visit	2.5
8/22/2006 2:49:09 PM	Scheduled Visit	3.2
8/29/2006 3:07:13 PM	Scheduled Visit	2.5
9/19/2006 3:03:26 PM	Scheduled Visit	2.3

8 visite in range su 17 visite totali

Tabella 2. Principali caratteristiche dei NAO

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto Trombina	Inibitore diretto FXa	Inibitore diretto FXa
Biodisponibilità	6,5%	80-100% (con cibo)	50%
Frequenza giornaliera	Due volte	Una volta	Due volte
Pro-farmaco	SI	NO	NO
Interazioni alimentari	NO	NO	NO
T _{max}	0,5-2 h	2-4 h	1-3 h
Emivita (T _{1/2})	14-17 h	5-13 h	10-15 h
Clearance renale farmaco attivo	85%	33%	25%
Controindicato con ClCr ^s	<30 mL/min	<15 mL/min	<15 mL/min
Dosaggio per CKD [#]	non studiato nel RE-LY	15 mg	5 o 2,5* mg

Tab 3. Interazioni farmacologiche dei NAO

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Interazioni Farmacologiche	P-gp inibitori/induttori	CYP3A4 inibitori/induttori P-gp inibitori	
Usare con cautela	<ul style="list-style-type: none"> ➤ FANS ➤ ASA ➤ SSRI e SNRI ➤ antiaggreganti piastrinici ➤ altri agenti antitrombotici ➤ claritromicina ➤ amiodarone ➤ chinidina ➤ verapamil 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ FANS ➤ ASA ➤ antiaggreganti piastrinici ➤ altri agenti antitrombotici ➤ rifampicina ➤ carbamazepina ➤ fenobarbital ➤ fenitoina ➤ ivermectina 	
Controindicati	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ketokonazolo ➤ itraconazolo ➤ posaconazolo ➤ ciclosporina ➤ tacrolimus ➤ dronedarone ➤ rifampicina ➤ carbamazepina ➤ ivermectina ➤ fenitoina ➤ ritonavir 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ketoconazolo ➤ itraconazolo ➤ voriconazolo ➤ posaconazolo ➤ ritonavir ➤ dronedarone 	

Tab 4. Score CHA₂DS₂-VASc per la stratificazione del rischio tromboembolico

	Fattori di rischio	Punteggio
C	Scompenso cardiaco classe NYHA ≥II e/o disfunzione ventricolare sinistra con FE<40%	1
H	Iperensione arteriosa	1
A₂	Età ≥75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S₂	Ictus e/o TIA e/o trombo embolia	2
V	Vasculopatia periferica, pregresso IMA, placche aortiche	1
A	Età 65-74 anni	1
Sc	Sesso femminile	1

NB:

Punteggio 0= basso rischio -> nessuna terapia;

Punteggio ≥1 = rischio ≥ moderato -> indicazione ad anticoagulante o, se non attuabile, ad antiaggregazione;

Punteggio ≥2 = rischio elevato -> indicazione ad anticoagulante.

Tab. 5. Score HAS-BLED per la stratificazione del rischio emorragico

Fattori di rischio		Punteggio
H	Ipertensione arteriosa	1
A	Anormalità funzionalità renale/ epatica	1
S	Ictus/TIA	1
B	Sanguinamento/predisposizione a sanguinamento/Anemia	1
L	INR instabile	1
E	Età>65	1
D	Abuso di alcool, uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei, antiaggreganti	1

NB: Ipertensione arteriosa se PA sistolica > 160 mmHg in terapia. Anormalità della funzione renale: se dialisi, trapianto renale o creatinine mia > 200 µmol/L (2,3 mg/dl) ed anormalità della funzione epatica se epatopatia cronica o bilirubina > 2 volte i limiti superiori della norma ed AST/ALT > 3 volte i limiti superiori della norma; INR instabile si intende un monitoraggio INR con TTR < 60%; abuso di alcool inteso come ≥ 8 drink/settimana; Punteggio ≥ 3 rischio moderato -> elevato

Tab. 6. Valutazione della funzione renale secondo Cockcroft-Gault

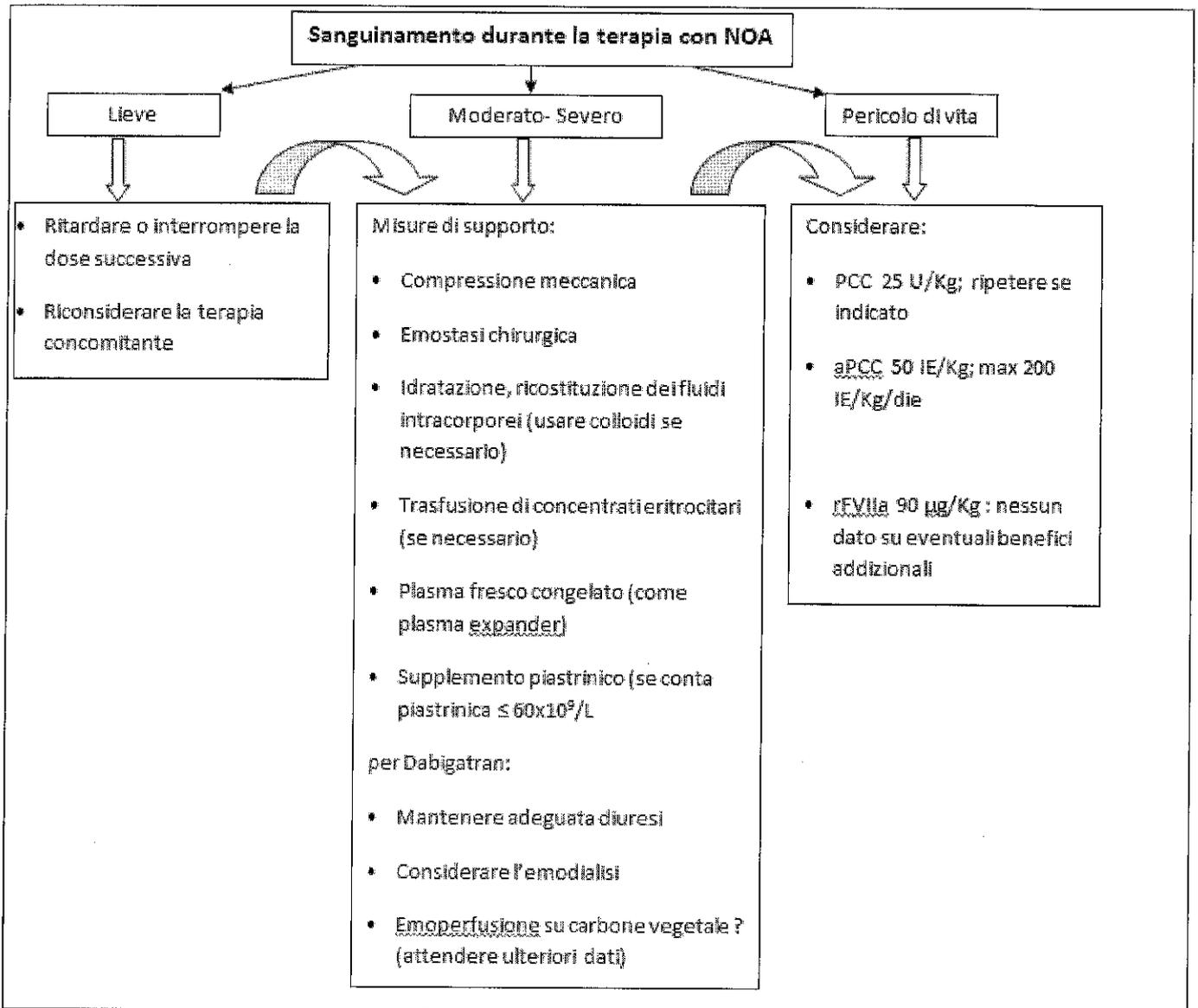
Per la creatinina espressa in mcmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso [kg]} \times (x 0,85 \text{ se femmina})}{\text{creatinina sierica [mcmol/l]}}$$

Per la creatinina espressa in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso [kg]} \times (x 0,85 \text{ se femmina})}{72 \times \text{creatinina sierica [mg/dl]}}$$

Tab. 7. Gestione degli eventi emorragici



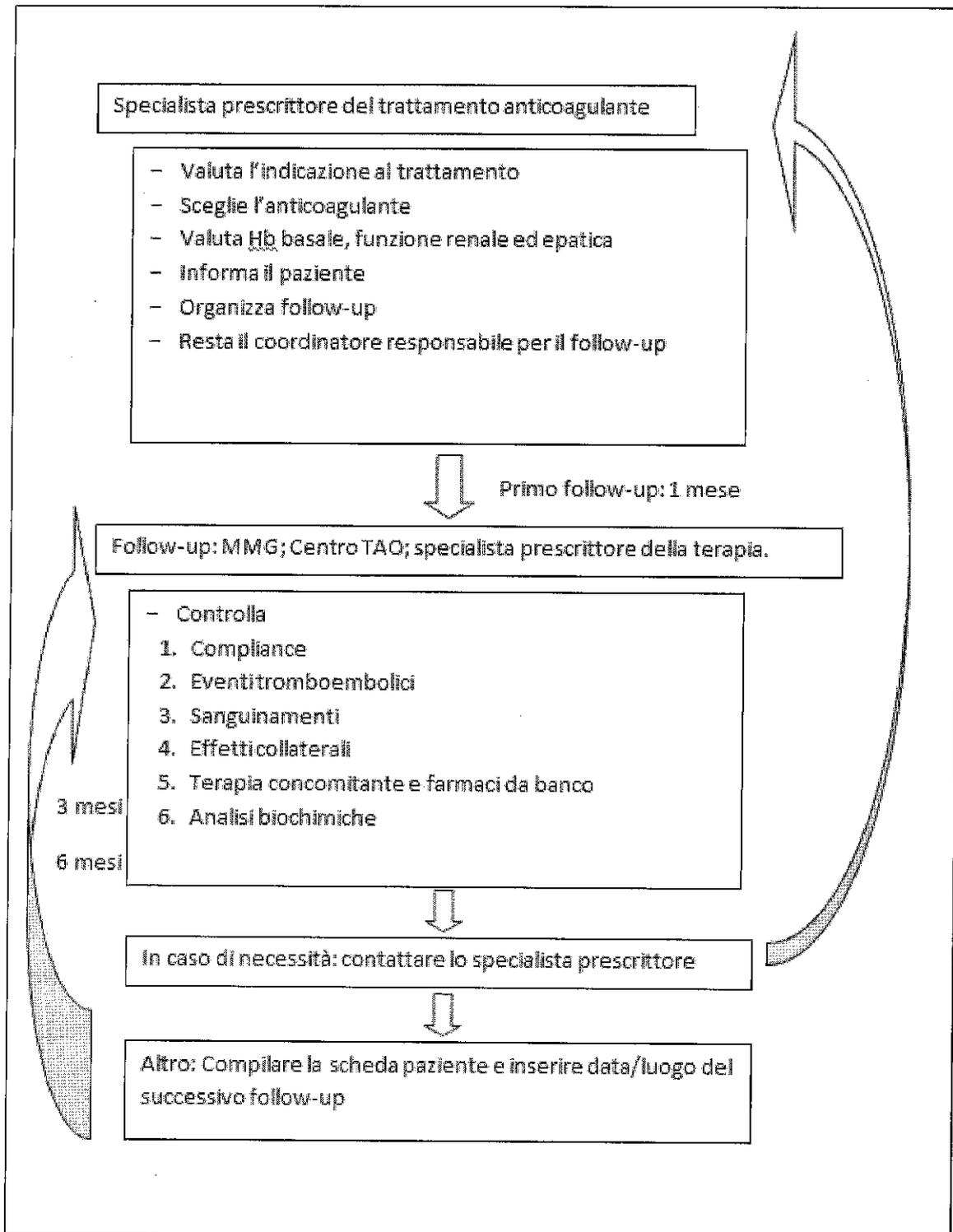
Tab. 8. Modalità di sospensione dei NAO prima di procedure chirurgiche

Interventi che NON RICHIEDONO l'interruzione dell'anticoagulante	Interventi a BASSO RISCHIO di sanguinamento (vedi RISCHIO STANDARD su RCP)	Interventi ad ALTO RISCHIO di sanguinamento
Estrazione dentaria da 1 a 3 denti	Endoscopia CON biopsia	Ablazione sn complessa (isolamento vene polmonari, ablazione TV)
Ortodonzia dentaria, Incisione di ascesso, Impianto dentario	Biopsia prostatica e vescicale	Anestesia spinale o epidurale, puntura lombare diagnostica
Interventi di cataratta o glaucoma	Studi elettrofisiologici o ablazione transcatetere con radiofrequenza per tachicardia sopraventricolare (incluso ablazione sn mediante singola puntura del setto)	Chirurgia toracica, addominale, ortopedica maggiore
Endoscopia SENZA biopsia	Angiografia	Biopsia epatica e renale
Chirurgia superficiale (es. asportazioni dermatologiche)	Impianto di pacemaker o ICD (senza malattie strutturali congenite)	Resezione prostatica trans-uretrale

Tab. 9. Modalità di sospensione dei NAO in previsione di procedure chirurgiche in funzione della CrCl

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban		Rivaroxaban	
	<i>In caso di rischio di sanguinamento non importante e / o quando sia possibile una adeguata emostasi locale: intervenire quando la concentrazione ematica è minima (ovvero dopo 12 o 24 h dall'ultima assunzione)</i>							
	Rischio di sanguinamento della procedura chirurgica							
	basso	alto	basso	alto	basso	alto	basso	alto
CrCl ≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	dati n.d.	dati n.d.	≥24 h	≥48 h
CrCl 50-80 ml/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h	dati n.d.	dati n.d.	≥24 h	≥48 h
CrCl 30-50 ml/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h	dati n.d.	dati n.d.	≥24 h	≥48 h

Tab.10. START-UP e follow-up per terapia con NAO (Europace 2013)



Tab. 11. Controlli durante il follow-up

	Frequenza	Considerazioni
Compliance	ad ogni visita	Istruire il paziente a portare in visione il farmaco non ancora utilizzato: annotare e calcolare l'aderenza media
		Educare il paziente sull'importanza di attenersi rigorosamente allo schema di assunzione
Tromboembolismo	ad ogni visita	Patologie vascolari (TIA, ictus, periferica)
		Circolazione polmonare
Sanguinamento	ad ogni visita	In caso di sanguinamento anche prolungato ma a basso rischio: valutare misure preventive possibili e motivare il paziente a continuare con diligenza la terapia anticoagulante
		In caso di sanguinamento rischioso o con impatto sulla qualità della vita: valutare misure preventive possibili, modificare la dose dell'anticoagulante o cambio terapia
Effetti collaterali noti e non noti	ad ogni visita	Valutare attentamente la correlazione con NAO: continuare motivando, interrompere temporaneamente o cambiare terapia anticoagulante
Terapie concomitanti	ad ogni visita	Farmaci su prescrizione medica; OTC (farmaci da automedicazione, da banco)
		Attenzione alla sequenza temporale. L'uso contemporaneo può essere rischioso !
Analisi ematiche	annuale	Emoglobina, funzione renale ed epatica
	semestrale	funzione renale se CrCl 30-60 ml/min, o se dabigatran e > 75 anni o fragile
	trimestrale	se CrCl 15-30 ml/min
	su indicazione	se si verificano condizioni che possono influenzare la funzione renale o epatica

