

NOTA AIFA 101

**Prescrizione della terapia anticoagulante orale
nel trattamento domiciliare della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare,
nella prevenzione delle recidive di tromboembolismo venoso e
nella prevenzione primaria del tromboembolismo venoso in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva
elettiva totale dell'anca o del ginocchio**

<p>Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA</p> <p>Anticoagulanti orali inibitori della vitamina K (AVK)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warfarin • Acenocumarolo <p>Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabigatran • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban 	<p>La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità a carico del SSN degli anticoagulanti orali nelle indicazioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. trattamento domiciliare della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) e profilassi delle recidive di TEV nell'adulto e nella popolazione pediatrica; 2. prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. <p>La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e per le indicazioni di cui al punto 1. dovrà essere accompagnata dalla compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti (vedi allegato 1a e 1b). La scheda di valutazione e prescrizione sarà inizialmente cartacea nelle more della informatizzazione.</p> <p>La nota non definisce il posto in terapia delle eparine non frazionate (ENF) e delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) il cui utilizzo è quasi esclusivamente limitato alla terapia della fase acuta del TEV in particolare nei pazienti ospedalizzati o con maggiore gravità clinica; questi farmaci vengono citati solo marginalmente quando coinvolti nella gestione domiciliare del TEV.</p> <p>Tattamento domiciliare della TVP e dell'EP e profilassi delle recidive</p> <p>PERCORSO DECISIONALE</p> <p>Come si può vedere dalla Figura 1. i momenti decisionali dell'anticoagulazione necessari per gestire la strategia terapeutica della fase acuta e della fase di prevenzione delle recidive del TEV sono 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - una FASE INIZIALE - una FASE di LUNGO TERMINE - una eventuale FASE DI ESTENSIONE <p>Figura 1. Fasi dell'anticoagulazione nel TEV e possibili scelte farmacologiche (adattato da ref. 24).</p> <p>* eparina non frazionata (ENF); EBPM, fondaparinux. ** dopo il 6° mese la dose di apixaban e rivaroxaban deve essere opportunamente ridotta.</p> <p>Criteri generali</p> <p>A. La diagnosi di TEV deve essere oggetto di una attenta valutazione clinica e deve essere sempre confermata attraverso esami strumentali per valutarne la sede, l'estensione e la gravità.</p> <p>B. La scelta di iniziare una terapia anticoagulante orale non può prescindere da una attenta valutazione delle controindicazioni al trattamento. In gravidanza, nella popolazione pediatrica e quando la terapia anticoagulante è fortemente sconsigliata è raccomandata una gestione specialistica. Nella Tabella 1 vengono elencate le principali condizioni che, dal punto di vista clinico, sconsigliano fortemente l'inizio di una terapia anticoagulante con AVK o NAO/DOAC o impongono una particolare attenzione nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento. Per la gestione delle terapie anticoagulanti con AVK e NAO/DOAC in corso di procedure chirurgiche o manovre invasive si rimanda all'allegato 3. Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco.</p>
--	---

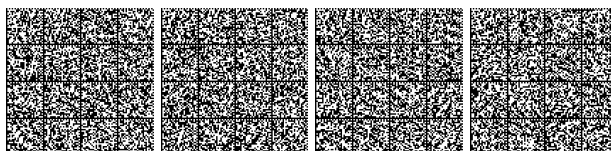


Tabella 1. Principali condizioni in cui il trattamento anticoagulante del TEV con AVK o NAO/DOAC è fortemente sconsigliato o da eseguire con particolare attenzione.

Sconsigliato fortemente	Porre particolare attenzione nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento
<ul style="list-style-type: none"> Emorragia in atto Diatesi emorragica congenita o acquisita Gravidanza Ipersensibilità documentata al farmaco Recente chirurgia maggiore Trauma maggiore Recente stroke (ultimi 3 mesi) Allattamento (DOAC) 	<ul style="list-style-type: none"> Recente sanguinamento gastrointestinale recente Ulcerazione gastrica recente o in corso Presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento Dissezione o aneurisma aortico Epatopatia, cirrosi Child B o C Recente lesione cerebrale o spinale Recente intervento chirurgico maggiore recente, specie se a livello cerebrale, spinale od oftalmico Recente trauma Recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale Varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori o intracerebrali Piastrinopenia/piastrinopatia Ipertensione arteriosa grave/non controllata Altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (es. pericardite, endocardite in atto, ecc.)

C. La strategia complessiva (trattamento iniziale, profilassi delle recidive di TEV e durata) deve essere modulata in base alla stratificazione del rischio individuale di ricorrenza del TEV (Tabella 2) e alla quantificazione del rischio emorragico.

Per quanto riguarda quest'ultimo esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti. Lo score ACCP riportato in Tabella 3 può essere uno strumento utile per identificare i principali fattori di rischio emorragico ed i tempi di follow-up, ma non dovrebbe essere vincolante per orientare la decisione clinica. Altri strumenti analoghi disponibili in letteratura sono descritti a seguire nella Tabella 5.

Tabella 2. Stima del rischio di ricorrenza di TEV a lungo termine (terapia anticoagulante interrotta dopo 3 mesi in pazienti con TVP prossimale) in base alla presenza di fattori di rischio transitori, persistenti o ignoti (modificata da ref. 7, 12).

Stima del rischio di ricorrenza a lungo termine	Fattori di rischio per EP/TEV e loro tipologia (presenti in occasione dell'episodio acuto)	Esempi di condizioni a rischio
Basso (<3%/anno)	Fattori importanti transitori associati a un aumento del rischio >10 volte per un evento di TEV (rispetto a paziente senza il fattore di rischio)	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgia maggiore (anestesia generale >30 minuti) Immobilità a letto in ospedale per ≥3 giorni a causa di una malattia acuta o dell'esacerbazione di una malattia cronica Trauma con fratture
Intermedio (3-8%/anno)	Presenza di fattori transitori associati ad un aumento del rischio ≤10 volte per un evento indice di TEV	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgia minore (anestesia generale <30 min) Ricovero per malattia acuta in ospedale per <3 giorni Contraccezione/TOS/fecondazione in vitro Gravidanza o puerperio Immobilità a letto a domicilio per ≥3 giorni per malattia acuta Lesione alla gamba (senza frattura) associata a ridotta mobilità per ≥3 gioni Viaggi di lunga durata
	Fattori di rischio persistenti non associati a malignità	<ul style="list-style-type: none"> Malattie infiammatorie intestinali Malattie autoimmuni attive
Alto (>8% /anno)	Fattori di rischio maggiori persistenti	<ul style="list-style-type: none"> Cancro in fase attiva Uno o più episodi di TEV in assenza di fattori maggiori transitori Sindrome da anticorpi antifosfolipidi Trombofilia ereditaria Storia familiare di trombosi
	Primo episodio di TVP in assenza di fattori di rischio identificabili	Il rischio di ricorrenza aumenta con il progredire dell'età ed è più alto nei seguenti casi: sesso maschile, TVP prossimale, EP concomitante, rialzo di D-dimero all'interruzione del trattamento.



Tabella 3. Principali fattori di rischio emorragico dei pazienti con TEV e score di quantificazione del rischio di emorragia maggiore secondo le linee guida ACCP (modificata da ref. 7, 12).

Fattori di rischio (punti per definire lo score)	<ul style="list-style-type: none"> - Età > 65 anni (1) - Età > 75 anni (1) - Precedente sanguinamento (1) - Cancro (1) - Cancro metastatico (1) - Insufficienza renale (1) - Insufficienza epatica (1) - Trombocitopenia (1) se grave (<50.000/μl) (2) - Precedente stroke (1) - Diabete (1) - Anemia (1) - Terapia antiaggregante (1) - Scarso controllo della terapia anticoagulante in corso (1) - Comorbidità e ridotta capacità funzionale (1) - Chirurgia recente (1) - Cadute frequenti (1) - Abuso di alcool (1)
Stratificazione del rischio	<ul style="list-style-type: none"> - Basso: (0) - Intermedio, doppio rispetto al rischio basso: (1) - Alto, 8 volte più alto: (≥ 2)
Studio originale	Fattori di rischio di sanguinamento definiti attraverso una revisione della letteratura di studi su pazienti con TEV
Popolazione studiata con TEV	Con e senza fattori di rischio per TEV
Anticoagulante	DOAC/AVK
Validazione esterna	Modesta accuratezza.

D. La scelta del farmaco e del regime terapeutico

I farmaci coinvolti nella fase iniziale dell'anticoagulazione sono: le ENF, le EBPM, i NAO/DOAC, gli AVK. La scelta dell'anticoagulante orale da utilizzare nella fase acuta del TEV dipenderà dal quadro clinico e/o dal NAO/DOAC che si intende utilizzare.

I farmaci coinvolti nella fase di lungo termine e/o di estensione sono: i NAO/DOAC, gli AVK e solo marginalmente le EBPM. La scelta dell'anticoagulante da utilizzare in tali fasi dipenderà dal quadro clinico (con particolare riferimento all'eventuale presenza di tumori in fase attiva ad alto rischio di manifestazioni tromboemboliche) e/o dal NAO/DOAC che si intende utilizzare.

Gli AVK e i NAO/DOAC sono farmaci di provata efficacia per il trattamento e la prevenzione delle recidive del TEV nell'adulto e nella popolazione pediatrica e per la prevenzione primaria del TEV in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti e di follow-up.

In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di TEV in questi setting clinici, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica.

Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro-intestinale rispetto agli AVK.

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nel trattamento e nella prevenzione del TEV, non è attualmente possibile stabilire la superiorità di un NAO/DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) rispetto all'altro.

Pur considerando che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, nel rispetto dei principi etici del codice deontologico a parità di valore clinico delle alternative disponibili la prescrizione dovrà tenere conto dell'uso ottimale delle risorse e, quindi, considerare l'opzione più vantaggiosa per SSN.

Una volta deciso che il bilancio beneficio rischio per iniziare un trattamento con un anticoagulante orale è favorevole, la scelta della strategia da utilizzare potrà essere quella di:

- iniziare con un trattamento parenterale (ENF o EBPM) nella fase INIZIALE dell'anticoagulazione per poi proseguire con un anticoagulante orale (AVK o



NAO/DOAC) per le fasi di LUNGO TERMINE e per l'eventuale fase di ESTENSIONE utilizzando i dosaggi previsti nei rispettivi RCP.

- dabigatran, edoxaban e gli AVK dovranno essere obbligatoriamente assunti successivamente al trattamento con un anticoagulante parenterale somministrato per almeno 5 giorni;

➤ utilizzare un NAO/DOAC o un AVK a partire dalla fase INIZIALE secondo le modalità previste dall'RCP:

- apixaban e rivaroxaban non richiedono un trattamento parenterale nella fase iniziale dell'anticoagulazione, ma in tale fase sono previsti dosaggi più elevati.

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>.

La scelta di utilizzare un NAO/DOAC o un AVK dovrebbe essere guidata dalle seguenti considerazioni:

I NAO/DOAC sono generalmente preferibili per i pazienti:

- con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla;
- che assumono farmaci che potrebbero interferire con gli AVK;
- con oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR.

Gli AVK sono generalmente preferibili (mantenendo INR 2-3) per i pazienti:

- con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min);
- con sindrome da antifosfolipidi;
- che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC.

I NAO/DOAC e gli AVK non dovrebbero essere utilizzati:

- in gravidanza e allattamento;
- in presenza di grave epatopatia (fare riferimento alle avvertenze presenti negli RCP dei singoli farmaci).

La scelta di utilizzare un NAO/DOAC o un AVK in pazienti con tumori maligni in fase attiva dovrebbe essere fatta caso per caso valutando i benefici e i rischi rispetto alle EBPM. In particolare in presenza di pregressa chirurgia oncologica del tratto digerente (cioè in condizioni in cui il corretto assorbimento non è garantito ed il rischio di sanguinamento è aumentato), di neoplasie del tratto gastro intestinale e genito urinario (aumentato rischio di sanguinamento), di neoplasie cerebrali, di leucemia acuta (condizione clinica non affrontata negli studi clinici), di un quadro clinico instabile (trombocitopenia, nausea/vomito), di possibili interazioni farmacologiche con la terapia antineoplastica, i dati attualmente disponibili depongono per un bilancio beneficio rischio incerto o in alcuni casi sfavorevole per NAO/DOAC e AVK.

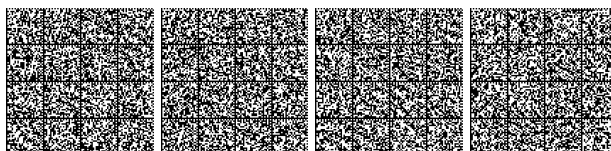
E. La durata del trattamento anticoagulante

Lo scopo della terapia anticoagulante è quello di iniziare e completare il trattamento dell'episodio acuto di TEV e successivamente eseguire una profilassi delle recidive.

La scelta della durata del trattamento (per un arco di tempo limitato o in alternativa per un tempo non definito) deve tener conto della causa della TVP/EP, della sua localizzazione ed estensione, dei fattori di rischio di ricorrenza e del rischio emorragico del singolo paziente, coinvolgendolo nel processo decisionale per ottimizzare la terapia e garantire l'aderenza al trattamento.

In generale superata la fase iniziale, variabile da 5 a 21 giorni, si raccomanda di proseguire il trattamento anticoagulante fino al compimento del 3° mese.

Alla visita di controllo a conclusione del 3° mese di trattamento in rapporto al rischio di ricorrenza, al rischio emorragico, alla presenza di una neoplasia maligna in fase attiva, alla compliance del paziente e all'esito degli esami strumentali di controllo, si possono presentare i seguenti scenari clinici:



Assenza di neoplasia in fase attiva

- 1° episodio di TVP prossimale (con o senza EP) a rischio di ricorrenza basso
- TVP distale[#] ad alto rischio di ricorrenza^{##}

→ si raccomanda la sospensione del trattamento al compimento del 3° mese

[#] Le **TVP distali isolate a basso rischio di ricorrenza** potrebbero essere inizialmente sottoposte a terapia parenterale con EBPM per un periodo di 4-6 settimane eseguendo ecocolordoppler seriati al fine di stabilire se proseguire la terapia con un anticoagulante orale dopo le 6 settimane di EBPM.

^{##} I **fattori di rischio di ricorrenza delle TVP distali** sono meno chiaramente definiti di quelli delle TVP prossimali. A titolo esemplificativo si possono ricordare: precedenti episodi di TEV con o senza fattori di rischio identificabili, gravidanza o puerperio, coinvolgimento delle vene poplitee, di >1 vena del polpaccio o di entrambi gli arti, cancro in fase attiva, infiammazione cronica intestinale, trombofilia nota [14].

- TVP prossimale (con o senza EP) a rischio di ricorrenza intermedio e rischio emorragico:

basso → considerare l'estensione del trattamento

alto → si raccomanda la sospensione del trattamento al 3° mese

- TVP prossimale (con o senza EP) a rischio di ricorrenza alto e rischio emorragico:

basso → si raccomanda l'estensione del trattamento

alto → considerare la sospensione del trattamento al 3° mese

Presenza di neoplasia in fase attiva

→ si raccomanda di continuare il trattamento scelto per 6 mesi

- Alla visita di controllo a conclusione del 6° mese, in presenza di rischio emorragico:

basso → si raccomanda di continuare il trattamento di estensione per tempi prolungati o fino alla guarigione del tumore

alto → si suggerisce di continuare il trattamento per tempi prolungati o fino alla guarigione del tumore valutando caso per caso

La valutazione periodica del profilo beneficio/rischio e le preferenze del paziente rimangono cruciali per valutare la necessità di proseguire il trattamento con anticoagulanti e/o aggiustarne la dose.

Prevenzione primaria degli episodi di TEV in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio

Gli episodi di TEV sono una complicanza frequente durante e dopo il ricovero nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica e in particolare per la chirurgia dell'anca e del ginocchio. La profilassi primaria anticoagulante, per un periodo variabile di almeno 10-14 giorni (per la chirurgia sostitutiva dell'anca) e fino a 28 - 38 giorni (per la chirurgia elettiva del ginocchio), riduce tale rischio.

Dabigatran, apixaban e rivaroxaban hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile alle EBPM sia nell'artroprotesi totale d'anca che di ginocchio. Stante la durata limitata della terapia raccomandata



e la gestione principalmente specialistica, la presente Nota AIFA non prevede una scheda di prescrizione dedicata per questa indicazione.

Allegati alla NOTA 101

Allegato 1a.

“Scheda di valutazione e prescrizione della fase iniziale e della fase di prevenzione a lungo termine per AVK e NAO/DOAC nel trattamento di TVP – EP e profilassi delle recidive” nell’adulto.

Allegato 1b.

“Scheda di valutazione e prescrizione della fase di estensione e follow-up per AVK e NAO/DOAC nel trattamento di TVP – EP e profilassi delle recidive” nell’adulto.

Allegato 1c.

“Scheda di valutazione e prescrizione della fase iniziale e della fase di prevenzione a lungo termine nel trattamento di TVP – EP e profilassi delle recidive” nella popolazione pediatrica.

Allegato 2

- Caratteristiche farmacologiche di AVK e NAO/DOAC;
- Dosaggi e modalità di somministrazione e follow-up;
- Passaggio da AVK a NAO/DOAC;
- Passaggio da NAO/DOAC ad AVK;
- Avvertenze particolari;
- Domande frequenti.

Allegato 3

Raccomandazioni pratiche sulla gestione in occasione di procedure diagnostiche/chirurgiche:

- in pazienti in trattamento con AVK;
- in pazienti in trattamento con NAO/DOAC.



APPROFONDIMENTO ALLA NOTA

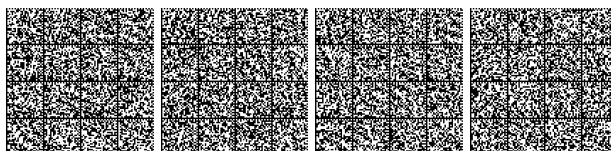
Considerazioni generali

Il tromboembolismo venoso (TEV) comprende l'embolia polmonare (EP) e la trombosi venosa profonda (TVP), provocate dalla formazione di coaguli di sangue nelle arterie polmonari e nel sistema venoso profondo e gravate da conseguenze cliniche quali la morte, la sindrome post-flebitica, l'ipertensione polmonare cronica, nonché il rischio di recidiva. Tra le malattie cardiovascolari, l'EP è la terza causa più comune di morte, dopo l'infarto del miocardio e l'ictus [1]. Il tasso di mortalità è di circa il 6% dopo un episodio di TVP e di circa il 12% dopo un episodio di EP ad 1 mese dalla diagnosi [2]. Il TEV è il risultato dell'interazione tra fattori di rischio correlati al paziente (solitamente permanenti) e fattori di rischio correlati alla specifica condizione clinica (solitamente transitori) predisponenti per TEV (Tabella 4). L'identificazione del tipo di fattore di rischio, permanente o temporaneo, è importante per la valutazione del rischio di recidiva (Tabella 2) e, di conseguenza, per ottimizzare il processo decisionale su quanto protrarre la terapia anticoagulante rispetto all'evento acuto, in considerazione anche del rischio di sanguinamento individuale. Il trattamento anticoagulante tempestivo e adeguato infatti contribuisce alla risoluzione dell'evento in fase acuta e a prevenire le recidive tromboemboliche, ma al contempo è gravato dal rischio di sanguinamenti. Pertanto, la terapia deve essere individualizzata a seconda della condizione clinica, delle comorbidità del paziente, della causa sottostante e dei fattori di rischio predisponenti per TEV, bilanciando attentamente i benefici rispetto ai rischi e monitorando attivamente e costantemente i pazienti sottoposti al trattamento. Costituiscono popolazioni a rischio che richiedono particolare attenzione i pazienti oncologici e i bambini nei quali gli episodi di tromboembolismo venoso sono particolarmente infausti. Nei bambini e nei neonati, benché raro, il TEV è associato a condizioni cliniche come il cancro, le cardiopatie congenite, i traumi, lo stato trombofilico e l'impianto di catetere venoso centrale, quest'ultimo di gran lunga il fattore di rischio prevalente soprattutto nei neonati [3, 4, 5, 6].

Tabella 4. Principali fattori di rischio predisponenti per TEV (modificata da ref. 7, 12).

Condizioni a rischio per TEV	Rilevanza clinica	Tipologia
Chirurgia maggiore (ortopedica - anca /ginocchio – neurochirurgia) Ospedalizzazione per scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, flutter atriale nei 3 mesi precedenti Trauma maggiore Infarto cardiaco nei precedenti tre mesi Pregressa TEV Lesione del midollo spinale Trombofilia congenita e acquisita	Importante OR: ≥ 10 (Rischio di TVP almeno 10 volte superiore)	Transitorio Transitorio Transitorio Transitorio Persistente Persistente
Chirurgia Artroscopica del ginocchio Malattie autoimmuni Trasfusioni di sangue Impianto di catetere venoso centrale Impianto di cateteri e linee endovenose Chemioterapia Insufficienza cardiaca o respiratoria Agenti stimolanti l'eritropoiesi Uso di contraccettivi/TOS/fecondazione in vitro (con differenze a seconda delle formulazioni) Post-partum Infezioni (polmoniti, infezioni urinarie, HIV) Malattie infiammatorie intestinali Neoplasie in fase attiva (con più alto rischio per le metastatiche) Ictus con deficit motorio Trombosi venosa superficiale	Moderato OR: 2-9 (rischio di TVP da 2 a 9 volte superiore)	Transitorio Persistente Transitorio Transitorio Transitorio Persistente Persistente Transitorio Persistente Persistente Persistente Transitorio
Riposo a letto per oltre 3 giorni, immobilità prolungata (es. lunghi viaggi) Età avanzata* Chirurgia laparoscopica Obesità Gravidanza Vene varicose	Debole OR: <2 (rischio di TVP meno del doppio)	Transitorio Persistente Transitorio Persistente Transitorio Persistente

TOS, terapia ormonale sostitutiva; [§] il rischio scompare dopo circa un mese dalla sospensione del trattamento; *poiché l'età è una variabile continua rispetto al rischio di TVP non è possibile definire uno specifico ed univoco cut-off.



Gestione del trattamento anticoagulante

Trattamento domiciliare della TVP/EP e prevenzione delle recidive

La terapia del TEV prevede 3 fasi di diversa durata di seguito indicate e illustrate nella Figura 1:

- il trattamento iniziale dei primi 5-21 giorni;
- il trattamento a lungo termine (primario) della durata compresa tra 3 e 6 mesi;
- il trattamento di estensione delle recidive dopo la fase primaria di 3-6 mesi.

Una varietà di opzioni terapeutiche è attualmente disponibile per la fase iniziale e per le successive fasi di trattamento anticoagulante, la cui scelta da parte del clinico va adattata alla condizione clinica e alle caratteristiche individuali del paziente.

Trattamento anticoagulante iniziale

EMBOLIA POLMONARE

La gestione terapeutica indicata dalle linee guida [7, 8] dell'EP in fase iniziale tiene conto della stratificazione del rischio clinico e della stabilità emodinamica nelle prime ore dall'evento, elementi in base al quale gestire il paziente modulandone anche la terapia anticoagulante. Alla luce della complessità clinica dei pazienti con instabilità emodinamica, la gestione è da considerarsi specialistica e di ambito ospedaliero in fase acuta. Diversamente, la gestione dei pazienti stabili e senza compromissione delle funzioni vitali in fase post-acuta può essere attuata dall'assistenza primaria, cui la presente Nota è indirizzata.

In particolare, alla luce dei dati di farmacocinetica degli anticoagulanti ad azione diretta (DOAC) [9], è possibile ottenere un effetto anticoagulante altrettanto rapido che somministrando eparina a basso peso molecolare (EBPM). Gli studi clinici randomizzati al riguardo hanno infatti dimostrato un'efficacia non inferiore della terapia anticoagulante orale rispetto a quella parenterale utilizzando dosi più elevate di apixaban per i primi 7 giorni o di rivaroxaban per le prime 3 settimane dall'evento acuto [9, 10]. Tale approccio terapeutico non è applicabile a dabigatran e edoxaban, che diversamente devono essere iniziati dopo almeno 5 giorni di EBPM sottocute a dosi terapeutiche [8]. L'utilizzo di un NAO/DOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban o rivaroxaban) rappresenta quindi una ulteriore opportunità terapeutica; tali farmaci sono preferenzialmente raccomandati rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA) [7, 8, 11] con l'eccezione dei pazienti con insufficienza renale severa, durante la gravidanza e l'allattamento e dei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi. In caso il paziente non sia eleggibile a un DOAC, è raccomandato che il trattamento con AVK sia embricato con un anticoagulante a somministrazione parenterale per almeno 5-7 giorni, fino al raggiungimento di INR target di 2.5 (range 2.0-3.0).

TROMBOSI VENOSA PROFONDA

La terapia anticoagulante della trombosi venosa profonda è raccomandata solo a seguito di diagnosi certa confermata mediante ecocolordoppler. La terapia iniziale si differenzia a seconda della localizzazione, agli arti inferiori prossimale o distale/isolata, agli arti superiori, a livello del circolo venoso cerebrale o splancnico [12]. Secondo la *Consensus* europea in assenza di controindicazioni nei pazienti con TVP degli arti superiori e/o inferiori i NAO/DOAC dovrebbero essere preferiti agli AVK [13]. I pazienti con trombosi venosa profonda distale isolata degli arti inferiori con alto rischio di ricorrenza (Tabella 2), dovrebbero essere trattati come per TVP prossimale, diversamente quelli con basso rischio di ricorrenza dovrebbero essere sottoposti a terapia parenterale con EBPM per un periodo di 4-6 settimane [8, 12, 14]. Rispetto a questo scenario clinico esiste un disaccordo fra le linee guida; le linee guida CHEST, ad esempio, raccomandano il controllo ecografico seriale anziché la terapia anticoagulante, suggerendo di iniziarla eventualmente in caso di estensione confinata al distretto distale, ma raccomandandola in caso di estensione al circolo venoso prossimale [8, 11].



Le EBPM sono da preferire rispetto ai NAO/DOAC per il trattamento iniziale nei pazienti oncologici, con situazioni cliniche instabili, come bassa conta piastrinica, nausea, vomito e a rischio di interazioni farmacologiche con la terapia antitumorale, così come nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico oncologico che coinvolge il tratto gastrointestinale superiore [12].

Trattamento anticoagulante a lungo termine e di estensione

Lo scopo della terapia anticoagulante è completare il trattamento dell'episodio acuto e prevenire le recidive di TEV in termini di nuovi episodi di EP e/o TVP, adattando la gestione clinica e terapeutica alle caratteristiche individuali di ciascun paziente. Il trattamento anticoagulante orale prolungato oltre il 3° mese, tuttavia, pur riducendo il rischio di ricorrenza, è gravato da un aumentato rischio di sanguinamento che ne compensa variabilmente il beneficio. Nella pratica clinica risulta pertanto indispensabile selezionare al meglio gli individui eleggibili alla terapia anticoagulante di estensione in considerazione dei fattori di rischio individuali di recidiva e dei fattori di rischio emorragico, coinvolgendo il paziente nel processo decisionale per ottimizzare la terapia e garantire l'aderenza al trattamento. A tal proposito, i pazienti oncologici costituiscono una popolazione di particolare attenzione clinica come è di seguito specificato [15].

EMBOLIA POLMONARE

La maggior parte degli studi randomizzati incentrati sulla terapia anticoagulante a lungo termine ha incluso pazienti con TVP, con o senza EP. Tra di essi solo due studi randomizzati si sono focalizzati specificamente su pazienti con EP [16, 17]. Gli studi clinici di riferimento hanno valutato inoltre diverse durate di trattamento anticoagulante [16, 17, 18, 19, 20]. Nell'insieme, le evidenze disponibili hanno confermato l'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante, contribuendo alla raccomandazione che tutti i pazienti con EP dovrebbero ricevere il trattamento a lungo termine per un periodo di almeno 3 mesi e quando il rischio emorragico lo consente di 6 mesi. La letteratura scientifica inoltre ha evidenziato che, alla sospensione del trattamento anticoagulante, il rischio di recidiva di eventi tromboembolici, come EP e/o TVP, risulta simile sia per una durata di terapia di 3-6 mesi che per trattamenti più prolungati di oltre 12 mesi [7].

a) Sintesi delle raccomandazioni per il regime e la durata della terapia in pazienti senza cancro

L'anticoagulazione terapeutica per almeno 3 mesi è raccomandata per tutti i pazienti con EP [7, 8, 21]. Per i pazienti con un primo episodio di EP/TEV secondario ad un importante fattore di rischio transitorio, si raccomanda l'interruzione della terapia anticoagulante orale dopo 3 mesi [7, 8, 16, 22, 23]. Le società americane ACCP e ASH raccomandano per il trattamento primario di pazienti con un episodio di TVP e/o EP, se provocato da un fattore di rischio transitorio o anche non provocato da fattori di rischio, un ciclo anticoagulante più breve di 3-6 mesi rispetto a un ciclo anticoagulante di 6-12 mesi [24, 25]. Il trattamento anticoagulante orale di durata indefinita è raccomandato per i pazienti che presentano TEV ricorrente (con almeno un precedente episodio di EP o TVP) non correlato a un fattore di rischio maggiore transitorio o reversibile [7, 8, 26]. Il trattamento anticoagulante orale con AVK per un periodo indefinito è raccomandato per i pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi [7, 8, 11, 27]. L'anticoagulazione orale prolungata di durata indefinita deve essere presa in considerazione per i pazienti con un primo episodio di EP e nessun fattore di rischio identificabile e rimovibile [7, 8, 16, 17, 21, 28-30], o con un fattore di rischio persistente diverso dalla sindrome da anticorpi antifosfolipidi [7, 8, 16, 29, 30]. L'anticoagulazione orale di estensione di durata indefinita può essere presa in considerazione anche per i pazienti con un primo episodio di EP associato a un fattore di rischio transitorio o reversibile minore [7, 8, 16, 17, 29]. Se dopo un episodio di EP in un paziente non oncologico si decide di prolungare la terapia anticoagulante orale, dopo 6 mesi di terapia anticoagulante deve essere presa in considerazione una dose ridotta dei NAO (apixaban 2,5 mg due volte al giorno o rivaroxaban 10 mg una volta al giorno) [7, 8, 9, 29, 30]. Nei pazienti che ricevono una terapia anticoagulante di estensione, si raccomanda di rivalutare a intervalli regolari la tollerabilità al trattamento e l'aderenza ai farmaci, la funzionalità epatica e renale e di rivalutare il rischio di sanguinamento ed il rapporto beneficio/rischio [11, 31].



b) Sintesi delle raccomandazioni per il regime e la durata della terapia in pazienti con cancro

Per i pazienti con EP e cancro in fase attiva, per i primi 6 mesi deve essere presa in considerazione EBPM sottocutanea adattata al peso rispetto all'uso degli AVK [7, 11, 32-35]. Edoxaban deve essere considerato un'alternativa a EBPM sottocutanea adattata al peso in particolare nei pazienti senza cancro gastrointestinale [7, 36]. Rivaroxaban deve essere considerato un'alternativa a EBPM sottocutanea adattata al peso in particolare nei pazienti senza cancro gastrointestinale [7, 37]. Per i pazienti con EP e cancro, deve essere presa in considerazione una terapia anticoagulante di estensione per un periodo indefinito o fino alla guarigione del cancro [7, 38]. Più recentemente le linee guida CHEST raccomandano in questo setting di preferire i NAO/DOAC (apixaban, edoxaban e rivaroxaban) a EBPM [8]. Nei pazienti con cancro, deve essere presa in considerazione la gestione dell'EP incidentale allo stesso modo dell'EP sintomatica, se coinvolge rami segmentari o più prossimali, più vasi subsegmentali o un singolo vaso subsegmentale in associazione con TVP provata [7, 39, 40].

TROMBOSI VENOSA PROFONDA

Sostanzialmente il trattamento anticoagulante dei pazienti con TVP rispecchia le indicazioni già elencate per il trattamento dell'EP, anche se, la diversa entità nosologica e le più recenti evidenze della letteratura scientifica rispetto all'EP hanno generato specifiche raccomandazioni [7, 12]. Quando si opta per una terapia anticoagulante di estensione parimenti che nel trattamento della EP, dovrebbe essere definito il beneficio/rischio individuale per tutti i pazienti con TVP, tenendo conto anche delle preferenze, dell'aderenza, dell'impatto delle complicanze a lungo termine e delle recidive (Tabella 2 e 3) [7, 11, 12].

a) Sintesi delle raccomandazioni per regime e durata della terapia in pazienti senza cancro

I pazienti con TVP prossimale devono essere trattati per almeno 3 mesi dall'evento acuto [11, 12]. In assenza di controindicazioni, i NAO/DOAC dovrebbero essere preferiti come terapia anticoagulante a lungo termine nei pazienti non oncologici, (ad eccezione dei pazienti con sindrome da antifosfolipidi nei quali è raccomandata la terapia con AVK) [11, 12], nei pazienti con oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio di INR o che assumono farmaci che potrebbero interferire con gli AVK. Nei pazienti a basso rischio di recidiva, dovrebbe essere considerata l'interruzione della terapia anticoagulante dopo 3 mesi di trattamento [12]. Nei pazienti a rischio intermedio di recidiva, dovrebbe essere presa in considerazione l'estensione della terapia anticoagulante, a condizione che il rischio di sanguinamento sia basso. Attualmente, apixaban e rivaroxaban a dose ridotta hanno mostrato di indurre un beneficio nel trattamento di estensione nei pazienti a rischio intermedio di recidiva [11, 12]. Nei pazienti ad alto rischio la terapia anticoagulante dovrebbe essere proseguita, a condizione che il rischio di sanguinamento sia basso [11, 12].

b) Sintesi delle raccomandazioni per regime e durata dell'anticoagulazione in pazienti con cancro

Le EBPM sono raccomandate rispetto agli AVK per il trattamento a lungo termine [11, 12]. In assenza di controindicazioni, gli anticoagulanti orali possono essere considerati nei pazienti con cancro in fase attiva dopo 6 mesi di trattamento con anticoagulante parenterale [12]. In particolare, edoxaban e rivaroxaban possono essere considerati un'alternativa a EBPM per il trattamento di estensione in pazienti senza carcinoma gastrointestinale o uroteliale, prestando particolare attenzione alle potenziali interazioni farmacologiche con la terapia antitumorale [12, 41, 42]. Apixaban può essere considerato un'alternativa alle EBPM per il trattamento di estensione in pazienti senza carcinoma cerebrale primario o metastatico o leucemia acuta, anche in questo caso prestando particolare attenzione alle potenziali interazioni farmacologiche con la terapia antitumorale [12, 43-45]. Le EBPM sono generalmente da preferire rispetto ai NAO/DOAC per il trattamento a lungo termine nei pazienti oncologici [11], con situazioni cliniche instabili, come bassa conta piastrinica, nausea, vomito e a rischio di interazioni farmacologiche con la terapia antitumorale, così come nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico che coinvolge il tratto gastrointestinale superiore [12]. Nei pazienti con trombosi venosa splancnica, in caso di cirrosi, tumori solidi o ad alto rischio di sanguinamento le EBPM somministrate in fase acuta dovrebbero essere preferite anche nel trattamento a lungo termine e nella eventuale fase di estensione.



Bilancio fra il rischio di recidiva tromboembolica e il rischio emorragico

Il rischio di recidiva di TEV dopo l'interruzione del trattamento è correlato alle caratteristiche dell'evento indice di EP o TEV. In particolare, il tasso di recidiva a seguito di un primo episodio di EP all'interruzione del trattamento anticoagulante è del 2,5% per anno se l'evento indice è associato a fattori di rischio transitori. Osservazioni simili sono state confermate anche in studi prospettici di pazienti con un primo episodio di TVP [7, 12]. L'incidenza di TEV ricorrente non è influenzata dalla manifestazione clinica del primo evento, risultando simile sia dopo EP sia dopo TVP prossimale. Tuttavia, nei pazienti che hanno avuto una EP, il TEV ricorre più frequentemente come EP, mentre nei pazienti che hanno avuto una TVP, tende a ripresentarsi più frequentemente come TVP [46]. Il tasso di mortalità per TEV ricorrente nei pazienti che hanno avuto in precedenza un episodio di EP è doppio rispetto a quello dei pazienti che hanno avuto come primo evento una TVP [20, 47, 48].

In base al rischio di recidiva di TEV quando la terapia anticoagulante viene interrotta dopo 3 mesi i pazienti possono essere stratificati nei seguenti gruppi [7, 12, 49]:

1. pazienti nei quali un importante fattore di rischio transitorio/reversibile (più comunemente interventi chirurgici maggiori o traumi), può essere identificato come responsabile dell'episodio acuto;
2. pazienti nei quali l'episodio indice si è verificato in presenza di un fattore di rischio transitorio/reversibile di grado moderato o debole, o se persistente da un fattore di rischio non associato a malignità per trombosi. Ciò rende maggiore il rischio di ricorrenza;
3. pazienti con uno o più precedenti episodi di TEV in assenza di fattori maggiori transitori/reversibili e pazienti con una condizione protrombotica persistente maggiore come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi;
4. pazienti in cui l'episodio indice si è verificato in assenza di qualsiasi fattore di rischio identificabile;
5. pazienti con cancro attivo.

Nella Tabella 2 sono riportati alcuni esempi di fattori di rischio transitori e persistenti per TEV, classificati in base al rischio di recidiva a lungo termine. Tra di essi si sottolinea che il cancro in fase attiva è un importante fattore di rischio per la recidiva di TEV, ma anche per il sanguinamento durante il trattamento anticoagulante [50]. In aggiunta ai fattori elencati, i pazienti portatori di alcune forme di trombofilia ereditaria, quali il deficit confermato di antitrombina III, proteina C o proteina S, e la condizione di omozigosi per il fattore V Leiden e per la mutazione G20210A della protrombina, sono eleggibili al trattamento anticoagulante a tempo indeterminato dopo un primo episodio di EP verificatosi in assenza di un importante fattore di rischio reversibile [7, 12, 49].

In merito al rischio emorragico, una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati su pazienti con TEV in terapia anticoagulante di durata compresa tra 3 e 12 mesi, ha dimostrato che i NAO/DOAC determinano globalmente una riduzione del rischio relativo di sanguinamenti maggiori rispetto ai AVK del 40% (1,08% verso 1,73% rispettivamente, RR 0,63, IC 95% 0,51-0,77) [51]. Tra i fattori di rischio di sanguinamento vanno considerati l'età avanzata (in particolare >75 anni), la storia di pregresso sanguinamento se non associato ad una causa reversibile o trattabile, l'anemia, il cancro attivo, un pregresso ictus emorragico o ischemico, la malattia renale cronica, la malattia epatica cronica, la concomitante terapia antiplastrinica o con farmaci antinfiammatori non steroidei, gli stati di grave malattia acuta o cronica, lo scarso controllo della terapia anticoagulante.

Il rischio complessivo di sanguinamento del paziente deve essere pesato dopo aver quantificato i fattori di rischio individuali elencati e anche con l'aiuto di scale di stima del rischio già all'inizio del trattamento, e rivalutando periodicamente il paziente. I fattori di rischio di sanguinamento modificabili, se riscontrati, dovrebbero essere rimossi. Inoltre, la rivalutazione periodica, ad esempio una volta l'anno nei pazienti a basso rischio di sanguinamento e ogni 3 o 6 mesi nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento, è mandatoria per stabilire la durata, il regime e la dose del trattamento anticoagulante.

Oltre alla scala ACCP descritta in Tabella 3, per completezza si riportano nella Tabella 5 ulteriori e analoghi strumenti. Si sottolinea che, benché tali strumenti non siano completamente sovrapponibili per tipo e numero



dei fattori di rischio emorragico individuati, in quanto derivanti da studi diversi per disegno, popolazione e durata di trattamento, è comunque utile considerarli come supporto alla gestione terapeutica individuale.

Tabella 5. Principali fattori di rischio emorragico dei pazienti con TEV e score di quantificazione del rischio di sanguinamento secondo diverse scale disponibili in letteratura (modificata da ref. 7, 12, 25).

Scala	VTE-BLEED	ACCP	RIETE	HAS-BLED
Fattore di rischio (punti)	<ul style="list-style-type: none"> - Cancro in fase attiva (2) - Ipertensione arteriosa non controllata nei maschi (>140 mmHg) (1) - Anemia (1.5) (Hb <13 g/dl negli uomini, <12 g/dl nelle donne) - Storia di sanguinamenti (MS o SnMCR) (1.5) - Età ≥60 anni (1.5) - Disfunzione renale (VFG < 60 ml/min) (1.5) 	<ul style="list-style-type: none"> - Età > 65 anni (1) - Età > 75 anni (1) - Precedente sanguinamento (1) - Cancro (1) - Cancro metastatico (1) - Insufficienza renale (1) - Insufficienza epatica (1) - Trombocitopenia (1) se severa (2) - Precedente stroke (1) - Diabete (1) - Anemia (1) - Terapia antiaggregante (1) - Scarso controllo della terapia anticoagulante (1) - Comorbidità e ridotta capacità funzionale (1) - Chirurgia recente (1) - Cadute frequenti (1) - Abuso di alcool (1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Età > 75 anni (1) - Sanguinamento recente (2) - Cancro (1) - Creatinina >1.2 mg/dl (1.5) - Anemia (1.5) (Hb <13 g/dl negli uomini, <12 g/dl nelle donne) - EP al basale (1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ipertensione arteriosa non controllata (>160 mm Hg) (1) - Funzione renale alterata (1) - Funzione epatica alterata (1) - Ictus (1) - Storia di sanguinamento (1) - INR instabile (1) - Età > 65 anni (1) - Abuso di droghe (1) - Abuso di alcool (1)
Stratificazione del rischio	<ul style="list-style-type: none"> - Basso (<2) - Alto (≥2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Basso (0) - Intermedio (1) doppio rispetto al rischio basso - Alto (≥2) 8 volte più alto 	<ul style="list-style-type: none"> - Basso (0) - Intermedio (1-4) - Alto (>4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Basso (0) - Intermedio (1-2) - Alto (≥3)
Studio originale	Analisi post-hoc di due RCT	Fattori di rischio di sanguinamento definiti attraverso revisione della letteratura di studi su pazienti con TEV	Studi prospettici su pazienti con TEV	Sub-analisi di uno studio di coorte prospettico in pazienti con fibrillazione atriale
Popolazione con TEV studiata	Con e senza fattori di rischio per TEV			
Tipo di sanguinamento	MB/CRNMB	MB	MB	MB
Anticoagulante	DOAC/AVK	DOAC/AVK	EBPM/AVK	DOAC/AVK
Validazione esterna	Validazione in post hoc analisi di RCT e di coorti prospettiche. Non applicabile ai pazienti con cancro.	Modesta accuratezza.	Modesta accuratezza. Nessun dato su pazienti trattati con DOAC.	

MB, major bleeding; CRNMB, clinically relevant nonmajor bleeding.

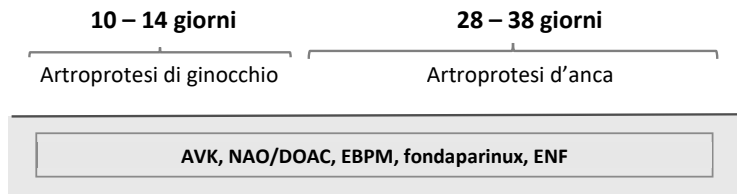
Prevenzione primaria del TEV in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio

Il TEV è una complicanza frequente durante e dopo il ricovero sia per i pazienti ospedalizzati in ambiente medico che chirurgico. In particolare, i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica hanno un più alto rischio rispetto a tutti gli altri ospedalizzati [52]. La profilassi primaria anticoagulante riduce tale rischio e quello di complicanze [53]. Numerose linee guida internazionali condividono sostanzialmente le stesse raccomandazioni riguardo la profilassi nei pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca e di ginocchio. In particolare, le linee guida ACCP forniscono un indirizzo dettagliato soprattutto per quanto riguarda la profilassi farmacologica. Esse raccomandano con la stessa forza eparina non frazionata (ENF), EBPM, fondaparinux, AVK e NOA/DOAC. Tuttavia, le EBPM sono indicate come il trattamento ottimale e sostanzialmente di preferenza rispetto alle altre alternative farmacologiche [53]. Gli studi clinici hanno dimostrato che rivaroxaban ha una efficacia sovrapponibile a EBPM sia nell'artroprotesi totale d'anca che di ginocchio [54-57]. Risultati analoghi sono stati mostrati in studi che hanno riguardato apixaban e dabigatran nello stesso contesto clinico [58-62].



In merito alla durata del trattamento (Figura 2), può essere considerato un periodo variabile di almeno 10-14 giorni per la chirurgia sostitutiva dell'anca e fino a 28-38 giorni per la chirurgia sostitutiva del ginocchio, con modeste oscillazioni in considerazione dell'anticoagulante prescritto, della ripresa funzionale dell'arto, della durata dell'immobilità del paziente e dell'autonomia di marcia [53, 63].

Figura. 2 Possibili scelte farmacologiche e durata del trattamento profilattico nei pazienti sottoposti ad artroprotesi d'anca e ginocchio (adattato da ref. 11).



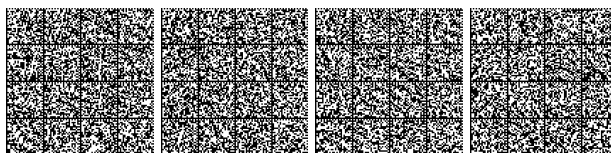
ENF, eparina non frazionata; EBPM, eparine a basso peso molecolare.

Bibliografia

1. Goldhaber SZ, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379:1835-46.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1): I4-8.
3. Klaassen IL, et al. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood* 2015; 125:1073-7.
4. van Ommen CH, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139:676-81.
5. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res* 2006; 118:3-12.
6. Andrew M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83:1251-7.
7. Konstantinides SV, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
8. Stevens SM, et al. Executive Summary Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2021; 160(6):2247-2259
9. Steffel J, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39: 13301393.
10. Buller HR, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-1297.
11. Renner E, et al. Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 3;76(18):2142-2154. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.070.
12. Mazzolai L, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *European Journal of Preventive Cardiology* (2022) 29, 1248–1263
13. Mazzolai L, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018; 39:4208–4218.
14. Palareti G. How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT). *Blood*. 2014 123: 1802-1809. doi:10.1182/blood-2013-10-512616.
15. Falanga A, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023 34(5):452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.
16. Couturaud F, et al. PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:31-40.
17. Agnelli G, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139:19-25.
18. Campbell IA, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007; 334:674.
19. Kearon C, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901-907; Erratum *N Engl J Med* 1999; 341:298.
20. Schulman S, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332:1661-1665
21. Bouitte F, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342: d3036.
22. Baglin T, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362:523-526.
23. Iorio A, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170:1710-1716.
24. Ortel TL, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.



25. Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149(2):315-352.
26. Schulman S, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:393-398.
27. Schulman S, et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104:332-338.
28. Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-2510.
29. Weitz JI, et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376:1211-1222.
30. Agnelli G, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:699-708.
31. Steffel J, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39:1330-1393.
32. Lee AY, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:677-686.
33. Deitcher SR, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12:389-396.
34. Lee AY, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-153.
35. Meyer G, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1729-1735.
36. Raskob GE, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378:615-624.
37. Young AM, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36:2017-2023.
38. Napolitano M, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol* 2014; 32:3607-3612.
39. den Exter PL, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011; 29:2405-2409.
40. Dentali F, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125:518-522.
41. Raskob GE, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378:615-624. 15.
42. Young AM, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36:2017-2023. 16.
43. McBane RD 2nd, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18:411-421. 17.
44. Agnelli G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382: 1599-1607. 18.
45. Ageno W, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021; 121:616-624.
46. Murin S, et al. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88:407-414.
47. Carrier M, et al. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152:578-589.
48. Douketis JD, et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007; 147:766-774.
49. Kearon C, et al. Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1480-1483.
50. Hutten BA, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:3078-3083.
51. Kakkos SK, et al. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48:565-575.
52. Cohen AT, et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;2;371: 387-394.
53. 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: e278S-e325S.
54. Eriksson BI, et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-2775.
55. Kakkar AK, et al. 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; 372:31-39.
56. Lassen MR, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776-2786.



57. Turpie AG, et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373:1673-1680.
58. Eriksson BI, et al.; BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3:103-111.
59. Eriksson BI, et al.; 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; 5:2178-2185.
60. Lassen MR, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361: 594-604.
61. Lassen MR, et al.; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375:807-815.
62. Lassen MR, et al.; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363:2487-2498.
63. Halvorsen S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European Heart Journal* (2022) 43, 3826–3924.



Allegato 1a. alla Nota AIFA 101

Scheda di valutazione e prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella profilassi e nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di EP e TVP nell'ADULTO

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

Scheda di valutazione e prescrizione della fase iniziale e della fase di prevenzione a lungo termine

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista in: _____

U.O. _____ Az. Sanitaria _____ libero professionista

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: M F

Data di Nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale _____

Valutazione

diagnosi di TVP confermata da ecocolorDoppler terapia TVP terapia post-dimissione di EP
 prevenzione delle recidive di TVP e EP fase iniziale fase di prevenzione a lungo termine

Valutazione del rischio del trattamento con anticoagulanti orali

Controindicazioni al trattamento con anticoagulanti orali: Sì^{°°} No

Rischio emorragico: basso intermedio alto; neoplasia in fase attiva sì no

^{°°} in presenza di una condizione in cui il trattamento anticoagulante orale è fortemente sconsigliato, in caso di gravidanza e nella fascia di età pediatrica il paziente deve essere gestito in ambiente specialistico.

Sede della TVP:

arti inferiore, distale arti inferiori, prossimale arti superiori altro _____

Rischio di ricorrenza:

basso intermedio alto

Funzionalità epatica: Child-Pugh A B C

Funzionalità renale: creatinina _____ mg/dl VFG: _____ ml/min

Gravidanza NO Sì

Trattamento precedente con altri anticoagulanti:

eparina non frazionata EBPM fondaparinux warfarin acenocumarolo

dabigatran apixaban edoxaban rivaroxaban

Trattamento concomitante con: ≥1 antiaggregante

motivare le ragioni del cambio terapeutico

Follow-up anamnestico rispetto al precedente controllo

(da compilare solo in occasione del controllo al 3° mese)

L'assunzione del farmaco è stata: regolare irregolare _____

motivare le ragioni dell'uso irregolare

Sono comparse manifestazioni emorragiche? NO Sì _____

se si indicare quali



Sono state eseguite trasfusioni? NO SÌ _____

Si è manifestato un nuovo episodio di TVP? NO SÌ o di EP? NO SÌ

È stato/a ricoverato/a in ospedale? NO SÌ _____

Sono state modificate le altre terapie in corso? NO SÌ _____
se si indicare i motivi

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? NO SÌ _____
se si indicare come

È stata necessaria una modifica della dose? NO SÌ _____
se si indicare quali

_____ se si indicare i motivi

Strategia terapeutica fase iniziale e a lungo termine (selezionare farmaco e posologia)

Prima valutazione Rivalutazione e prosecuzione terapia (in tal caso compilare le domande di follow-up)

Nella popolazione adulta la durata della fase iniziale è mediamente di 5-21 giorni. La durata della fase a lungo termine è di 3 mesi estendibile a 6 mesi. Nei pazienti con cancro attivo la fase a lungo termine dovrebbe durare sempre 6 mesi. La durata del trattamento nel singolo paziente deve comunque essere personalizzata dopo una valutazione dei benefici del trattamento in rapporto alla presenza di rischi predisponenti transitori o permanenti e rispetto al rischio di sanguinamento (Vedasi RCP del singolo farmaco paragrafo 4.2 e 4.4).

Farmaco e dose richiesta

Warfarin a dosaggi terapeutici per INR target 2-3 (dopo 5-7 giorni di anticoagulante parenterale)
per 3 mesi 6 mesi

Acenocumarolo a dosaggi terapeutici per INR target 2-3 (dopo 5-7 giorni di anticoagulante parenterale)
per 3 mesi 6 mesi

Apixaban 10 mg 2 volte al dì fino al _____
(dal giorno 1 al giorno 7)
 5 mg 2 volte al dì dal _____ per 3 mesi 6 mesi
(a partire dal giorno 8)

Rivaroxaban 15 mg 2 volte al dì fino al _____
(dal giorno 1 al giorno 21)
 20 mg 1 volta al dì dal _____ per 3 mesi 6 mesi
(a partire dal giorno 22)
 15 mg[#] 1 volta al dì dal _____ per 3 mesi 6 mesi
(a partire dal giorno 22)

Dabigatran dopo almeno 5 giorni di anticoagulante parenterale
 150 mg 2 volte al dì per 3 mesi 6 mesi
 110 mg[#] 2 volte al dì per 3 mesi 6 mesi

Edoxaban dopo almeno 5 giorni di anticoagulante parenterale
 60 mg 1 volta al dì per 3 mesi 6 mesi
 30 mg[#] 1 volta al dì per 3 mesi 6 mesi

[#]Motivare la variazione della dose

Data prevista per il Follow up: _____

La validità della prescrizione è al massimo di 3 mesi

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico



Allegato 1b. alla Nota AIFA 101

Scheda di valutazione e prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella profilassi e nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di EP e TVP nell'ADULTO

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

Scheda di valutazione e prescrizione della fase di estensione e follow-up

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista in: _____

U.O. _____ Az. Sanitaria _____ libero professionista

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: M F

Data di Nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale _____

Valutazione

prevenzione delle recidive di TVP e EP
 fase di estensione dopo _____ mesi di trattamento

Valutazione del rischio del trattamento con anticoagulanti orali

Controindicazioni al trattamento con anticoagulanti orali: Sì^{°°} No

Rischio emorragico: basso intermedio alto; neoplasia in fase attiva sì no

^{°°} in presenza di una condizione in cui il trattamento anticoagulante orale è fortemente sconsigliato, in caso di gravidanza e nella fascia di età pediatrica il paziente deve essere gestito in ambiente specialistico.

Sede della TVP:

arti inferiore, distale arti inferiori, prossimale arti superiori altro _____

Rischio di ricorrenza:

basso intermedio alto

Funzionalità epatica: Child-Pugh A B C

Funzionalità renale: creatinina _____ mg/dl VFG: _____ ml/min

Gravidanza NO Sì

Trattamento precedente con altri anticoagulanti:

eparina non frazionata EBPM fondaparinux warfarin acenocumarolo

dabigatran apixaban edoxaban rivaroxaban

Trattamento concomitante con: ≥1 antiaggregante

motivare le ragioni del cambio terapeutico

Follow-up anamnestico rispetto al precedente controllo

L'assunzione del farmaco è stata: regolare irregolare _____

motivare le ragioni dell'uso irregolare

Sono comparse manifestazioni emorragiche? NO Sì _____

se sì indicare quali

Sono state eseguite trasfusioni? NO Sì _____



Si è manifestato un nuovo episodio di TVP? NO SÌ o di EP? NO SÌ

È stato/a ricoverato/a in ospedale? NO SÌ _____
se si indicare i motivi

Sono state modificate le altre terapie in corso? NO SÌ _____
se si indicare come

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? NO SÌ _____
se si indicare quali

È stata necessaria una modifica della dose? NO SÌ _____
se si indicare i motivi

Strategia terapeutica nella fase di estensione

Il paziente ha completato un trattamento anticoagulante di almeno 6 mesi per un evento di TEV e necessita di ulteriore trattamento. La durata complessiva della terapia e la selezione della dose devono essere personalizzate dopo un'attenta valutazione del beneficio del trattamento in rapporto al rischio emorragico (vedasi rispettivo RCP paragrafo 4.2 e 4.4).

Farmaco e dose richiesta

- Warfarin a dosaggi terapeutici per INR target 2-3
 Durata complessiva: 9 mesi 12 mesi 18 mesi 24mesi tempo indefinito
- Acenocumarolo a dosaggi terapeutici per INR target 2-3
 Durata complessiva: 9 mesi 12 mesi 18 mesi 24mesi tempo indefinito
- Apixaban 2,5 mg 2 volte al dì
 Durata complessiva: 9 mesi 12 mesi 18 mesi 24mesi tempo indefinito
- Rivaroxaban 10 mg 1 volta al dì
 20 mg[#] 1 volta al dì
 Durata complessiva: 9 mesi 12 mesi 18 mesi 24mesi tempo indefinito
- Dabigatran 150 mg due volte
 110 mg[#] due volte al dì
 Durata complessiva: 9 mesi 12 mesi 18 mesi 24mesi tempo indefinito
- Edoxaban 60 mg 1 volta al dì
 30 mg[#] 1 volta al dì
 Durata complessiva: 9 mesi 12 mesi 18 mesi 24mesi tempo indefinito

Motivare la continuazione del trattamento

[#]Motivare la variazione della dose

Data prevista per il Follow up: _____

La validità della prescrizione è al massimo di 6 mesi

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico _____



Allegato 1c. alla Nota AIFA 101

**Scheda di valutazione e prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella profilassi e nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di EP e TVP
DALLA NASCITA A 18 ANNI**

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

Scheda di valutazione e prescrizione della fase iniziale e della fase di prevenzione a lungo termine

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista in: _____

U.O. _____ Az. Sanitaria _____ libero professionista

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: M F

Data di Nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale _____

Valutazione

diagnosi di TVP confermata da ecocolordoppler terapia TVP terapia post-dimissione di EP
 prevenzione delle recidive di TVP e EP fase iniziale fase di prevenzione a lungo termine

Valutazione del rischio del trattamento con anticoagulanti orali

Controindicazioni al trattamento con anticoagulanti orali: Sì No

Rischio emorragico: basso intermedio alto; neoplasia in fase attiva sì no

Sede della TVP:

arti inferiore, distale arti inferiori, prossimale arti superiori altro _____

Rischio di ricorrenza:

basso intermedio alto

Funzionalità epatica: Child-Pugh A B C

Funzionalità renale: creatinina _____ mg/dl VFG: _____ ml/min

Tattamento precedente con altri anticoagulanti:

eparina non frazionata EBPM fondaparinux warfarin acenocumarolo

dabigatran apixaban edoxaban rivaroxaban

motivare le ragioni del cambio terapeutico

Follow-up anamnestico rispetto al precedente controllo

(da compilare solo in occasione delle prescrizioni successive alla prima)

L'assunzione del farmaco è stata: regolare irregolare _____

Sono comparse manifestazioni emorragiche? NO Sì _____
motivare le ragioni dell'uso irregolare

Sono state eseguite trasfusioni? NO Sì _____
se sì indicare quali

Si è manifestato un nuovo episodio di TVP? NO Sì o di EP? NO Sì



È stato/a ricoverato/a in ospedale? NO SÌ _____
se sì indicare i motivi

Sono state modificate le altre terapie in corso? NO SÌ _____
se sì indicare come

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? NO SÌ _____
se sì indicare quali

È stata necessaria una modifica della dose? NO SÌ _____
se sì indicare i motivi

Strategia terapeutica iniziale e a lungo termine

Prima valutazione Rivalutazione e prosecuzione terapia (compilare le domande di follow-up)

Farmaco e dose richiesta

Rivaroxaban (dopo almeno 5 giorni di anticoagulante parenterale)

Dose prescritta: _____

Indicare la dose, il numero di somministrazioni giornaliere e la formulazione scelta per il dosaggio stabilito

Per la dose corrispondente al peso e alla fascia di età fare riferimento alle tabelle presenti nell'RCP

Dabigatran (dopo almeno 5 giorni di anticoagulante parenterale)

Dose prescritta: _____

Indicare la dose, il numero di somministrazioni giornaliere, la formulazione scelta e l'eventuale combinazione di compresse necessarie per ottenere il dosaggio stabilito

Per la dose corrispondente al peso e alle fasce di età fare riferimento alle tabelle presenti nell'RCP

Durata prevista del trattamento

1 mese[#] 3 mesi 6 mesi 9 mesi 12 mesi

_____ Motivare la scelta della durata

Nei bambini e negli adolescenti la durata del trattamento deve essere di almeno 3 mesi e, quando clinicamente necessario, può essere estesa fino a un massimo di 12 mesi (vedi rispettivi RCP par. 4.2).

[#]Nei bambini di età inferiore a 2 anni con trombosi correlata al catetere la terapia deve essere proseguita per almeno 1 mese ed estesa fino a un massimo di 3 mesi quando clinicamente necessario. Il rapporto beneficio rischio della prosecuzione della terapia dopo 1 mese deve essere valutato su base individuale tenendo conto del rischio di recidiva di trombosi rispetto al potenziale rischio di sanguinamento (vedi rispettivi RCP par. 4.2).

Data prevista per il Follow up: _____

La validità della prescrizione è al massimo di 3 mesi

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico _____



Allegato 2 alla Nota AIFA 101**Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nel TEV**

Inibitori della Vitamina K (AVK)

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

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

- Dabigatran (Pradaxa®) cp da 75 mg, 110 mg e 150 mg, bustine/granulato[#] da 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg e 150 mg, e bioequivalenti
- Apixaban (Eliquis®) cp da 2,5 mg e 5 mg, ed eventuali bioequivalenti
- Edoxaban (Lixiana®) cp da 30 mg e 60 mg, ed eventuali bioequivalenti
- Rivaroxaban (Xarelto®) cp da 20 mg, 15 mg e 10 mg, sospensione orale 1mg/ml, ed eventuali bioequivalenti

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

Principio attivo	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Fattori VII, IX, X, II vitamina K-dipendenti	Fattore IIa (trombina)	Fattore Xa	Fattore Xa	Fattore Xa
Profarmaco	No	Sì	No	No	No
Biodisponibilità	Elevata	3-7%	66% a digiuno 100% con i pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	-	Sì	parziale	No	No
Metabolizzazione da CYP3A4	Sì	No	Sì (32%)	Sì (15%)	Sì (<10%)
Effetto del cibo sull'efficacia	Forte	Assente	Presente (assumere con i pasti)	Assente	Assente
Emivita plasmatica	8-11 h (aceno-cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) alle proteine plasmatiche	98%	35%	85%	90%	55%
Tmax (h)	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio alla scomparsa dell'effetto (funzione renale conservata)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h
Disponibilità di antidoto	Vitamina K	Idarucizumab	Andexanet 4F-PCC in L.648/96	Andexanet 4F-PCC in L.648/96	Andexanet 4F-PCC in L.648/96

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

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

³ Di Minno A et Al: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.

4F-PCC: complesso protrombinico a 4 fattori; [#]attualmente non rimborsato.



AVK (warfarin e acenocumarolo)

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico la cui appropriata gestione prevede che la posologia venga periodicamente rivalutata in funzione dell'esito della determinazione dell'attività anticoagulante (INR). Le dosi sono variabili e vengono aggiustate al fine di mantenere l'INR nel range terapeutico che nella FANV è tra 2 e 3. Ai fini di garantire un controllo ottimale della terapia deve essere, quindi, attuata la determinazione periodica dell'attività anticoagulante. L'intervallo fra le determinazioni dell'INR dipende dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie che vengono associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia. È importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario, eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione. L'effetto clinico

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP

Dosaggi

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

Modalità di somministrazione

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

Follow-up

Essendo warfarin e acenocumarolo farmaci a basso indice terapeutico ai fini del mantenimento dell'attività farmacologica nel range in cui è presente il rapporto ottimale fra efficacia anticoagulante e rischio di sanguinamento la dose del farmaco deve essere ridefinita periodicamente sulla base della determinazione dell'INR. L'intervallo fra le determinazioni di INR dipenderà dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, della funzione epatica e renale, dalle terapie associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia anticoagulante. In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati. Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

AVVERTENZE PARTICOLARI

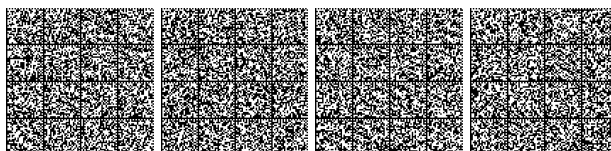
Dieta

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

Interazioni farmacologiche

Gli AVK interagiscono con numerose classi di farmaci e anche con preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici. Per la individuazione di tutte le possibili interazioni farmacologiche di significato clinico e il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>



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

DOMANDE FREQUENTI

...è stata dimenticata una dose?

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

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

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

...si sospetta un sovradosaggio?

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

L'antidoto è rappresentato dalla vitamina K.

NAO/DOAC

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico che richiedono la somministrazione di dosi giornaliere costanti e non necessitano di controlli periodici dell'attività anticoagulante. È importante ricordare che INR e PTT non vanno utilizzati per la gestione della terapia e delle complicanze emorragiche dei NAO/DOAC. È comunque importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione. L'effetto clinico è presente da poche ore dopo l'assunzione e scompare mediamente in 24 ore anche in rapporto alla funzione renale.

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP

Poiché l'effetto clinico dei NAO /DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione, la modalità di assunzione di questi farmaci non necessita di continui aggiustamenti posologici e di controlli regolari dei parametri coagulativi (INR).

Le dosi e le modalità di somministrazione sono presentate in dettaglio nella Tabella 2 e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto:

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

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

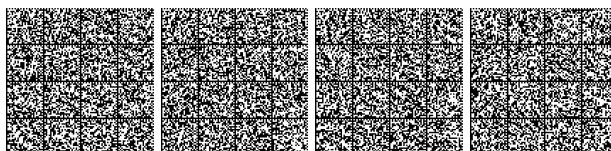


Tabella 2 - Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nel TEV dell'adulto.

Posologia standard	DABIGATRAN cp da 110 e 150 mg	APIXABAN cp da 2,5 e 5 mg	EDOxabAN cp da 30 e 60 mg	RIVAROXABAN cp da 10, 15 e 20 mg
Posologia standard giornaliera	Almeno 5 gg di anticoagulante parenterale seguiti da 150 mg x2	10 mg x2 da gg 1 al gg 7 5 mg x2 a partire da gg 8 Dopo 6° mese: 2,5 mgx2	Almeno 5 gg di anticoagulante parenterale seguiti da 60 mg/die (unica somm.)	15 mg x2 dal gg 1 al gg 21 20 mg/die (unica somm) da gg 22 Dopo 6° mese 10 o 20 mg/die
Posologia in popolazioni particolari	In caso di: ▪ Età >80 aa oppure, ▪ Se associato a verapamil: 110 mgx2 [§] In caso di: ▪ Età tra 75 e 80 aa ▪ In presenza di insufficienza renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) ▪ Aumentato rischio di sanguinamento [#] Decidere caso per caso fra i due dosaggi (150 mgx2 o 110 mgx2)	In caso di: ▪ Insufficienza renale grave (VFG* 15-29 ml/min) ▪ Insufficienza epatica (Cirrosi Child A o B) Utilizzare con cautela	In caso di: ▪ Insufficienza renale moderata o grave (VFG* 15-50 ml/min) ▪ Peso ≤60 Kg ▪ Pssociazione con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) 30 mg/die	In caso di: ▪ Insufficienza renale moderata (VFG* 30-49 ml/min) ▪ Rischio di sanguinamento maggiore del rischio di recidive di TVP ed EP 15 mg/die [§] La dose di 10 mg/die non prevede aggiustamenti
Controindicazioni	Controindicato se: ▪ VFG* <30 ml/min ▪ Malattia epatica con impatto sulla sopravvivenza	Non raccomandato se: ▪ VFG* <15 ml/min o in dialisi ▪ Malattia epatica associata a coagulopatia	Non raccomandato se: ▪ VFG* <15 ml/min o in dialisi ▪ Malattia epatica associata a coagulopatia	Usare con cautela se: ▪ VFG 15-29 ml/min Non raccomandato se: ▪ VFG VFG* <15 ml/min ▪ Malattia epatica associata a coagulopatia ▪ Cirrosi Child B o C
Assorbimento Assunzione	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister).	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della compressa.	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della compressa.	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall'integrità della compressa. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO.
*calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici; § questo dosaggio si basa su valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, non su studi clinici.				

Follow-up

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



La somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di copatologie (es. febbre, scompenso cardiaco, disidratazione, ecc.).

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

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

PASSAGGIO DA AVK A NAO/DOAC

Secondo i suggerimenti della “practical guide” della EHRA 2014⁴, più conservativi rispetto alle schede tecniche (RCP) di alcuni singoli farmaci.

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

- Sospendere l’AVK, SENZA sostituirlo con eparina
- Dopo 2-3 giorni di sospensione fare il 1° controllo di INR
 - Se INR >2,5 continuare i controlli di INR dopo 1-3 giorni
 - Se INR è fra 2 e 2,5 iniziare il NAO dopo 24 ore
 - Se INR è <2 iniziare il NOA subito

*Per apixaban e dabigatran l’RCP raccomanda di passare al NAO/DOAC quando INR<2

Il farmaco dovrà essere utilizzato alla dose standard o a dose ridotta in base alle caratteristiche del paziente senza alcuna dose di carico.

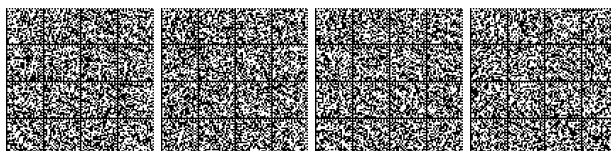
PASSAGGIO DA NAO/DOAC AD AVK

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

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

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

⁴ The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation European Heart Journal 2018; 39, 1330–1393



AVVERTENZE PARTICOLARI

Dieta

Non sono segnalate particolari attenzioni rispetto alla dieta.

L'assorbimento dei NAO/DOAC è indipendente dal cibo, con l'esclusione di rivaroxaban che deve essere assunto a stomaco pieno.

Per dabigatran l'assorbimento di una quantità costante di farmaco è legato all'integrità della compressa.

Interazioni farmacologiche

I NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

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

<https://www.intercheckweb.it>

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

DOMANDE FREQUENTI

...è stata dimenticata una dose?

La dose mancante può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore; dopo tali orari la dose va saltata.

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

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

...è stata assunta una dose doppia?

Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore saltare la dose successiva, per i farmaci che si assumono ogni 24 h continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia.

...si sospetta un'overdose? È consigliabile un periodo di osservazione, in ospedale se si sospetta l'assunzione di dosi elevate oppure un accumulo del farmaco per una improvvisa modificazione della funzione renale.

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci:
<https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>.

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



Allegato 3 alla Nota AIFA 101 – Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con TEV

Se un paziente in trattamento con un anticoagulante orale deve sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche, la decisione di come gestire il trattamento anticoagulante richiede un accurato bilanciamento fra il rischio emorragico della procedura diagnostica/chirurgica ed il rischio trombotico conseguente alla eventuale sospensione dell'anticoagulante. Il giudizio clinico è imperativo, poiché non esiste un punteggio o un calcolatore per determinare in modo diretto la classificazione del paziente. Per quanto riguarda il tromboembolismo venoso, il tempo dopo l'episodio e il rischio di recidiva sono determinanti per il bilancio fra i benefici ed i rischi che, pertanto, dovrà essere determinato caso per caso. La Tabella 3 riporta una classificazione delle principali procedure diagnostiche/chirurgiche sulla base del rischio emorragico associato⁵.

Tabella 3. Classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio emorragico⁵.

Stima del rischio	Procedure diagnostiche/chirurgiche
<p>Alto (rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni $\geq 2\%$)</p>	<p>Chirurgia maggiore con estesa perdita di tessuto Chirurgia oncologica, specialmente in caso di resezione di tumori solidi (polmone, esofago, stomaco, colon, vie epatobiliare, pancreas) Chirurgia ortopedica maggiore, compresa la chirurgia di sostituzione della spalla Chirurgia plastica ricostruttiva Chirurgia toracica maggiore Chirurgia urologica o gastrointestinale, in particolare chirurgia dell'anastomosi Resezione transuretrale della prostata, resezione della vescica o ablazione del tumore Nefrectomia, biopsia renale Resezione di polipo del colon Resezione intestinale Gastrostomia endoscopica percutanea Colangiopancreatografia endoscopica retrograda Chirurgia in organi altamente vascolarizzati (reni, fegato, milza) Chirurgia cardiaca, intracranica o spinale Qualsiasi intervento chirurgico maggiore di durata > 45 minuti Anestesia neuroassiale Iniezioni epidurali</p>
<p>Da basso a moderato (rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni 0%-2%)</p>	<p>Artroscopia Biopsie cutanee/linfonodali Chirurgia piede/mano Angiografia coronarica Endoscopia gastrointestinale con o senza biopsia Colonscopia con o senza biopsia Isterectomia addominale Colecistectomia laparoscopica Riparazione di ernia addominale Chirurgia delle emorroidi Broncoscopia con o senza biopsia</p>
<p>Minimo (rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni approssimativamente 0%)</p>	<p>Interventi dermatologici minori (escissione di tumori della pelle a cellule basali e squamose, cheratosi attiniche, nevi precancerosi e cancerosi) Procedure oftalmologiche (cataratta) Interventi odontoiatrici minori (estrazioni dentali, impianti di protesi, endodonzia), pulizie dentali, otturazioni Impianto di pacemaker o defibrillatore</p>

⁵Douketis et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. Chest. 2022 Nov;162(5): e207-e243. doi: 10.1016/j.chest.2022.07.025. Epub 2022 Aug 11.



Pazienti in trattamento con AVK

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

Un recente aggiornamento delle raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians⁵ si esprime con una raccomandazione contro tale prassi perché basata su una qualità delle prove molto bassa.

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

Pazienti in trattamento con NAO/DOAC

Le raccomandazioni della "practical guide" EHRA 2018⁴, basate sul parere di esperti e indirizzate ai pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare in profilassi anticoagulante, estendibili a grandi linee anche ai pazienti con TEV, suggeriscono di valutare:

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

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

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

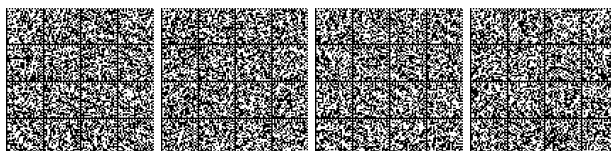
Nei pazienti con **normale funzione renale** gli esperti suggeriscono di programmare la procedura a rischio emorragico basso almeno 24 ore dopo l'assunzione del NAO.

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

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

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

Nei pazienti sottoposti ad interventi a basso rischio emorragico in cui è possibile una buona emostasi locale (la Tabella 3 ne presenta alcuni esempi), la linee guida della EHRA 2018 suggerisce



di non interrompere il NAO, ma di sfruttare la fase temporale di minima azione del farmaco che corrisponde al momento che precede la somministrazione della dose successiva.

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

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

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

Per i pazienti a rischio elevato di emorragia è di fondamentale importanza che ogni realtà locale operi in stretta collaborazione con gli esperti dei centri prescrittori per condividere percorsi comuni e consentire che si attuino le procedure ottimali di sospensione e ripresa dei NAO.

Per tale scenario le linee guida della EHRA riportano i seguenti criteri di sospensione:

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

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

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG tra 50 e 79 ml/min almeno 72 h dopo l'ultima dose
 - se VFG tra 30 e 49 ml/min almeno 96 h dopo l'ultima dose

- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban e edoxaban**:
 - per VFG tra 15 e 80 ml/min almeno 48 h dopo l'ultima dose

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

