

**GESTIONE DEI PAZIENTI IN TERAPIA CON GLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOAC) NEL TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP) E DELL'EMBOLIA POLMONARE (EP) E PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DI TVP E EP NEGLI ADULTI**

Rev. 0/RM Del 28/09/2023	Approvata dal Comitato per il Rischio Clinico	Verificato dal Responsabile della U.O.S. Rischio Clinico e Qualità Dr. Giovanni Ruta	Autorizzato alla diffusione dalla Direzione Strategica Aziendale Commissario Straordinario Dott. Fabrizio Russo
Pagine 14			

## INDICE

<b>1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE .....</b>	<b>3</b>
<b>2. PERSONALE INTERESSATO .....</b>	<b>3</b>
<b>3. PAROLE CHIAVE .....</b>	<b>3</b>
<b>4. MODALITA' OPERATIVE .....</b>	<b>3</b>
4.1 PREMESSA .....	3
4.2 FARMACI DISPONIBILI .....	4
4.3 INDICAZIONI ALL'USO.....	4
4.4 QUANDO UTILIZZARE GLI AVK E QUANDO I NAO.....	4
4.4.1 POSOLOGIA.....	5
4.5 CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE AL TRATTAMENTO CON NAO .....	5
4.6 PASSAGGIO DA UN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE ALL'ALTRO .....	6
4.6.1 DA AVK A NAO .....	6
4.6.2 PASSAGGIO DA NAO A AVK.....	7
4.7 MODALITA' PRIMA VISITA E PRESCRIZIONE DEI NAO .....	7
4.8 RINNOVO PIANO TERAPEUTICO PAZIENTI IN NAO .....	8
4.9 PREPARAZIONE INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVE.....	8
4.10 CONDOTTA TERAPEUTICA IN CASO DI EMORRAGIA .....	9
<b>5. RIFERIMENTI NORMATIVI E/O BIBLIOGRAFICI .....</b>	<b>13</b>

## **1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE**

Gestire nel modo più uniforme ed omogeneo possibile la terapia anticoagulante orale con i nuovi anticoagulanti orali (NAO), conosciuti anche come anticoagulanti orali diretti (DOAC).

Permettere ai sanitari coinvolti nella gestione dei DOAC di adottare decisioni uniformi nella scelta del trattamento ma anche di garantire un adeguato follow-up per i pazienti, con il coinvolgimento consapevole ed attivo dei MMG.

## **2. PERSONALE INTERESSATO**

DIRM = Dirigente Medico Ambulatorio Ematologia e Medicina Interna

## **3. PAROLE CHIAVE**

Trombosi, DAO, anticoagulanti diretti, Eliquis, Pradaxa, Xarelto, Lixiana,

## **4. MODALITA' OPERATIVE**

### **4.1 PREMESSA**

Negli ultimi anni sono stati resi disponibili dalle industrie farmaceutiche alcuni nuovi farmaci anticoagulanti orali: Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban, (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) ed Edoxaban (Lixiana®). Si tratta di molecole di sintesi caratterizzate da un meccanismo d'azione selettivo, capace di bloccare uno specifico fattore della cascata coagulativa. Sono utilizzati per la prevenzione delle embolie arteriose nella Fibrillazione Atriale non valvolare (FA) e per la cura e la prevenzione della trombosi venosa profonda e delle embolie polmonari. Sono allo stesso modo efficaci dei vecchi anticoagulanti orali AVK (Anti Vitamina K) mantenendone l'efficacia e anche il rischio emorragico e a differenza di questi, la dose risulta predeterminata e non richiedono monitoraggio di laboratorio.

## 4.2 FARMACI DISPONIBILI

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

La prescrizione di questi farmaci avviene mediante compilazione di un apposito Piano Terapeutico (PT) direttamente sul sito AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it/jam/UI/Login?goto=https://servizionline.aifa.gov.it/%2Fregistri%2F>). L'accesso a tale prescrizione è limitato a medici specialisti in cardiologia, medicina interna, geriatria, neurologia, ematologia e agli specialisti che operano nei Centri Trombosi.

Per le modalità di accesso e di prescrizione consultare il Manuale Utente Medico Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio.

## 4.3 INDICAZIONI ALL'USO

- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.

## 4.4 QUANDO UTILIZZARE GLI AVK E QUANDO I NAO

Il trattamento con **NAO è preferibile** nelle seguenti condizioni:

- Pazienti già in trattamento con AVK quando negli ultimi sei mesi TTR < 60% o percentuale controlli rispetto al range <50%
- Pazienti già in trattamento con AVK con TTR > 60% se:
  - a) difficoltà logistiche-organizzative
  - b) dosaggio AVK basso (warfarin < 8.75 mg/w, acenocumarolo < 6 mg/w)
- Pazienti di nuova diagnosi quando:
  - c) Pazienti in FA trattati come alternativa con ASA
  - d) Difficoltà logistiche-organizzative

- e) Condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o inaccettabile la terapia con AVK
- f) Pazienti che necessitano di farmaci che possono avere interazioni con gli AVK
- g) Pregressa emorragia intracranica con necessità di terapia antitrombotica per alto rischio trombotico

#### **Il trattamento con NAO non è raccomandato per**

- Pazienti in trattamento con farmaci clinicamente interferenti con NAO.

#### **4.4.1 POSOLOGIA**

Si raccomanda di consultare sempre le RCP (Riassunto Caratteristiche dei prodotti) dei singoli NAO.

#### ***ELIQUIS***

#### ***PRADAXA***

#### ***XARELTO***

#### **LIXIANA**

#### **4.5 CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE AL TRATTAMENTO CON NAO**

- Gravidanza e allattamento
- Età inferiore ai 18 anni (tranne xarelto)
- Ipersensibilità al farmaco

- Emorragia maggiore in atto
- Diatesi emorragica congenita o acquisita nota
- Grave piastrinopenia ( $< 30.000$  plt/mmc)
- Malattia epatica associata a coagulopatia e a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante
- Ipertensione severa non controllata
- Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, come eparine non frazionate, eparine a basso peso molecolare, derivati dell'eparina, altri anticoagulanti orali

Solo per

- Dabigatran (*Pradaxa*): Clearance Creatinina  $< 30$  ml/min
- Rivaroxaban (*Xarelto*), Apixaban (*Eliquis*), Edoxaban (*Lixiana*): Clearance Creatinina  $< 15$  ml/min

## 4.6 PASSAGGIO DA UN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE ALL'ALTRO

Condizioni preliminari da tenere in considerazione sono la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci antitrombotici, avendo presente lo stato clinico del singolo paziente.

### 4.6.1 DA AVK A NAO

- 1) Se l'INR è  $\leq 2$  si possono assumere subito i NAO
- 2) Se l'INR è compreso tra 2,0 e 3,0 sospendere l'AVK e iniziare i NAO quando INR inferiore a 2, presumibilmente 48 ore dopo l'ultima assunzione di warfarin o 24 ore dopo assunzione di acenocumarolo
- 3) Prima di iniziare la terapia con NAO è sempre raccomandabile la determinazione dell'INR
- 4) Se l'INR è  $> 3$ , sospendere l'AVK e controllare l'INR dopo 48 ore.

#### **4.6.2 PASSAGGIO DA NAO A AVK**

E' noto che l'effetto anticoagulante dei farmaci AVK si dimostra dopo alcuni giorni dall'inizio della assunzione, con importanti variabilità individuali.

Si consiglia quindi di somministrare AVK e NAO contemporaneamente sino al raggiungimento di valori di INR in range terapeutico. In questa fase non si consiglia di utilizzare dosi di carico per AVK. Dato che alcuni NAO possono influenzare i valori di PT è necessario eseguire il test prima della assunzione dei NAO e 24 ore dopo la sospensione dei NAO. Necessari poi controlli ravvicinati dell'INR come usuale all'inizio degli AVK.

#### **4.7 MODALITA' PRIMA VISITA E PRESCRIZIONE DEI NAO**

**SI PRECISA CHE LA TROMBOFILIA GENETICA NON VA PRESCRITTA A PAZIENTI CON ETA' SUPERIORE A 50 ANNI.**

Per la prescrizione dell'anticoagulante, il medico PROPONENTE INVIA IL PAZIENTE (SECONDO MODALITA' CONCORDATE) PRESSO I SEGUENTI REPARTI, PREFERIBILMENTE COMPETENTI PER DISTRIBUZIONE TERRITORIALE:

GERIATRIA

NEUROLOGIA

MEDICINA INTERNA H MODICA, VITTORIA, RAGUSA

UOSD EMATOLOGIA H RAGUSA

Il Medico prescrittore autorizzato deve attenersi a quanto di seguito indicato:

- 1) Verifica indicazioni al trattamento antitrombotico TRAMITE CONSULTAZIONE DI RECENTE VALUTAZIONE VASCOLARE TERAPEUTICA CON DOPPLER, valutazione patologie concomitanti e trattamenti in corso;
- 2) Scelta trattamento antitrombotico;
- 3) Valutazione test ematochimici (per verifica di eventuali controindicazioni precauzioni al trattamento con NAO);

- Emocromo
  - Funzionalità renale (Creatininemia con calcolo F.G.)
  - Funzionalità epatica (ALT, AST)
  - PT, aPTT, Fibrinogeno
- 4) Educazione/informazione paziente
  - 5) Redazione Piano Terapeutico e relative indicazioni sul suo impiego;
  - 6) Informazioni sulle modalità esecuzione del follow-up terapeutico;
  - 7) Compilazione Cartella Clinica informatizzata comprensiva di registrazione dati clinici laboratoristici e rilascio referto specialistico.

#### **4.8 RINNOVO PIANO TERAPEUTICO PAZIENTI IN NAO**

Alle visite di RINNOVO (SE NECESSARIE) BISOGNA avere disponibili

A) Emocromo

B) Funzionalità renale (Creatininemia con calcolo F.G.)

C) Funzionalità epatica (ALT, AST)

D) RECENTE controllo vascolare TERAPEUTICO DOPPLER arti interessati CON CHIARA INDICAZIONE ALLA TERAPIA IN CORSO

#### **4.9 PREPARAZIONE INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVE**

In caso di chirurgia elettiva devono essere tenute in considerazione le condizioni di rischio di sanguinamento legato alla procedura chirurgica, come pure la funzionalità renale del paziente mediante la Clearance della Creatinina. In particolare può essere utile la schematizzazione riportata nella tabella seguente (adattata da EHRA practical guide on the use of the new oral anticoagulants, Heidbuchel H et al. Europace, 2013).



## Consultare sempre le RCP dei singoli NAO.

### Tempi necessari di sospensione NAO per presumibile normalizzazione coagulazione

	Dabigatran		Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. $\geq 12$ h or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl $\geq 80$ ml/min	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 50–80 ml/min	$\geq 36$ h	$\geq 72$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 30–50 ml/min §	$\geq 48$ h	$\geq 96$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 15–30 ml/min §	not indicated	not indicated	$\geq 36$ h	$\geq 48$ h
CrCl <15 ml/min	no official indication for use			
	There is no need for bridging with LMWH/UFH			

Si consiglia ripresa del trattamento, non appena possibile, quando le condizioni emostatiche post chirurgiche lo consentano anche a giudizio del chirurgo che ha eseguito la procedura.

#### 4.10 CONDOTTA TERAPEUTICA IN CASO DI EMORRAGIA

Per una corretta pianificazione degli interventi necessari in caso di manifestazioni emorragiche in corso di NAO si adotta la seguente classificazione delle emorragie:

- A. emorragia che mette a rischio la vita
- B. emorragia maggiore
- C. emorragia minore.

### **A) Emorragia che mette a rischio la vita**

- 1) Emorragia intracranica
- 2) Diminuzione emoglobina  $\geq 5$  g/dl
- 3) Necessità di emotrasfusioni  $\geq 4$  unità GR
- 4) Eventi associati con shock, ipotensione severa, necessità di intervento chirurgico in emergenza

### **B) Emorragia maggiore**

- 1) Diminuzione emoglobina  $\geq 2$  g/dl
- 2) Necessità di emotrasfusioni  $\geq 2$  unità GR
- 3) Emorragie in sedi critiche (retroperitoneo, intraoculari, emoperitoneo, emotorace, ematomi spinali, ematemesi, melena, emopericardio, emartro in articolazioni maggiori)

### **C) Emorragia minore**

- 1) Emorragie non comprese fra le precedenti

## **TRATTAMENTO EMORRAGIE**

I NAO hanno una breve emivita e si può presumere che in condizioni di funzionalità renale normale la funzione emostatica si possa normalizzare fra le 12 e le 24 ore in funzione del farmaco utilizzato, ma più lentamente se è presente una ridotta funzionalità renale.

## Emorragie minori

In caso di sanguinamento minore si suggerisce di:

- Valutare clinicamente il paziente e raccogliere l'anamnesi;
- Informazione sul tipo di NAO, sulla ultima assunzione e dosaggio giornaliero, farmaci concomitanti (con particolare riferimento ai farmaci che potenziano l'effetto NAO);
- Ricercare possibili cause locali di emorragia;
- Valutare eventuale esecuzione del dosaggio del NAO con test appropriato (se disponibile);
- Considerare l'omissione della dose successiva di farmaco, dopo valutazione dell'indicazione al trattamento anticoagulante (rapporto benefico/rischio).

In caso di sanguinamento minore che richieda comunque un intervento medico e misure di contenimento dell'emorragia si suggerisce inoltre di:

- Omettere la dose successiva di farmaco;
- Somministrare carbone vegetale se dabigatran, rivaroxaban ed edoxaban sono stati assunti da meno di 2 ore e apixaban da meno di 3 ore;
- Stimare i tempi previsti di normalizzazione dell'emostasi in relazione alla funzione renale del paziente in base alla ClCr;
- Sostenere la diuresi;
- Trattare in modo sintomatico l'emorragia: emostasi locale (chirurgica e non), supporto emodinamico con reintegrazione di liquidi;
- Considerare l'uso di antifibrinolitici per os: ad e. acido tranexamico 1 g ogni 8 ore.

## Emorragie maggiori

In questi casi occorre cercare di ottenere una rapida e completa normalizzazione dell'assetto emostatico:

- Valutare clinicamente il paziente e raccogliere l'anamnesi, anche su precedenti eventi emorragici;
- Informazione sul tipo di NAO, sulla ultima assunzione e dosaggio giornaliero, farmaci concomitanti (con particolare riferimento ai farmaci che potenziano l'effetto NAO);
- Ricercare possibili cause locali di emorragia;
- Valutare funzione emostatica, test emocoagulativo specifico (se disponibile) per valutazione concentrazione farmaco, filtrato glomerulare, emocromo, esami ematochimici di routine;
- Omettere la dose successiva di farmaco;
- Somministrare carbone vegetale se dabigatran, rivaroxaban ed edoxaban sono stati assunti da meno di 2 ore e apixaban da meno di 3 ore;
- Stimare i tempi previsti di normalizzazione dell'emostasi in relazione alla funzione renale del paziente in base alla ClCr;
- Sostenere la diuresi;
- Trattare in modo sintomatico l'emorragia: emostasi locale (chirurgica e non), supporto emodinamico con reintegrazione di liquidi, emotrasfusione (GR) e plasma fresco congelato se necessario;
- Considerare l'uso di antifibrinolitici per os: ad e. acido tranexamico 1 g ogni 8 ore, oppure 1 g EV, seguito da 1 mg/Kg/h;
- Considerare la dialisi (solo per Dabigatran).

## **Emorragie che mettono a rischio la vita**

In caso di sanguinamento che mette a rischio la vita applicare il protocollo previsto per le emorragie maggiori.

Inoltre:

### **Pazienti in trattamento con Dabigatran**

Utilizzare l'antidoto specifico Idarucizumab (Praxbind). Il farmaco è disponibile in fiale da 2,5 g/50 mL. La dose consigliata è di 5 g da infondere per via endovenosa tramite due infusioni consecutive di 5-10 minuti ciascuna, o tramite iniezioni in bolo, distanziate di 15 minuti.

### **Pazienti in trattamento con Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban**

Utilizzare i Concentrati di Complesso Protrombinico (CCP) a 4 fattori o a 3 fattori. La dose di CCP inizialmente suggerita, in caso di evento emorragico in pazienti trattati con NAO anti-Xa è di circa 50 U/Kg.

Altri farmaci potenzialmente efficaci nel controllo delle emorragie gravi in corso di terapia con NAO sono il CCP attivato (FEIBA) ed il FVII ricombinante attivato (Novo Seven).

## **5. RIFERIMENTI NORMATIVI E/O BIBLIOGRAFICI**

1. Guida alla terapia antitrombotica. Raccomandazioni della Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) Terzo accordo generale della Federazione. Edizione 2016.
2. Kearon C. et al. Antithrombotic Therapy for VTE disease. CHEST guideline and expert panel report. CHEST 2016;149 (2):315-352.

3. European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary Heidbuchel H et al. Europace, 2013
4. European Heart Rhythm Association (EHRA) Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Heidbuchel H et al. Europace, 2015.
5. [Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management – Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto.](#) Centro Nazionale Sangue – I edizione