

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>
--	---

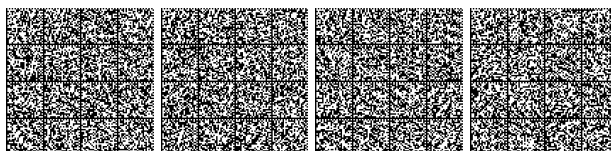


Tabella 1. Principali condizioni in cui il trattamento anticoagulante del TEV con AVK o NAO/DOAC è fortemente sconsigliato o da eseguire con particolare attenzione.

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 giorni • 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.

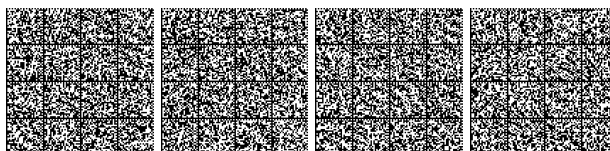
Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro-intestinale rispetto agli AVK.

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.

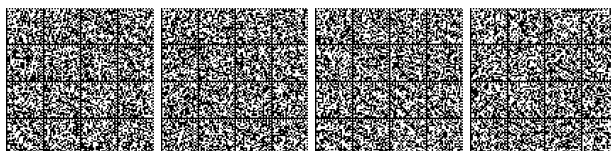
E. La durata del trattamento anticoagulante

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.

