



# SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

## LA PROFILASSI ANTITROMBOEMBOLICA DEL SOGGETTO CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE E NOTA 97

# INDICE

<b>La diagnosi in Medicina Generale .....</b>	<b>3</b>
<i>Gaetano D'Ambrosio, Andrea Zanchè</i>	
> Definizione di FANV	
> Soggetti a rischio	
> Sospetto ed anticipazione diagnostica	
<b>Come usare i farmaci .....</b>	<b>11</b>
<i>Ignazio Grattagliano, Erik Lagolio, Simone Valbonesi</i>	
> Quando gli AVK	
> Quando i DOACs	
> Cenni di farmacologia dei DOACs: farmacocinetica, interazioni con farmaci ed alimenti, sospensione dell'assunzione, switch da AVK e viceversa, errori posologici, sovradosaggio	
> La scelta del farmaco	
<b>Nota AIFA 97 e sua applicazione .....</b>	<b>26</b>
<i>Damiano Parretti</i>	
> La normativa: interpretazione ed applicabilità	
<b>Appendice .....</b>	<b>33</b>
> La responsabilità professionale del medico nella diagnosi e nella prescrizione <i>Luigi Spicola, Luigi Galvano</i>	
> Informatica e professione: le opportunità offerte da Millewin e Mille GPG <i>Gerardo Medea, Iacopo Cricelli</i>	
> Tabelle di sintesi <i>Augusto Zaninelli, Erica Zaninelli</i>	

# LA DIAGNOSI DI FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE (FANV) IN MEDICINA GENERALE

*Gaetano D'Ambrosio, Andrea Zanché*

Riconoscere tempestivamente la fibrillazione atriale (FA) sia quando determina dei sintomi sia quando decorre asintomatica è molto importante per la possibilità di instaurare una efficace prevenzione delle temibili complicanze tromboemboliche che essa comporta.

Il medico di medicina generale (MMG) ha l'opportunità di cogliere entrambe queste condizioni valutando correttamente i pazienti che lamentano disturbi attribuibili alla aritmia ed effettuando uno screening opportunistico nei pazienti a rischio.

In questo capitolo riportiamo, sotto forma di domande e risposte, alcuni punti critici per la corretta gestione della diagnosi di fibrillazione atriale non valvolare nell'ambito delle cure primarie.

## **Perché è importante identificare precocemente la FA?**

La FA è l'aritmia sostenuta di più frequente riscontro. Nel setting delle cure primarie si registra una prevalenza del 2% della popolazione assistita. La prevalenza aumenta rapidamente con l'età (figura 1), superando il 10% negli over 85 (1).

Ogni MMG ha circa 20 pazienti affetti da FA e 2-3 nuovi casi l'anno ogni 1000 assistiti. La FA è indipendentemente associata ad un incremento della mortalità di 2 volte nelle donne e 1,5 volte negli uomini e ad un incremento di 5 volte del rischio di ictus cerebrale. Il 20-30% di tutti gli ictus sono dovuti alla FA.

La terapia antitrombotica, se iniziata in maniera tempestiva, è in grado di prevenire la maggior parte degli ictus ischemici nei pazienti con FA.

Il MMG può rappresentare il primo approdo del paziente con FA di recente insorgenza.

### **Con quali sintomi può presentarsi un paziente con FA?**

Sebbene circa un terzo dei casi di FA decorra in maniera asintomatica (FA silente), pazienti che si presentano all'attenzione del Medico riferendo sintomi quali palpitazioni, dispnea, vertigini e/o instabilità posturale e senso di oppressione e/o dolore toracico devono essere necessariamente valutati attraverso la palpazione del polso per rilevare una eventuale irregolarità del ritmo che potrebbe indicare la presenza di una FA [Raccomandazione Ib, linee guida ESC/EACTS 2016 (2)].

### **Quali sono gli strumenti che il MMG può utilizzare per riconoscere FA?**

La palpazione del polso ha un alto valore predittivo negativo per la diagnosi di FA: questo vuol dire che rilevare un polso "regolare" in presenza di sintomi ci consente di escludere con elevata probabilità una FA. Per contro un polso irregolare è meno diagnostico per tale aritmia, motivo per cui la diagnosi di FA va confermata o esclusa effettuando sempre un elettrocardiogramma. La misurazione della pressione arteriosa è una buona occasione per rilevare eventuali alterazioni del ritmo, particolarmente nei soggetti a più alto rischio di FA. Per questo la palpazione del polso deve essere sempre effettuata durante la misura della pressione arteriosa anche quando si utilizza uno sfigmomanometro automatico.

Negli ultimi anni si sono diffuse nuove tecnologie (tabella 1) che possono aiutare sia il paziente sia il MMG nello screening della FA, anche quando questa si presenta in maniera asintomatica:

- dispositivi indossabili (SmartWatch), che utilizzano il metodo fotoplethysmografico (PPG) o sono in grado di registrare una traccia ECG;
- sfigmomanometri dotati di algoritmi per la rilevazione della FA (AFIB o IHB), che sfruttano il metodo oscillometrico per segnalare un ritmo irregolare e la possibile presenza di FA;
- device palmari o registratori di ECG compatibili con Smartphone, che attraverso due elettrodi registrano una traccia ECG monocanale;
- patch adesivi indossabili, in grado di registrare una traccia ECG della lunghezza anche di 2 settimane

### **Quali sono i pazienti a maggior rischio di sviluppare la FA?**

Alcune condizioni determinano un rischio elevato di sviluppare la FA. I soggetti che presentano una o più di tali caratteristiche devono essere sottoposti periodicamente alla valutazione della regolarità del ritmo cardiaco:

- Età > 65 anni
- Ipertensione arteriosa
- Obesità
- Diabete in trattamento farmacologico
- Ipertrofia ventricolare sinistra o dilatazione dell'atrio sinistro
- Insufficienza cardiaca
- Cardiopatia congenita valvolare o ischemica
- Disfunzione tiroidea (soprattutto tireotossicosi)
- Apnee notturne (OSAS)
- BPCO
- Insufficienza renale cronica
- Abuso di alcol (etilismo cronico o acuto) o assunzione di cocaina.

### **È sempre necessario registrare un ECG per far diagnosi di FA?**

La nota 97 lo prevede espressamente. Il motivo è che il rilevamento (alla palpazione del polso, alla auscultazione del cuore, da parte dello sfigmomanometro automatico o di un dispositivo indossabile) di una marcata irregolarità del ritmo cardiaco non è sufficiente ad attribuire la causa del fenomeno ad una FA. Questo perché altre aritmie, come per esempio la presenza di battiti prematuri (extrasistoli) molto frequenti, potrebbero simulare la totale assenza di una regolarità del ritmo senza comportare quella paralisi funzionale degli atri che caratterizza la FA rendendola un importante fattore di rischio di tromboembolia arteriosa.

Solo la registrazione di una traccia elettrocardiografica può consentire di rilevare con certezza i criteri diagnostici (figura 2) che caratterizzano questa aritmia.

### **È utile che il MMG sia in grado di registrare un ECG in ambulatorio e/o a domicilio del paziente?**

Anche se non è in grado di interpretare il tracciato, il MMG dovrebbe avere la possibilità di registrare un ECG in modo da poter documentare un fenomeno aritmico. Non sempre, infatti, la FA è stabile e, nel tempo che intercorre tra il sospetto clinico e la registrazione del tracciato in pronto soccorso o nell'ambulatorio dello specialista, potrebbe cessare spontaneamente. Anche un ECG dinamico secondo Holter potrebbe fallire nel documentare l'aritmia.

In questi casi la diagnosi e la conseguente profilassi del tromboembolismo potrebbero essere pericolosamente ritardate.

**Che vuol dire FANV? Per quale motivo è stata coniata questa definizione?**

L'ambito di applicazione della nota 97 riguarda i pazienti con FANV. Questo termine è stato coniato per definire le indicazioni dei DOACs (direct oral anticoagulants) nella FA, escludendo solo i pazienti con protesi valvolare meccaniche e quelli con stenosi mitralica di entità medio-severa, caratterizzati da un rischio trombo-embolico particolarmente elevato, che erano stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche di fase 3 (tabella 2).

**È sempre necessario eseguire un ecocardiogramma per precisare la natura non valvolare della FA?**

Il testo della nota 97 afferma che *"la diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente"*. Non è richiesta espressamente l'esecuzione di un ecocardiogramma all'atto della prescrizione perché le condizioni cardio-vascolari del paziente potrebbero essere già ben note. Se così non fosse è evidente che un ecocardiogramma potrebbe essere necessario per escludere l'eventualità di una stenosi mitralica misconosciuta.






**Quanto è importante ai fini della profilassi del trombo-embolismo arterioso definire il pattern temporale della FA?**

La FA si può presentare con vari pattern temporali (tabella 3): può essere stabile o alternarsi al ritmo sinusale. In tutti i casi si associa ad aumentato rischio di embolia sistemica per cui le indicazioni al trattamento anticoagulante riguardano indifferentemente tutte le forme di FA. Il pattern temporale non è considerato un criterio rilevante per determinare l'approccio terapeutico [Linee guida ESC 2016 (2)].

**Se la diagnosi è di flutter atriale, cosa cambia nella gestione del paziente?**

La nota 97 non cita il caso dei soggetti che presentano un quadro elettrocardiografico di flutter atriale. Tuttavia questi pazienti sono considerati, agli effetti della profilassi del tromboembolismo, del tutto equivalenti a quelli con FA sia perché il flutter è anch'esso associato ad un aumentato rischio di embolia sistemica, sia perché i pazienti che hanno questa aritmia generalmente presentano anche episodi di FA.

**TABELLA 1. SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DELLE TECNOLOGIE DI SCREENING DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE AD OGGI DISPONIBILI**

	<p><b>Palpazione del polso</b> Sensibilità: 93-100% Specificità: 71-86% BMJ. 1998; 317(7154):327-328 <i>British Journal of General Practice. 2002; 52(478):373-380</i></p>
	<p><b>Smartwatch</b> Sensibilità: 91,5% Specificità: 99,6% <i>Europace 2019;21:41-47</i></p>
	<p><b>Sfigmomanometri automatici</b> Sensibilità: 94% Specificità: 90% <i>BMJ Open. 2014 May 2;4(5):e004565</i></p>
	<p><b>Registratori di ECG</b> compatibili con smartphone Sensibilità: 98,5% Specificità: 91,4% <i>Thromb Haemost 2014;111:1167-1176</i></p>
	<p><b>Patch ECG adesivi</b> Più efficaci dell'Holter nel rilevare la presenza di aritmie <i>Am J Med 2014;127: 95.e11-95.e9.5E17</i></p>

**TABELLA 2. INDICAZIONI ALLA TERAPIA CON DOAC. LE AREE TRATTEGGIATE CORRISPONDONO ALLE CONDIZIONI PER LE QUALI LE EVIDENZE SONO SCARSE. DALLE LINEE GUIDA EHRA 2018 (3)**

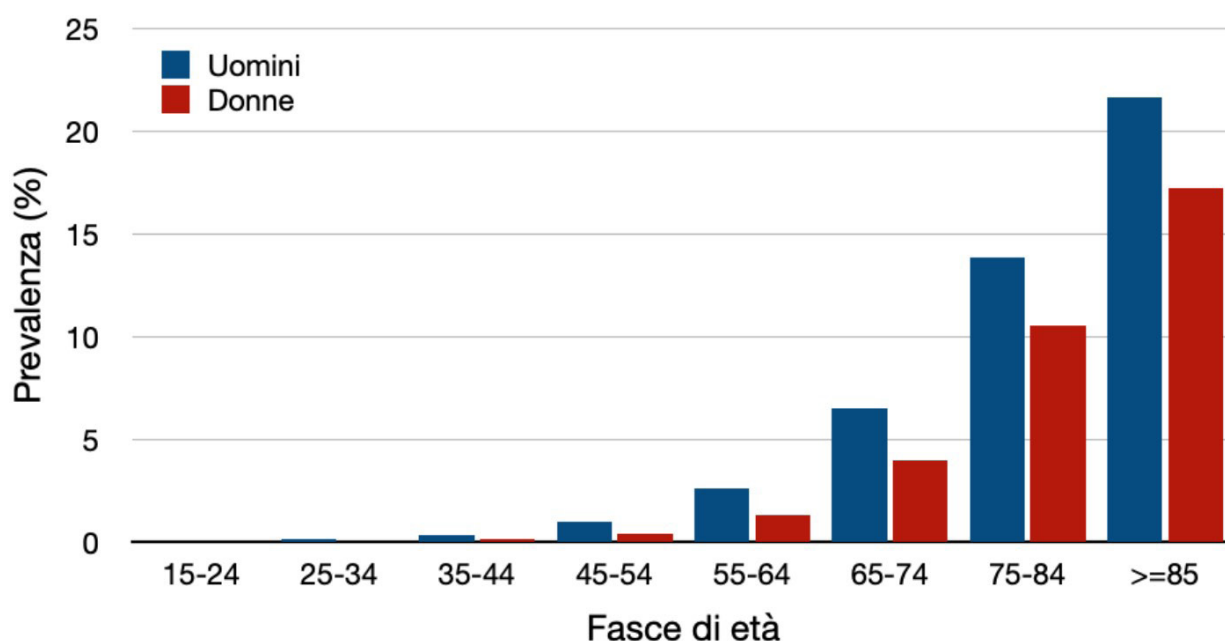
<b>Condizione</b>	<b>Eleggibilità per il trattamento con DOAC</b>
Protesi valvolare meccanica	Controindicati
Stenosi mitralica di entità moderata o severa (generalmente di eziologia reumatica)	Controindicati
Qualsiasi altra valvulopatia di entità lieve o moderata (per esempio: stenosi o insufficienza aortica lieve o moderata, rigurgito mitralico su base degenerativa, ecc.)	Pazienti inclusi nei trial sui DOAC
Stenosi aortica severa	Dati limitati (tranne che nello studio RE-LY). In genere questi pazienti sono destinati all'intervento chirurgico
Protesi valvolare biologica (dopo > 3 mesi dall'intervento)	Sconsigliati se per stenosi mitralica reumatica Accettabile se per rigurgito mitralico su base degenerativa o in posizione aortica
Riparazione della valvola mitralica (dopo > 3 mesi dall'intervento)	Alcuni pazienti sono stati inclusi in alcuni trial sui DOAC
Pazienti sottoposti a valvoloplastica aortica percutanea transluminare (PTAV) o a impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI)	Non vi sono ancora dati prospettici. Potrebbero richiedere l'associazione con terapia antiaggregante singola o duplice.
Cardiomiopatia ipertrofica	Sono disponibili pochi dati ma i pazienti possono essere eleggibili ai DOAC



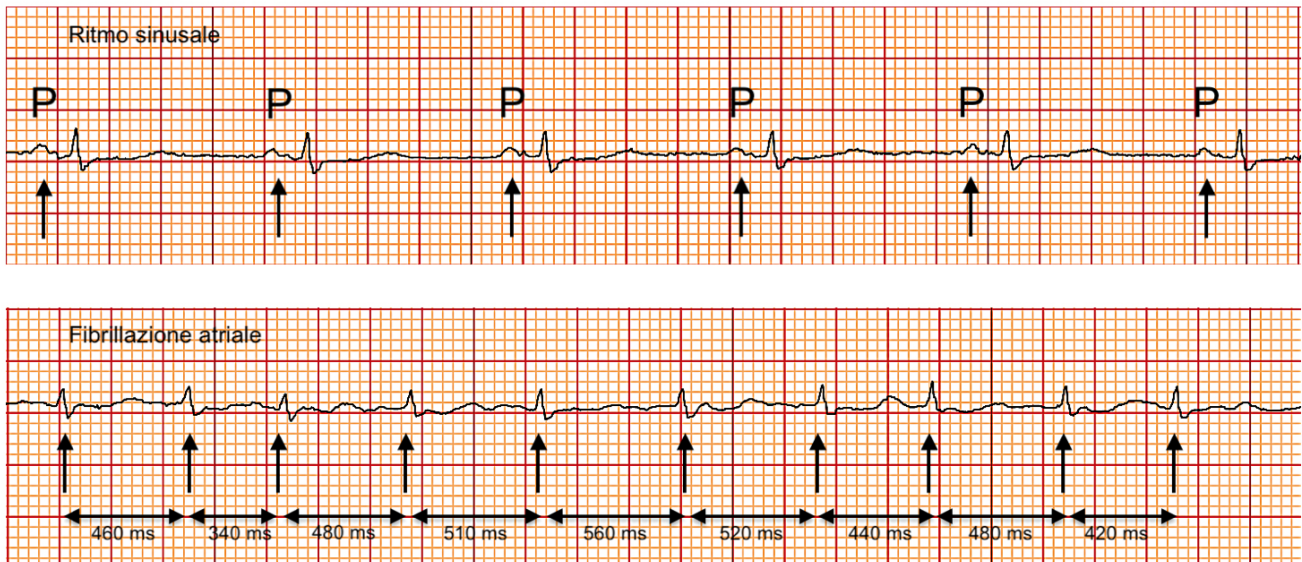
### TABELLA 3. CLASSIFICAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE (PATTERN TEMPORALI)(2)

Pattern	Definizione
FA di prima diagnosi	FA che non è stata diagnosticata in precedenza, indipendentemente dalla durata dell'aritmia o dalla presenza e severità dei sintomi ad essa correlati.
FA parossistica	Episodi di FA che terminano spontaneamente, nella maggior parte dei casi entro 24 ore. Alcuni parossismi possono continuare fino a 7 giorni. Gli episodi di FA che sono cardiovertiti entro 7 giorni dovrebbero essere considerati come dei parossismi.
FA persistente	FA che dura più di 7 giorni, compresi gli episodi che sono terminati per mezzo della cardioversione, elettrica o farmacologica, dopo 7 o più giorni.
FA persistente di lunga durata	FA che dura per un anno o più quando si decide di adottare una strategia di controllo del ritmo.
Fa permanente	FA che è accettata dal paziente e dal medico che decidono di non effettuare interventi finalizzati a ripristinare il ritmo sinusale. Se, invece, si decidesse di adottare una strategia di controllo del ritmo il caso dovrebbe essere riclassificato come FA persistente di lunga durata.

**FIGURA 1. PREVALENZA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE IN FUNZIONE DELL'ETÀ NEL CAMPIONE DI HEALTHSEARCH (4)**



## FIGURA 2. CRITERI DIAGNOSTICI DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE



- assenza di onde P
- onde f irregolari ad alta frequenza
- ritmo ventricolare irregolare
- frequenza ventricolare variabile
- morfologia dei complessi QRS invariata rispetto al ritmo sinusale

### NOTE BIBLIOGRAFICHE

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273528/>
2. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>
3. <https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation>
4. <https://www.healthsearch.it>

## COME USARE I FARMACI

*Erik Lagolio, Simone Valbonesi, Ignazio Grattagliano*

### **Quando gli antagonisti della vitamina K (AVK)**

La terapia con AVK (warfarin, acenocumarolo) è stata fino a qualche anno fa l'unica scelta nei pazienti con FA. Attualmente rappresenta il trattamento obbligatorio della FA nei pazienti con una stenosi mitralica moderata o severa (generalmente di origine reumatica) e nei pazienti in cui è stata effettuata una sostituzione con protesi meccanica (classificazione di tipo 1 EHRA - Evaluated Heartvalves Rheumatic or Artificial). Per tutte le altre indicazioni gli AVK sono sostituibili con gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (DOACs).

### **Quando i DOACs**

Appartengono a questa classe di farmaci gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e gli inibitori diretti del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Tutti hanno dimostrato una non inferiorità rispetto al warfarin nel ridurre il rischio tromboembolico da FA e hanno portato a una riduzione del sanguinamento fatale, in particolare del sanguinamento intracranico. A questo si aggiunge il vantaggio della somministrazione a dosi giornaliere fisse e di non richiedere il monitoraggio dell'International Normalized Ratio (INR).

Ne consegue che i DOACs hanno indicazione prioritaria nei pazienti con difficoltà logistiche nell'effettuare il monitoraggio laboratoristico periodico o con pregresso ictus ischemico o emorragia intracranica.

Oggi i DOACs sono un'alternativa agli AVK per prevenire l'ictus nei pazienti con FA e ne sono diventati la terapia di prima linea.

I DOACs sono la terapia di scelta (Classe I, livello di evidenza A, ESC 2018) per la prevenzione dell'ictus nella FANV, ossia in assenza di una protesi valvolare meccanica (classificazione EHRA tipo 1), che costituisce criterio di esclusione per la fase III dei trial DOACs vs warfarin.

I pazienti invece con malattia valvolare cardiaca (VHD) di tipo 2 EHRA (tutte le altre stenosi e insufficienze valvolari native, nonché la riparazione della valvola mitrale, la sostituzione della valvola bioprotesica e posizionamento della valvola transaortica - TAVI) erano inclusi nei suddetti studi in cui i DOACs hanno dimostrato un'efficacia e una sicurezza comparabili rispetto a warfarin ad eccezione di un rischio più elevato di sanguinamento (rivaroxaban). Ne consegue che nei pazienti con malattia valvolare cardiaca di tipo 2 EHRA che necessitano di una terapia di prevenzione tromboembolica per la FA si possano utilizzare sia gli AVK che i DOACs, con l'indicazione da parte delle Linee Guida

ECS 2018 a prescrivere in preferenza questi ultimi.

La scelta dell'anticoagulante nel paziente con protesi mitralica biologica impiantata per stenosi reumatica resta un tema aperto in quanto in questi pazienti la dilatazione atriale rimane tale anche dopo sostituzione valvolare, per cui gli AVK restano attualmente l'opzione preferita. Ulteriori studi sono però necessari.

Rimane quindi da definire quale DOAC scegliere. A tal fine deve essere considerato il dosaggio standard del farmaco, la presenza di possibili interazioni farmacologiche, l'età del paziente, il peso, la funzionalità renale ed eventuali altre comorbidità.

### **Quale farmaco a quale paziente?**

È la domanda a cui cercheremo di rispondere come integrazione alla Nota 97 recentemente pubblicata dall'AIFA, alla cui lettura si rimanda per quanto concerne gli aspetti trattati in particolare negli allegati II e III relativi alla farmacocinetica, ai dosaggi e modalità di somministrazione di ciascun farmaco, ecc.

Grazie ad analisi post hoc che hanno esaminato i rischi ed i benefici dei DOACs in diversi sottogruppi di pazienti, possiamo guidare la scelta del DOAC a seconda della specifica situazione clinica. Sono tuttavia necessari studi formali che validino i dati esistenti.

#### *Pazienti con insufficienza renale (figura 3)*

Circa un terzo dei pazienti con FA sviluppa insufficienza renale cronica (IRC) di vario grado, che è a sua volta associata ad un'aumentata incidenza di ictus (secondario a fattori di rischio coesistenti) ed è un fattore di rischio indipendente per emorragia (HR 1,27, IC 95% 1,09–1,49) a causa della disregolazione della coagulazione e della disfunzione piastrinica mediata dall'uremia [1,2].

L'eliminazione renale dei DOACs avviene in percentuali diverse tali da motivare la necessità di ridurre la dose nei pazienti con insufficienza renale: 80–85% per dabigatran, 35% per edoxaban, 33% per rivaroxaban e 27% per apixaban [3]. Complicanze emorragiche fatali in pazienti anziani con basso peso corporeo e funzione renale compromessa sono state riportate in soggetti trattati con dabigatran, il cui utilizzo pertanto è concesso solo per filtrati glomerulari superiori a 30 ml/min. Rimane tuttavia l'unico DOAC dializzabile [4].

Viceversa, il rivaroxaban ha dimostrato ottime caratteristiche dal punto di vista della funzione renale: nello studio ROKET-AF nei pazienti con eGFR di 30–50 ml/min non ci sono state differenze significative fra l'end-point primario di efficacia (ictus e tromboembolia sistemica) ed i principali indicatori di

sicurezza (sanguinamento maggiore e sanguinamento minore clinicamente rilevante) tra pazienti trattati con warfarin e rivaroxaban al dosaggio ridotto di 15 mg/die, da sottolineare inoltre come il sanguinamento fatale sia stato significativamente meno frequente nel gruppo trattato con rivaroxaban [5]. Apixaban, escreto prevalentemente per via biliare e pertanto somministrabile al dosaggio pieno fino a 30 ml/min di filtrato glomerulare, ha dimostrato nell'analisi post-hoc dello studio ARISTOTLE una maggiore efficacia rispetto al warfarin nella prevenzione dell'ictus e del tromboembolismo sistemico indipendentemente dalla funzione renale, con il maggiore vantaggio in termini di riduzione del rischio relativo di emorragie maggiori proprio nel sottogruppo con eGFR < 50 ml/min. Apixaban presenta pertanto un ottimo profilo di sicurezza ed efficacia nel paziente con funzione renale compromessa [6]. Per quanto riguarda Edoxaban, l'ultimo DOAC entrato in commercio, non è emerso un maggior rischio di sanguinamento né di stroke nei pazienti con IRC e eGFR < 30 ml/min rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Da uno studio disegnato appositamente per valutare il profilo di sicurezza, è stato registrato un tasso simile di sanguinamenti a tre mesi sia nei pazienti con IRC IV stadio trattati con Edoxaban 15 mg/die che in quelli con eGFR medio di 70 ml/min che assumevano 30 o 60 mg/die [7].

*Riassumendo...*

Prima scelta: I pazienti con FANV e IRC in stadio III (eGFR 30-59 mL/min) possono essere trattati con apixaban 5 mg due volte al giorno (2,5 mg due volte al giorno se presenti almeno due criteri fra i seguenti: età ≥ 80 anni, peso corporeo ≤ 60 kg, creatinina sierica ≥ 1,5 mg/dL), rivaroxaban 15 mg al giorno o edoxaban 30 mg una volta al giorno.

Seconda scelta: Dabigatran 110 mg due volte al giorno.

Non raccomandato: Dabigatran 150 mg due volte al giorno, rivaroxaban 20 mg una volta al giorno o edoxaban 60 mg una volta al giorno.

*Pazienti anziani (età > 75 anni)*

Pazienti con età maggiore di 75 anni erano ben rappresentati negli studi RELY (43,1%), ROCKET-AF (31,2%), ARISTOTLE (40,2%) ed ENGAGE AF-TIMI 48 (40,1%). Tuttavia, la popolazione anziana è estremamente eterogenea in termini di comorbidità e in ogni studio sopra citato sono stati utilizzati criteri di esclusione che rendono difficile generalizzare i risultati nella real life. In questa fascia di età è stata segnalata una tendenza non significativa verso tassi più elevati di emorragia extracranica nei pazienti trattati con dabigatran al dosaggio di 150 mg rispetto al warfarin. Al contrario il dabigatran al dosaggio di 110 mg ha dimostrato una minore incidenza di sanguinamenti maggiori nei

pazienti più giovani e un tasso simile nei pazienti  $\geq 75$  anni [8].

Lo stesso risultato è stato ottenuto nello studio ENGAGE AF con l'edoxaban alla posologia di 60 mg. Il rivaroxaban invece non ha dimostrato alcuna correlazione fra sanguinamento maggiore ed età con tassi simili al warfarin in ciascuna fascia di età [9].

Il DOAC che ha dimostrato il miglior profilo di sicurezza nel soggetto anziano, pertanto di prima scelta in questa tipologia di pazienti, è l'apixaban: nello studio ARISTOTLE, il tasso di sanguinamento maggiore con apixaban 5 mg due volte al giorno rispetto al warfarin era più basso nelle fasce di età 65-74 e  $\geq 75$  anni. Occorre sottolineare tuttavia come la dose di apixaban sia stata ridotta a 2,5 mg due volte al giorno nei pazienti con due delle seguenti caratteristiche: età  $\geq 80$  anni, peso  $\leq 60$  kg e creatinina  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mmol/L) [10].

*Riassumendo...*

Prima scelta: apixaban 5 mg due volte al giorno (2,5 mg se almeno due dei seguenti criteri: età  $\geq 80$  anni, peso corporeo  $\leq 60$  kg o creatinina  $\geq 1,5$  mg).

Seconda scelta: Dabigatran 110 mg due volte al giorno, rivaroxaban 20 mg una volta al giorno o edoxaban 60 mg una volta al giorno.

*Pazienti ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale*

Ai dosaggi standard la maggior parte dei DOACs aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale. Lo studio RE-LY dimostra come pazienti di età  $\geq 75$  anni trattati con dabigatran 150 mg due volte al giorno possano incorrere in eventi emorragici del tratto inferiore rispetto a pazienti in trattamento con warfarin (RR 1,50), mentre con il dosaggio ridotto di 110 mg due volte al giorno il rischio risulta sostanzialmente sovrapponibile per i due farmaci [8].

Sempre nella stessa fascia di età, il rischio di sanguinamento gastrointestinale appare significativamente più alto anche per il Rivaroxaban 20 mg se confrontato con gli AVK (3,2 vs. 2,2%;  $P < 0,001$ ), tuttavia l'incidenza di sanguinamenti gastrointestinali fatali si dimostra analoga con una prevalenza di eventi nel tratto gastroenterico superiore [11-13].

L'unico DOAC che ha comportato un minor rischio di sanguinamenti è l'Edoxaban al dosaggio ridotto di 30 mg, considerando che la dose superiore (60 mg) determina un maggior rischio di manifestazioni emorragiche se paragonato agli AVK mentre Apixaban 5 mg due volte al giorno non comporta alcun vantaggio sulla riduzione di incidenza di sanguinamenti dell'apparato digerente.

Quindi, in considerazione del bilancio rischio beneficio per la protezione da eventi tromboembolici e da sanguinamenti, là dove esista un alto rischio di

emorragia gastroenterica è ragionevole evitare Edoxaban e Dabigatran ad alte dosi così come Rivaroxaban, da preferire Edoxaban a bassa dose che comporta un beneficio complessivo in termini di mortalità nonostante la ridotta efficacia sulla prevenzione dell'ictus [14-16].

*Riassumendo...*

Prima scelta: apixaban 5 mg due volte al giorno, dabigatran 110 mg due volte al giorno o edoxaban 30 mg una volta al giorno.

Seconda scelta: dabigatran 150 mg due volte al giorno, edoxaban 60 mg una volta al giorno o rivaroxaban 20 mg una volta al giorno.

*Prevenzione primaria e secondaria dello stroke*

Un paziente affetto da FA ha un rischio di sviluppare un ictus ischemico di quasi cinque volte maggiore rispetto ai non portatori di FA. Ne consegue che questa aritmia rappresenta il principale fattore di rischio indipendente per la genesi di patologie cardioemboliche [17].

È importante inoltre sottolineare come le possibilità di sviluppare un ictus secondario alla FA parossistica o permanente è il medesimo, e dal punto di vista della tromboprofilassi deve essere dunque trattato allo stesso modo [18]. Da una metaanalisi dei principali trial clinici sull'utilizzo dei quattro DOACs disponibili, 14.527 pazienti con precedente ictus o TIA trattati con questa classe di farmaci hanno manifestato una significativa riduzione dell'incidenza di nuovi eventi ischemici cerebrali ed embolici sistemici rispetto all'utilizzo del warfarin [19].

Il Rivaroxaban si dimostra nell'ambito dello studio ROCKET-AF un farmaco efficace e sicuramente non inferiore ad AVK nel prevenire lo sviluppo di ictus secondario a FA, specie considerando l'arruolamento di pazienti con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc in media più elevato rispetto agli studi sugli altri DOACs [20]. Nei pazienti trattati con Dabigatran ed Edoxaban è il dosaggio più alto (rispettivamente 150 mg bd e 60 mg od) quello maggiormente associato ad una significativa riduzione di incidenza di ictus ischemico, specie nel sottogruppo di soggetti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$  come nel caso del Dabigatran (RR 0,85% al primo anno, IC 95% 0,16-1,85). Tuttavia, proprio il massimo dosaggio comporta per entrambi un sensibile incremento di eventi emorragici gastrointestinali [15, 21].

Anche l'utilizzo di Apixaban ha dimostrato risultati analoghi a quelli sopra citati per la prevenzione di eventi cardioembolici, sia in pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$  sia con punteggi inferiori, ma è interessante notare come il suo impiego mantenga una ridotta incidenza di emorragie maggiori nella coorte di pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc più elevato, suggerendo la sua adattabilità in tipologie di

soggetti a forte rischio sia di stroke che di sanguinamento [22].

*Riassumendo...*

Tutti i DOACs hanno dimostrato superiorità rispetto al warfarin.

*Singolo fattore di rischio cardiovascolare: CHA2DS2-VASc = 1 negli uomini e 2 nelle donne*

È importante considerare come un CHA2DS2-VASc score di 1 nell'uomo o 2 nella donna calcolato su fattori di rischio quali età o comorbidità, possa determinare nel 0,5% - 3% dei casi uno stroke o eventi embolici sistemici, specie in pazienti affetti da ipertensione arteriosa o di età 65-74 anni e a seguire affetti da diabete mellito [23,24]. Nonostante le linee guida ESC 2018 suggeriscano l'uso dell'anticoagulazione in presenza di uno score CHA2DS2-VASc di 1 nell'uomo e 2 nella donna rispetto al non utilizzo di farmaci o all'assunzione di aspirina, la Nota AIFA 97 non contempla questa possibilità [25-29]. La decisione di prescrivere anticoagulanti a pazienti con punteggi inferiori dovrà essere demandata e condivisa con il cardiologo di riferimento, in base alla valutazione di altri parametri incluso l'ecocardiografia.

Anche se non esistono chiari criteri di scelta a favore di un DOAC rispetto ad un altro, dabigatran e apixaban hanno dimostrato nell'ambito di studi randomizzati simili profili di sicurezza ed efficacia in pazienti con un singolo fattore di rischio per ictus, mentre rivaroxaban ed edoxaban sono stati impiegati su pazienti con due o più fattori di rischio [30,31].

A supporto di quanto esposto, nel 2015 uno studio comprendente 7327 pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc pari a 1 trattati con dabigatran o warfarin non ha evidenziato differenze in termini di efficacia e sicurezza nel prevenire eventi ischemici FA-correlati rispetto al gruppo con CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  [32].

*Riassumendo...*

Negli uomini o nelle donne con FA con singolo fattore di rischio per ictus diverso dal sesso si può prendere in considerazione la terapia anticoagulante con AVK o DOAC, e tra questi preferire dabigatran 150 mg due volte al giorno o apixaban.



### *Pazienti affetti da malattia coronarica stabilizzata (CAD)*

Fino al 30% dei pazienti con FA arruolati nei quattro studi principali sui DOACs presenta una storia concomitante di malattia coronarica stabilizzata (CAD) [15,21].

La combinazione di anticoagulanti e farmaci antiplastrinici espone questi pazienti ad un aumentato rischio di sanguinamento maggiore, specialmente in corso di triplice terapia come ben dimostra lo studio RE-LY, l'unico che valuta la combinazione di un anticoagulante (Dabigatran) con doppia terapia antiaggregante [33].

Non esiste una chiara preferenza per nessuno dei DOACs attualmente disponibili rispetto a AVK per i pazienti con FANV e CAD, tuttavia l'incidenza di emorragie maggiori quando un DOAC viene somministrato in concomitanza ad aspirina è stata costantemente inferiore a quella osservata con warfarin (Dabigatran 150 mg e 110 mg vs warfarin: 4,08% anno vs 3,65% anno vs 4,32% anno; Rivaroxaban vs warfarin: 2,73% anno vs 3,49% anno; Apixaban vs warfarin 2,7% anno vs. 3,7%; Edoxaban 60 mg e 30 mg vs warfarin 3,62% anno - 2% anno - 4,71% anno). Questi dati suggeriscono che i DOACs offrono vantaggi promettenti in termini di sicurezza se usati in combinazione con la terapia antiaggregante, ma ciò deve essere confermato in studi futuri [34,35].

### *Pazienti con cirrosi epatica*

Esistono due maggiori errori concettuali riguardanti la cirrosi epatica e l'anticoagulazione: il primo è che la cirrosi controindica l'anticoagulazione a causa del già aumentato rischio di sanguinamento, il secondo è che i pazienti cirrotici con INR elevato non richiedono anticoagulazione in quanto già auto-anticoagulati [36].

Purtroppo, la maggior parte dei trials clinici con DOACs hanno escluso i pazienti con cirrosi epatica, definendo warfarin o EBPM come standard-of-care per la trombosi portale del cirrotico [37].

Sebbene quattro dei 5 DOACs approvati per uso umano da FDA hanno lo stesso target (Fattore Xa), il metabolismo e la farmacocinetica differisce notevolmente.

Rivaroxaban è metabolizzato sia a livello epatico che renale con i 2/3 del metabolismo epatico attraverso i citocromi. Rispetto ai controlli sani, nei cirrotici classe A di Child una dose singola di rivaroxaban non ha dimostrato differenze, mentre nei Child B è stata registrata una inibizione più prolungata del fattore Xa [38]. Apixaban è soggetto a metabolismo epatico attraverso più citocromi e ad escrezione renale ed intestinale. Una singola dose di 5 mg non comporta differenze tra controlli e cirrotici di classe A e B di Child [39]. Edoxaban è metabolizzato dal CYP3A4 ed è poi escreto a livello renale ed ha

dimostrato una significativa differenza di farmacocinetica sia nei cirrotici di classe A che B [40]. Dabigatran è scarsamente soggetto a metabolismo epatico ed è escreto a livello renale in forma attiva [39].

I pazienti con cirrosi epatica sono a rischio aumentato di sanguinamenti rispetto alla popolazione generale e spesso hanno piastrinopenia come conseguenza della malattia di fondo. Nessuno dei DOACs fa riferimento ai livelli soglia di piastrine circolanti né di attenzione nelle informazioni sulla prescrivibilità, sebbene questi pazienti siano esclusi dai trials clinici. Come conseguenza dell'elevata variabilità nel metabolismo epatico, alcuni DOACs sono meno sicuri di altri in soggetti con cirrosi epatica.

*Riassumendo...*

Cirrosi epatica Child A: non ci sono evidenze a favore di un DOAC rispetto agli altri.

Cirrosi epatica Child B: rivaroxaban non è la prima scelta in quanto ha un ridotto metabolismo e quindi un possibile accumulo, ed ha dimostrato più alto rischio di epatotossicità. In base alle proprietà farmacocinetiche, apixaban risulta essere il farmaco di prima scelta.

Cirrosi epatica Child C: non ci sono studi.

*Interazioni con farmaci ed alimenti*

Benché i DOACs abbiano un numero inferiore di interazioni farmacologiche rispetto agli AVK, queste non devono essere dimenticate né sottovalutate per evitare che si verifichi un incremento del rischio di sanguinamento o di eventi tromboembolici. Le principali interazioni farmacocinetiche sono da correlare sia a meccanismi di induzione/inibizione del CYP3A4 epatico sia alla competizione sulla glicoproteina P (GP-P) responsabile del trasporto ed assorbimento a livello intestinale [42].

Molti farmaci antiaritmici usati nella FA sono inibitori sia del sistema glicoproteico-P (diltiazem, verapamil, amiodarone, dronedarone, chinidina) che del CYP3A4 (verapamil, dronedarone, diltiazem) con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche dei DOACs tra il 12 e il 185%.

- Amiodarone: provoca solo un lieve incremento delle concentrazioni plasmatiche (specie per dabigatran ed edoxaban) ed in genere non è necessario modificare la posologia.
- Verapamil: è consigliato ridurre il dosaggio del dabigatran a 110 mg.
- Dronedarone: sono sconsigliati rivaroxaban e dabigatran, l'edoxaban deve essere somministrato al dosaggio inferiore (30 mg).
- Diltiazem: non ha interazioni rilevanti, in alcuni casi si nota un incremento dei livelli plasmatici di edoxaban ed apixaban del 40% [15, 42-46].

Al contrario, forti induttori di GP-P e/o CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, levetiracetam, acido valproico, desametasone) comportano una notevole riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei DOACs [47,48].

Per la forte inibizione sul CYP3A4 particolare cautela va posta nell'uso di alcuni antibiotici (eritromicina, claritromicina), di antimicotici (ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo) e di inibitori delle proteasi dell'HIV (ritonavir) [45,46,49].

L'uso concomitante di PPI e H2-bloccanti determina una modica riduzione di biodisponibilità del dabigatran senza effetti sull'efficacia clinica, mentre non esiste alcuna interazione per queste classi di farmaci con i restanti DOACs. Relativamente alle modalità di assunzione il rivaroxaban deve essere assunto con il cibo mentre le capsule di dabigatran non devono essere aperte per consentire in entrambi i casi un incremento di biodisponibilità del farmaco [50,52].

In ultimo, non dimenticare di indagare l'eventuale utilizzo di prodotti fitoterapici come l'erba di San Giovanni, potente induttore del CYP3A4 [52].

Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle tabelle sull'argomento delle linee guida EH-RA 2018 [53].

*Riassumendo...*

Si propone di seguire la tabella riepilogativa delle interazioni farmacologiche dei DOACs riportata nella figura 4.

*Sospensione dell'assunzione per interventi chirurgici*

Si rimanda all'allegato 3 della Nota 97.

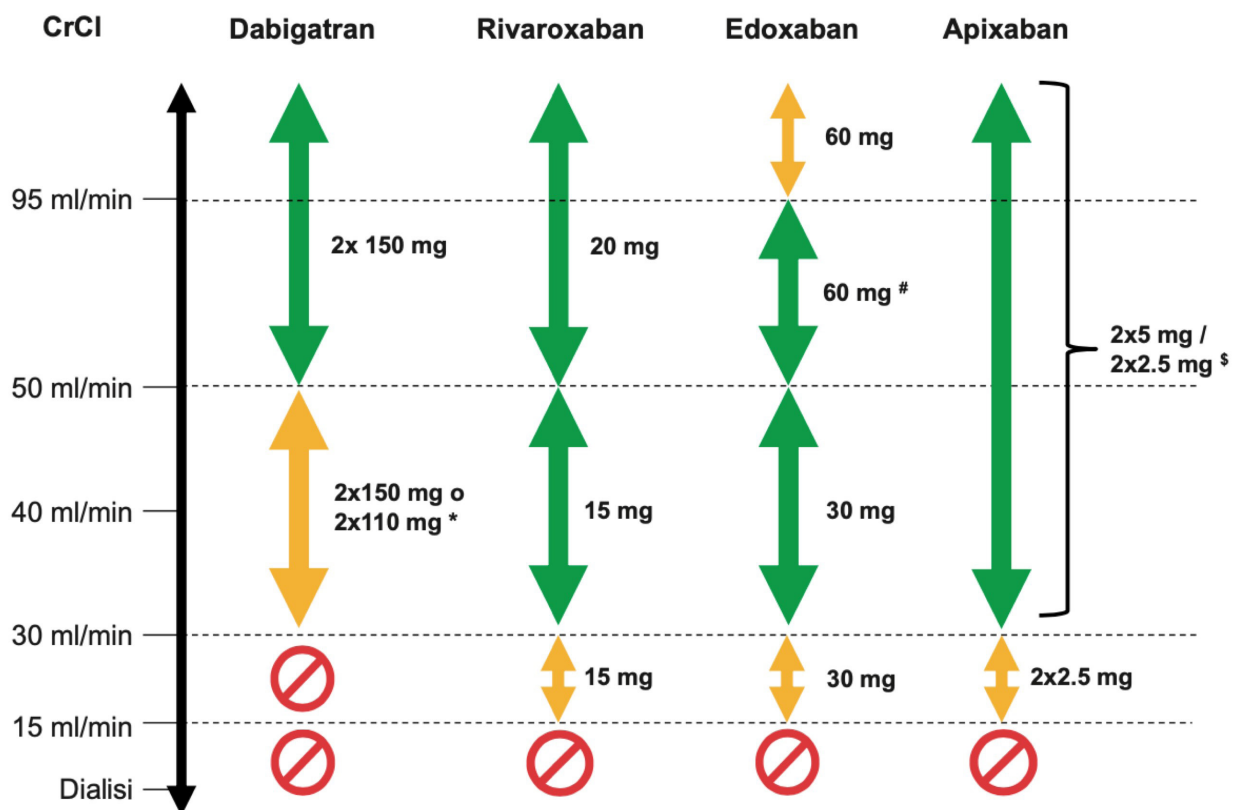
*Switch da AVK e viceversa*

Si rimanda all'allegato 2 della Nota 97.

*Errori posologici, sovradosaggio*

Si rimanda all'allegato 2 della Nota 97.

**FIGURA 3. USO DEI DOACS IN BASE ALLA FUNZIONE RENALE**  
TRATTO DA: EUROPEAN HEART JOURNAL (2018) 00, 1-64 DOI:10.1093/  
EURHEARTJ/EHY136



\*2 x 110mg in pazienti ad alto rischio di sanguinamento. #Altri criteri per riduzione del dosaggio (peso < 60kg, terapia concomitante con inibitori della GP-P). §2 x 2.5mg in caso di almeno 2 su 3 delle seguenti condizioni: età >80 anni, peso <60 kg, creatininemia > 1.5 mg/dL (133 µmol/L). Le frecce arancioni indicano uso con cautela (dabigatran nell'insufficienza renale moderata, gli altri nell'insufficienza renale severa, edoxaban nelle condizioni di elevata escrezione renale)

## FIGURA 4. INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEI DOACs

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
<b>CONTROINDICATI / DA EVITARE</b>	Ciclosporina, Dronedarone, Rifampicina, Doxorubicina, Vinblastina, Erba di San Giovanni, Sunitinib, Desametasone, Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoina, Ac. Valproico	Dronedarone, Rifampicina, Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbital, Erba di San Giovanni, Vinblastina, Doxorubicina, Sunitinib, Desametasone, Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoina, Ac. Valproico	Rifampicina, Vinblastina, Doxorubicina, Desametasone, Levetiracetam, Ac. Valproico, Erba di San Giovanni	Erba di San Giovanni, Vinblastina, Doxorubicina, Desametasone, Levetiracetam, Ac. Valproico
<b>NON RACCOMANDATI</b>	Tacrolimus, Inibitori delle proteasi dell'HIV, Ciclosporina, Itraconazolo, Voriconazolo, Ketoconazolo, Imatinib	Itraconazolo, Voriconazolo, Ketoconazolo, Inibitori delle proteasi dell'HIV, Imatinib	Itraconazolo, Voriconazolo, Ketoconazolo, Inibitori delle proteasi dell'HIV, Imatinib, Tacrolimus	Inibitori delle proteasi dell'HIV, Imatinib
<b>CAUTELE</b> (aggiustamento dose / NOAC alternativo)	Amiodarone, Chinidina, Verapamil, Claritromicina, Eritromicina, Tamoxifene, Ticagrelor	Eritromicina, Claritromicina, Tacrolimus, Prednisone, Topiramato, Fluconazolo, Tamoxifene, Bicalutamide, Ciclosporina	Carbamazepina, Fenobarbital, Topiramato, Fenitoina, Dronedarone, Claritromicina, Eritromicina, Naprossene, Bicalutamide, Tamoxifene, Ciclosporina, Prednisone	Amiodarone, Chinidina, Dronedarone, Claritromicina, Eritromicina, Itraconazolo, Voriconazolo, Ketoconazolo, Ciclosporina, Tacrolimus, Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoina
	L'utilizzo concomitante di FANS, Agenti antiplastrinici (es. Clopidogrel), SSRI (es. Citalopram, Paroxetina) e SNRI (es. Venlafaxina) potrebbe, inoltre, aumentare il rischio di sanguinamento			

**FANS:** Farmaci anti infiammatori non steroidei; **SSRI:** inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; **SNRI:** inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina-norepinefrina

## Bibliografia

1. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36: 297-306.
2. Kooiman J, van de Peppel WR, van der Meer FJ et al. Incidence of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation and its relevance for prescribing new oral anti-thrombotic drugs. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1652-3.
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et. 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;17:1467-1507
4. Legrand M, Mateo J, Aribaud A et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1285-6.
5. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-94.
6. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821-30.
7. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, et al Short-Term Safety and Plasma Concentrations of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment. *Circ J.* 2015;79(7):1486-1495. doi:10.1253/circj.CJ-14-0942
8. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
9. Senoo K, Lane D, Lip GYH. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: anticoagulants in atrial fibrillation. *Curr Probl Cardiol* 2014; 39: 319-44.
10. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:1864 -1872.
11. Verdecchia P, Angeli F, Lip GY et al. Edoxaban in the evolving scenario of non vitamin K antagonist oral anticoagulants imputed placebo analysis and multiple treatment comparisons. *PLoS One* 2014; 9: e100478.
12. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in at
13. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Et al- Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:1873-1880.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.

16. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
17. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
18. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–75.
19. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298–3304.
20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
22. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
23. Nielsen PB, Chao TF. The risks of risk scores for stroke risk assessment in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015;113:1170–1173.
24. Olesen JB, Torp-Pedersen C. Stroke risk in atrial fibrillation: do we anticoagulate CHADS2 or CHA2DS2-VASc.  $\geq 1$ , or higher? *Thromb Haemost* 2015;113: 1165–1169.
25. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385–1394.
26. Huang D, Anguo L, Yue WS, et al. Refinement of ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2 DS2-VASc score of 1. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1442–1447.
27. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. Net clinical benefit for oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in nonvalvular atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:488–490.
28. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:635–642.
29. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, et al. Oral anticoagulation and the risk of stroke or death in patients with atrial fibrillation and one additional stroke risk factor: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2015; doi: 10.1378/chest.15-1622.
30. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1749–1758.
31. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, et al. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:14–21.
32. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015;114:1277–1289

33. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-640.
34. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of non inferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
35. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-3179.
36. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(02): 147-156.
37. Weinberg EM, Palecki J, Reddy KR. Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Cirrhosis and Cirrhosis-Associated Portal Vein Thrombosis *Semin Liver Dis.* 2019 May;39(2):195-208. doi: 10.1055/s-0039-1679934
38. Kubitzka D, Roth A, Becka M et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76(01):89-98
39. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(04):243-254
40. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2011;71(12):1503-1526
41. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:372-380.
42. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, 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;17:1467- 1507
43. Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Lip European Heart Journal* 2017; 38:852-859.
44. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011;9:2168-2175.
45. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:838-846.
46. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;107:925-936.



47. Stollberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2016;126:98-101.
48. Stollberger C, Finsterer J. Prolonged anticoagulant activity of rivaroxaban in a polymorbid elderly female with non-convulsive epileptic state. *Heart Lung* 2014;43:262-263.
49. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-466.
50. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-399
51. Mendell J, Tachibana M, Shi M, et al. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;51:687-694
52. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000;355:548-549.
53. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. 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; 00: 1-64

## LA NOTA 97 AIFA

*Damiano Parretti*

### **Introduzione**

Dallo scorso 17 giugno è stata inserita da AIFA la nota 97 che modifica le procedure e la normativa relative alla rimborsabilità dei farmaci anticoagulanti orali per i pazienti affetti da **FANV**. Non è più necessario il piano terapeutico specialistico, all'inizio per un periodo di 120 giorni, che viene sostituito dall'inserimento in ricetta della nota e dalla compilazione di una scheda all'atto dell'impostazione della terapia. La scheda può avere una validità fino a 180 giorni al termine dei quali deve seguire una scheda di follow up, che deve essere compilata anche alla scadenza dei piani terapeutici ancora in essere. La nota 97 riguarda non solo la classe dei DOACs, cioè dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, ma ingloba anche gli AVK warfarin e acecumarolo.

Uno degli aspetti più rilevanti è che con l'istituzione della nota si dà la possibilità di prescrivere autonomamente questi farmaci, oltre che agli specialisti del SSN, anche ai MMG, che recuperano il loro ruolo di presa in carico globale dei soggetti con FA. Viene così a cadere l'anomalia per la quale i MMG dovessero avere, da una parte, la competenza per la gestione longitudinale di questi pazienti (quasi sempre comorbidi e in politerapia) di fronte a modificazioni cliniche, patologie intercorrenti, necessità di manovre invasive o chirurgia, effetti collaterali o interferenze farmacologiche, ma al tempo stesso non potessero avere la stessa competenza per impostare tale terapia in modo appropriato.

La SIMG da sempre ha espresso una posizione contraria ai piani terapeutici per i farmaci di utilizzo territoriale e accoglie quindi con favore questa delibera AIFA.

La Scuola di Alta Formazione della SIMG, anche in considerazione di queste modifiche normative, ha predisposto un piano formativo strutturato per i MMG, nell'ottica di migliorare la competenza e l'appropriatezza gestionale e terapeutica.

In ultimo occorre fare una considerazione che coinvolge aspetti di organizzazione del sistema e di semplificazione dei percorsi del paziente. La possibilità di estendere alla medicina generale la prima prescrizione e il follow-up di questi pazienti, da una parte scarica di lavoro, prevalentemente compilativo, gli ambulatori specialistici che così possono recuperare spazi e tempi con maggiori possibilità di espletare attività pertinenti al loro ruolo

e abbattere le liste di attesa, dall'altra semplifica i percorsi dei pazienti e dei loro familiari, che possono ottenere dal proprio medico curante in modo semplificato l'accesso alla rimborsabilità di queste terapie. In tempo di COVID, questa semplificazione assume un valore aggiunto, perché può evitare accessi di molti pazienti a centri ospedalieri, che comportano maggiori rischi di esposizione e di trasmissione del contagio.

### **Cosa cambia**

L'accesso alla rimborsabilità in nota 97 si riferisce non ad una classe di farmaci (Piano terapeutico per DOACs) ma ad una condizione clinica comprendendo tutti i farmaci utilizzabili secondo le indicazioni (AVK e DOACs per FANV).

### **Attuale normativa per prescrizione di anticoagulanti orali**

- 1** AVK: in nota 97 per FANV, in prescrizione senza nota per fibrillazione atriale valvolare (FAV) o tromboembolismo venoso (TEV)
- 2** DOACs: in nota 97 per FANV, con piano terapeutico specialistico per TEV

#### *La nota 97*

*"La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla FANV e al rispetto del percorso decisionale illustrato ai punti A, B, C, D.*

*La prescrizione dovrà essere accompagnata dalla compilazione della scheda di valutazione prescrizione e follow-up di cui all'allegato 1 da parte dello specialista o del Medico di Medicina Generale. Una copia della scheda dovrà essere conservata dal prescrittore e una consegnata al paziente, in previsione del successivo aggiornamento periodico in occasione del follow-up".*

#### *Il percorso decisionale*

**Punto A.** Visto che la nota è applicabile solo nella FANV, si specifica che per ottenere la rimborsabilità occorre avere un referto ECG che evidenzi con certezza la presenza di una FA, al tempo stesso occorre una attenta valutazione clinica che permetta di escludere che si tratti di fibrillazione atriale valvolare (FAV).

**Punto B.** Si ribadisce che la decisione di trattamento è legata ad una valutazione di rischio/beneficio, riconducibile all'analisi del rischio tromboembolico da una parte e del rischio emorragico dall'altra. Per il calcolo del rischio tromboembolico si deve far riferimento allo score CHA2DS2-VASc, come nella precedente normativa che prevedeva la

compilazione dei piani terapeutici, e che riportiamo nella figura 5.

Non viene invece riproposto lo score HAS-BLED per il calcolo del rischio emorragico che, per la redazione del piano terapeutico, poneva un blocco alla rimborsabilità per valori  $< 4$ . Si deve far riferimento invece alla tabella sotto riportata nella figura 6 che permette di identificare i fattori di rischio emorragico, suddivisi in modificabili, potenzialmente modificabili, non modificabili, e fattori di rischio legati a biomarkers. Questo aspetto determina la novità che la determinazione di rischio emorragico si sposta da un criterio quantitativo calcolabile con uno score, ad un criterio qualitativo derivante dalla osservazione clinica del medico.

**Punto C.** Definisce l'appropriatezza prescrittiva per la terapia anticoagulante orale in base ai livelli di rischio tromboembolico, e pone le condizioni cliniche necessarie per accedere alla rimborsabilità AIFA, attraverso l'utilizzo dello score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Viene riportato che *"la terapia anticoagulante dovrà essere iniziata in tutti i pazienti con punteggio di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  nell'uomo e  $\geq 3$  nella donna"*. In realtà il sesso femminile di per sé comporta un punto di score, per cui al di là della variabile sesso, la proiezione di rischio e quindi la rimborsabilità viene a sovrapporsi.

**Le linee guida europee per la fibrillazione atriale pongono l'indicazione per la profilassi anticoagulante orale per valori di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  nell'uomo e  $\geq 2$  nella donna. Questi punteggi di score non sono però considerati rimborsabili per la nota 97 AIFA.**

**Punto D.** Ribadisce che per la profilassi antitromboembolica dell'ictus e del tromboembolismo sistemico esistono solo 2 classi di farmaci di comprovata efficacia: gli AVK (warfarin e acecumarolo), e i DOACs. In questo paragrafo vengono poi inseriti criteri di preferibilità dell'una o altra classe di farmaci. Il senso della espressione "preferibili" trasmette la non obbligatorietà nell'utilizzare AVK o DOACs, ma viene posto come "motivato consiglio" legato a evidenze e norme di buona pratica clinica. Viene quindi indicata la "preferibilità" all'utilizzo dei DOACs nelle seguenti condizioni:

- 1)** pazienti già in trattamento con AVK con scarsa qualità di controllo, espressa con tempo trascorso in range (TTR) di INR  $< 70\%$  o, in mancanza del dato sul TTR, con una percentuale di controlli in range di INR  $< 60\%$  negli ultimi sei mesi;
- 2)** pazienti con pregressa emorragia intracranica o che presentino condizioni di alto rischio per tale evento.

Viene invece indicata la “preferibilità” all’utilizzo degli AVK nelle seguenti condizioni:

- 1) pazienti affetti da insufficienza renale con VFG <15;
- 2) pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i DOACs.

Per il primo punto si deve sottolineare che più che un criterio di scelta preferenziale, l’utilizzo di AVK nei pazienti con VFG < 15 è sempre dovuto, tanto che i DOACs in queste situazioni sono controindicati, in quanto un filtrato glomerulare ridotto a questi livelli comporta l’accumulo di questi farmaci con conseguente aumentato rischio di complicazioni emorragiche.

Per il secondo punto, ricordiamo che per i DOACs le interazioni farmacologiche sono determinate dalla competizione con GP-P, e con il citocromo CYP3A4. Queste interazioni, che coinvolgono anche farmaci cardiovascolari, possono determinare sia un potenziamento che una attenuazione dell’effetto anticoagulante. Per tali motivi è opportuno conoscere i farmaci che possono dare interazione e valutare la loro possibile rimozione dalla terapia del paziente, la somministrazione contemporanea con cautela, o la necessità di non utilizzo dei DOACs e scelta conseguente di AVK. Sono disponibili online diverse tabelle riassuntive che riportano le interazioni farmacologiche dei DOAC; per comodità di consultazione ne riportiamo una, prodotta dall’AIAC, raggiungibile con il seguente link:

<https://aiac.it/associazioni-di-farmaci-con-i-nuovi-anticoagulanti-orali/>

**Allegato 1.** Contiene i modelli della scheda di valutazione e di prescrizione e della scheda di follow up dei pazienti ai quali viene prescritto un farmaco in nota 97 per FANV. A parte eventuali indicazioni regionali integrative, ogni scheda deve essere compilata in due copie, una da conservare a cura del medico prescrittore ed una da consegnare al paziente che la potrà esibire per controlli specialistici.

Il testo della scheda di valutazione e della scheda di follow-up può essere scaricato dal sito dell’AIFA all’indirizzo:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/2-Allegato-1\\_alla\\_Nota-97\\_17.06.2020.pdf/](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/2-Allegato-1_alla_Nota-97_17.06.2020.pdf/)

La **scheda di valutazione e di prescrizione** riporta le generalità, il ruolo e i riferimenti del medico prescrittore, conferma l'avvenuta diagnosi clinica, a cominciare dalla valutazione ECG (che deve essere conservato in cartella), il punteggio CHA2DS2-VASc per il rischio tromboembolico e l'inserimento dei diversi fattori di rischio emorragico, ai fini della valutazione del rapporto rischio beneficio del trattamento. Inoltre devono essere inseriti i valori di creatininemia e di FVG, indispensabili per la decisione di trattamento, e il valore di emoglobina che dovranno essere monitorati in follow up.

A seguire viene indicata la scelta del farmaco, un AVK o un DOACs. Se AVK, deve essere inserito anche il target di INR. Se DOACs, deve essere inserito il farmaco scelto e il dosaggio assegnato, riportando le motivazioni se è stato scelto il dosaggio inferiore per ogni farmaco (es. elevato rischio emorragico, funzione renale ridotta).

In ultimo, il periodo assegnato per il successivo follow up, che potrà essere fino a 6 mesi, ma che dovrà variare di caso in caso, in base a età, rischio emorragico, stabilità clinica, funzione renale, compliance e aderenza terapeutica, ed altri eventuali fattori.

Nella scheda di follow up devono essere riportati alcuni dati:

- 1) Se l'assunzione del farmaco è stata regolare, e in caso negativo motivarne la ragione.
- 2) Se sono comparse manifestazioni emorragiche, ed eventualmente quali.
- 3) Se ci sono stati ricoveri ospedalieri, ed eventualmente per quale motivo.
- 4) Se sono state modificate altre terapie in corso, ed eventualmente quali.

Questa sezione della scheda dovrebbe essere a cura del paziente, ma è preferibile che sia il medico a compilarla insieme al paziente, per poter verificare l'attendibilità delle informazioni.

Si richiede poi al medico compilatore di segnalare eventuali eventi avversi da farmaci (ADR); in caso affermativo il medico dovrebbe anche aver segnalato la ADR al servizio di farmacovigilanza. Inoltre il medico deve inserire al follow up i valori di creatininemia e VFG. Non viene specificato che questi dati di laboratorio devono riferirsi ai pazienti in terapia con DOACs, ma è sottinteso. Per i pazienti in terapia con AVK, manca invece una sezione in cui inserire il TTR in riferimento ai valori di INR, dato molto importante per valutare la sicurezza di questa terapia, e l'indicazione al passaggio a DOACs nel caso di un valore < 70%. In ultimo, si chiede se la terapia viene confermata, modificata o sospesa, e dopo quanto tempo deve essere effettuato il follow up successivo.

L'allegato 2 e l'allegato 3 costituiscono rispettivamente una guida alla prescrizione e una serie di raccomandazioni pratiche per la gestione del

paziente in terapia anticoagulante orale che debba sottoporsi a manovre invasive o chirurgia. Rimandiamo per questi aspetti alla loro lettura nel testo della nota.

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/3-Allegato-2\\_alla\\_Nota-97\\_17.06.2020.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/3-Allegato-2_alla_Nota-97_17.06.2020.pdf)

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/4-Allegato-3\\_alla\\_Nota-97\\_17.06.2020.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/4-Allegato-3_alla_Nota-97_17.06.2020.pdf)

In aggiunta, rimandiamo alle integrazioni presenti su questo documento al capitolo "TABELLE DI SINTESI".

**FIGURA 5. IL PUNTEGGIO CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: ALGORITMO DI CALCOLO E STIMA DEL RISCHIO DI EVENTI CARDIO-EMBOLICI.**

Calcolo del punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc		Rischio cardio-embolico per punteggio totale CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	
<b>Scompenso cardiaco congestizio</b> Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	<b>+1</b>	<b>Punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc totale</b>	<b>Eventi cardioembolici per 100 paz./anno (IC)</b>
<b>Iperensione arteriosa</b> PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	<b>+1</b>	0	0.78 (0.58-1.04)
<b>Età ≥75 anni</b>	<b>+2</b>	1	2.01 (1.70-2.36)
<b>Età 65-74 anni</b>	<b>+1</b>	2	3.71 (3.36-4.09)
<b>Diabete mellito</b> Glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici	<b>+1</b>	3	5.92 (5.53-6.34)
<b>Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso</b>	<b>+2</b>	4	9.27 (8.71-9.86)
<b>Vasculopatia</b> Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica	<b>+1</b>	5	15.26 (14.35-16.24)
<b>Sesso femminile</b>	<b>+1</b>	6	19.74 (18.21-21.41)
<b>Nessuno dei precedenti</b>	<b>0</b>	7	21,50 (18,75-24.64)
		8	22,38 (16,29-30.76)
		9	23.64 (10.62-52.61)

**Punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc ≤ 4:** Basso/moderato rischio trombo embolico (TE); **>4:** Alto rischio TE

**FIGURA 6. FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO.**

modificabili	potenzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
ipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR<60% o INR instabile per paz. in AVK	insuff. renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	Growth differentiation factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insuff. epatica	pregresso stroke	fattori genetici	Ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)
alcolismo	Piastrinopenia Piastrinopatia <sup>oo</sup>	dialisi/trapianto renale		

<sup>oo</sup>Difetto di funzionalità piastrinica



# LA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE DEL MEDICO NELLA DIAGNOSI E NELLA PRESCRIZIONE. RESPONSABILITÀ E NOTA 97

*Luigi Spicola, Luigi Galvano*

## **Responsabilità professionale.**

La responsabilità professionale può essere dolosa o colposa, commissiva od omissiva, può configurare reati comuni, come nel caso di lesione personale e di omicidio, oppure costituisce reati esclusivi e propri della professione, come la falsità ideologica o l'omissione di referto.

La responsabilità dolosa è rappresentata da trasgressioni volontarie e coscienti, tali da presupporre il dolo, collegate con l'esercizio della professione sanitaria: omissione di referto o di rapporto (art. 365 c.p.), interruzione illecita della gravidanza (art. 18 e 19, legge 22 maggio 1978, n. 194), rivelazione del segreto professionale (art. 622 c.p.) o d'ufficio (art. 326 c.p.), falsità in atti (art. 476-493 c.p.), comparaggio (art. 170 T.U.L.S.), commercio di campioni medicinali (art. 173 T.U.L.S.), prescrizione illecita di sostanze stupefacenti (art. 43 legge 22 dicembre 1975, n. 685), omissione di denuncia obbligatoria, uso illegittimo del cadavere (art. 413 c.p.) ed infine i reati di sequestro di persona, violenza privata, ispezione corporale arbitraria e incapacità mentale procurata mediante violenza che possono configurarsi anche in seguito a trattamenti medico-chirurgo-anestesiologici senza il consenso del paziente.

La responsabilità colposa è la forma più tipica e frequente di responsabilità professionale, si realizza, ai sensi dell'art. 43 del c.p., quando un medico, per negligenza, imprudenza o imperizia (colpa generica) ovvero per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline (colpa specifica), cagiona, senza volerlo, la morte o una lesione personale del paziente. Nell'ipotesi di colpa specifica, la violazione di norme imposte per legge comporta la presunzione di colpa nei riguardi dei danni conseguenti, senza possibilità da parte dell'incolpato di fornire la prova del contrario (errore inescusabile).

La colpa generica, e quindi la negligenza, l'imprudenza e l'imperizia, deve essere individuata in base ad alcuni parametri:

- A)** Criterio della regola tecnica: si deve analizzare la prestazione professionale stabilendo se e di quanto si è discostata senza motivo logico dalle direttive teoriche e pratiche, scientificamente collaudate (iter diagnostico, somministrazione di farmaci, tecnica chirurgica, ecc.).

- B)** Criterio della preparazione media: l'errore del singolo viene giudicato sul metro della preparazione media dei medici: perciò si considera imperito non il medico ignorante in astratto, ma colui che non sa quello che un comune medico dovrebbe sapere; non è negligente chi omette senza conseguenze alcune norme tecniche, ma lo è chi trascura quelle regole che tutti gli altri osservano nella stessa circostanza; non è imprudente chi usa metodi anche rischiosi, ma con le dovute cautele, mentre è tale chi li usa male o senza reale necessità. Il progresso delle scienze mediche, accrescendo il livello tecnico culturale di base, tende ad elevare la preparazione media del medico e pertanto rende più severa la valutazione medico-legale e giuridica dell'errore professionale.
- C)** Criterio delle circostanze soggettive e oggettive. Le condizioni soggettive riguardano la posizione professionale del medico, il suo grado di intelligenza e di preparazione e lo stato psichico al momento del fatto. Non si può pretendere da un neolaureato o da un medico generico quello che può fare in campo diagnostico un grande clinico o in campo terapeutico un provetto chirurgo. La responsabilità da imperizia grava più sul medico specialista che sul generico, quando l'errore verta su di un campo specifico; la responsabilità da imprudenza può gravare più sul medico generico se si è avventurato in tecniche complicate e rischiose di cui non possedeva la necessaria competenza; la responsabilità da negligenza grava parimenti su ogni medico.

Le condizioni oggettive riguardano le diversità fra un caso clinico e l'altro, le circostanze di tempo e di luogo e le modalità proprie dell'intervento professionale. È più facile sbagliare un caso clinico particolarmente raro o anomalo, in condizioni di estrema urgenza, in centri scarsamente attrezzati, con collaboratori non all'altezza.

La colpa può essere:

- A)** grave, quando non viene usata la diligenza, prudenza e perizia propria di tutti i medici, tale da essere inescusabile;
- B)** lieve, quando non viene usata la diligenza, prudenza e perizia propria di ogni medico di media capacità;
- C)** lievissima, quando non viene usata la diligenza, prudenza e perizia propria dei medici superlativamente dotate di oculatezza e prudenza.

## Nota 97

Le note AIFA sono uno strumento normativo volto a definire gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali. Sono vincolanti per tutti i medici autorizzati all'uso del ricettario SSN. Con particolare riferimento alla nota 97, di recente introduzione, riteniamo opportuno sottolineare alcuni aspetti.

Cosa accade se applichiamo male la nota 97?

L'applicazione non corretta della nota 97, soprattutto nell'indicazione alla terapia e nella scelta dell'anticoagulante orale, e il non corretto follow-up comporta alcune possibili conseguenze.

La **prima** attiene alla responsabilità degli effetti avversi all'uso del farmaco. Nel caso di prescrizione di un anticoagulante non coerente con quanto riportato in nota 97 (ad esempio un DOAC in paziente con filtrato < 15 ml o con FAV) gli effetti avversi potrebbero essere imputati al medico prescrittore ed essere oggetto di una azione risarcitoria da parte del paziente per imperizia. Va infatti ricordato che la legge Gelli-Bianco interviene favorevolmente sulla responsabilità professionale per imperizia (non su negligenza e imprudenza) solo se viene dimostrato il rispetto da parte del medico di una linea guida che nel nostro caso può essere identificata con la nota 97.

La **seconda** attiene al corretto follow-up del paziente, che deve prevedere la periodica verifica del filtrato glomerulare e del tasso di emoglobina nel sangue. Infatti, le variazioni del filtrato (soprattutto in pazienti di età avanzata) e dell'emoglobina (frequenti sono le perdite di sangue dell'apparato digerente) possono giungere a controindicare l'uso dei DOAC. Trascurare questo aspetto, nel momento in cui l'insufficienza renale o l'anemia gravissima provochino conseguenze clinicamente rilevanti, può configurare una situazione di responsabilità professionale per negligenza.

La **terza** attiene alla rimborsabilità del farmaco. Nel caso in cui da parte degli organi preposti al controllo non fosse confermata la correttezza e coerenza della prescrizione, questa sarà contestata e, così come per i farmaci di altre note, il costo del farmaco potrà essere addebitato al medico prescrittore (MMG o Specialista).

È possibile non applicare la nota 97?

L'applicazione della nota 97 e la redazione delle relative schede di valutazione prescrizione e follow-up è vincolante e non opzionale per i medici che desiderano prescrivere i farmaci oggetto della nota a carico del SSN. Non è pertanto consentito non applicarla.

## INFORMATICA E PROFESSIONE: LE OPPORTUNITÀ OFFERTE DA MILLEWIN E MILLEGPG

*Gerardo Medea, Iacopo Cricelli, Carmelo Montalbano*

In un paziente con FANV (negli altri casi valgono infatti le vecchie e precedenti regole prescrittive) una volta decisa la necessità di un trattamento anticoagulante, l'applicazione della nota AIFA 97 nel rispetto dell'appropriatezza prescrittiva e sicurezza richiede una serie di passaggi clinici ed amministrativi che così possiamo riassumere:

- **Il calcolo del rischio trombotico** con lo CHA2DS2-VASc score (sono necessari dati generali: età, sesso e clinici: presenza o meno di scompenso cardiaco, ipertensione, Stroke/TIA, malattie vascolari e DM2) che correla una certa percentuale di rischio assoluto per eventi cardio-embolici. Esso determina anche i cut-off per la rimborsabilità degli anticoagulanti in nota 97 (score  $\geq 2$  nell'uomo e  $\geq 3$  nella donna).
- **La valutazione del rischio emorragico** considerando il peso e la combinazione di una lunga serie di fattori non modificabili, parzialmente modificabili, modificabili e di rischio legati a biomarker.
- La valutazione di alcuni **parametri clinici**, che consentono di optare tra un AVK o un DOAC quali la funzionalità renale (creatinina e relativo VFG calcolato con la formula Cockcroft-Gault) poiché per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG  $< 15$  mL/min) sono da preferire gli AVK.
- La valutazione di alcuni **elementi di contesto generale** nei pazienti già in terapia con AVK quali la scarsa qualità del controllo dell'INR (tempo in range terapeutico  $< 70\%$  o percentuale dei controlli in range  $< 60\%$  negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR.
- La compilazione obbligatoria della **scheda di valutazione, prescrizione e follow-up** in cui bisogna inserire molti dei parametri prima citati (CHA2DS2-VASc score, fattori di rischio emorragico, creatinina, VFG ed emoglobina).
- **L'archiviazione, stampa** (2 copie, per il paziente e lo specialista) e l'eventuale **invio** se richiesto dall'autorità sanitaria locale. Il Medico poi deve disporre in modo evidente della data di scadenza della scheda per provvedere al rinnovo nei tempi opportuni.

È importante poi ricordare anche, e ciò non coinvolge propriamente le regole della Nota 97, che la prescrizione deve seguire regole di sicurezza per quanto riguarda i **dosaggi** (diversi per ciascun DOAC), le **modalità di somministrazione**, le **controindicazioni**, le **interazioni farmacologiche** e, non per ultimi, i **criteri di sospensione** degli anticoagulanti in caso di eventuali procedure chirurgiche.

L'add-on informatico, denominato "MilleDSS" (Decision Support System) – integrato nella cartella clinica Millewin ([www.millewin.it](http://www.millewin.it)) assiste integralmente il MMG in tutti questi delicati passaggi rendendoli molto semplici, rapidi e confortevoli, garantendo un'alta appropriatezza e sicurezza prescrittiva, senza tuttavia mai scavalcare la volontà del medico che sta applicando l'algoritmo.

La procedura, che può essere attivata in qualsiasi momento, ma soprattutto quando si sta prescrivendo un anticoagulante orale, grazie ad un avviso, mette a disposizione:

- Link immediati a una serie di documenti in pdf con tutte le informazioni farmacologiche e cliniche, utili e necessarie per una prescrizione consapevole, sicura ed appropriata (figura 7).
- Il Calcolo semiautomatico del CHA2DS2-VASc score, che verrà registrato nella cartella clinica in accertamenti (figura 8).
- L'immediata correlazione tra punteggio CHA2DS2-VASc score, il rischio tromboembolico assoluto e la rimborsabilità (o meno) con la nota 97 (figure 9 e 10).
- La compilazione automatica della tabella coi fattori di rischio emorragico che il MMG può comunque modificare ed integrare secondo il bisogno (figura 11).
- Le raccomandazioni finali circa la scelta del tipo di anticoagulante in funzione dei parametri clinici automaticamente rilevati (VFG) e di contesto valutati invece dal medico, con gli opportuni Alert in caso di esami di laboratorio obsoleti (figura 12) (nella figura è evidenziato il caso della funzionalità renale).
- La compilazione semiautomatica della scheda di monitoraggio e follow-up con i dati disponibili in cartella o precedentemente calcolati nel percorso di applicazione della nota (CHA2DS2-VASc score, fattori di rischio emorragico, creatinina, VFG, emoglobina).

Infine la scheda così generata è memorizzata nella cartella clinica, stampata e spedita ad un indirizzo e-mail predefinito.

La data di scadenza della stessa è memorizzata nelle scadenze (flash e scadenzario) in modo che il medico possa essere avvertito della necessità di rinnovo nei tempi opportuni.

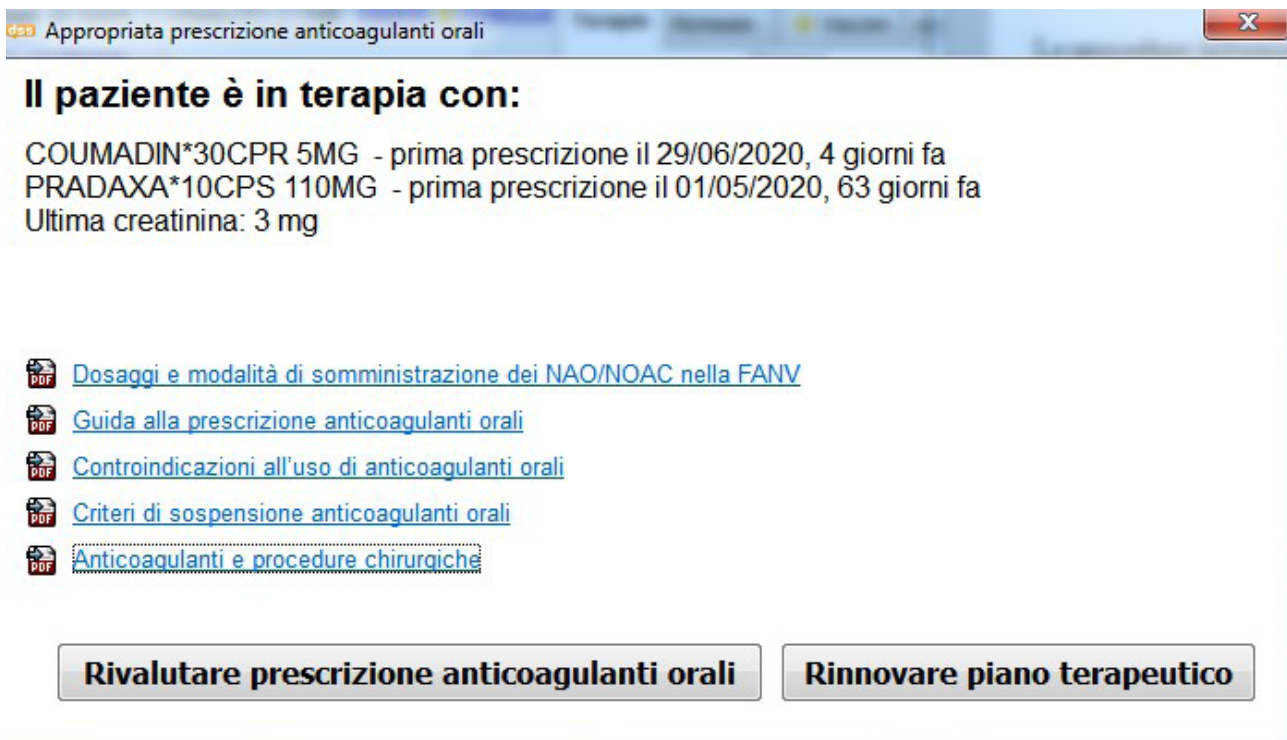
Alcuni ulteriori informazioni disponibili sempre nell'add-on rendono la

prescrizione ancora più agevole e sicura (es: i tempi e i modi di assunzione dei DOACs rispetto ai pasti).

La procedura richiede complessivamente circa 2-3 minuti.

Analogamente nella cartella Millewin sono stati aggiornati i messaggi di avviso circa la necessità di rispettare i criteri di rimborsabilità della nota 97 in caso di prescrizione di anticoagulanti orali nei pazienti con FANV, applicando o meno sulla ricetta la nota stessa in base alle diverse opzioni prescrittive (figura 13). In pratica la nota non viene stampata se la diagnosi è diversa dalla FANV. Nell'applicativo di Governo Clinico per la Medicina Generale denominato "GPG" ([www.millegpg.it](http://www.millegpg.it), [www.medico2000gpg.it](http://www.medico2000gpg.it)) è stata infine creata una sezione apposita con alcuni indicatori collegati alla nota 97. Alcuni indicatori sono puramente descrittivi (prevalenza FA, prescrizione farmaci o compilazione schede di monitoraggio), altri segnalano pazienti con criticità (es.: soggetti per i quali la prescrizione di un DOAC è critica per la clearance della creatinina borderline o per valori dello score CHA2DS2-VASc ).






## FIGURA 7. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE E CLINICHE



Appropriata prescrizione anticoagulanti orali

**Il paziente è in terapia con:**

COUMADIN\*30CPR 5MG - prima prescrizione il 29/06/2020, 4 giorni fa  
PRADAXA\*10CPS 110MG - prima prescrizione il 01/05/2020, 63 giorni fa  
Ultima creatinina: 3 mg


-  [Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nella FANV](#)
-  [Guida alla prescrizione anticoagulanti orali](#)
-  [Controindicazioni all'uso di anticoagulanti orali](#)
-  [Criteri di sospensione anticoagulanti orali](#)
-  [Anticoagulanti e procedure chirurgiche](#)

**Rivalutare prescrizione anticoagulanti orali**      **Rinnovare piano terapeutico**

**FIGURA 8. VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO**

CHA2DS2-VASc Score | Valutazione rischio trombotico ×

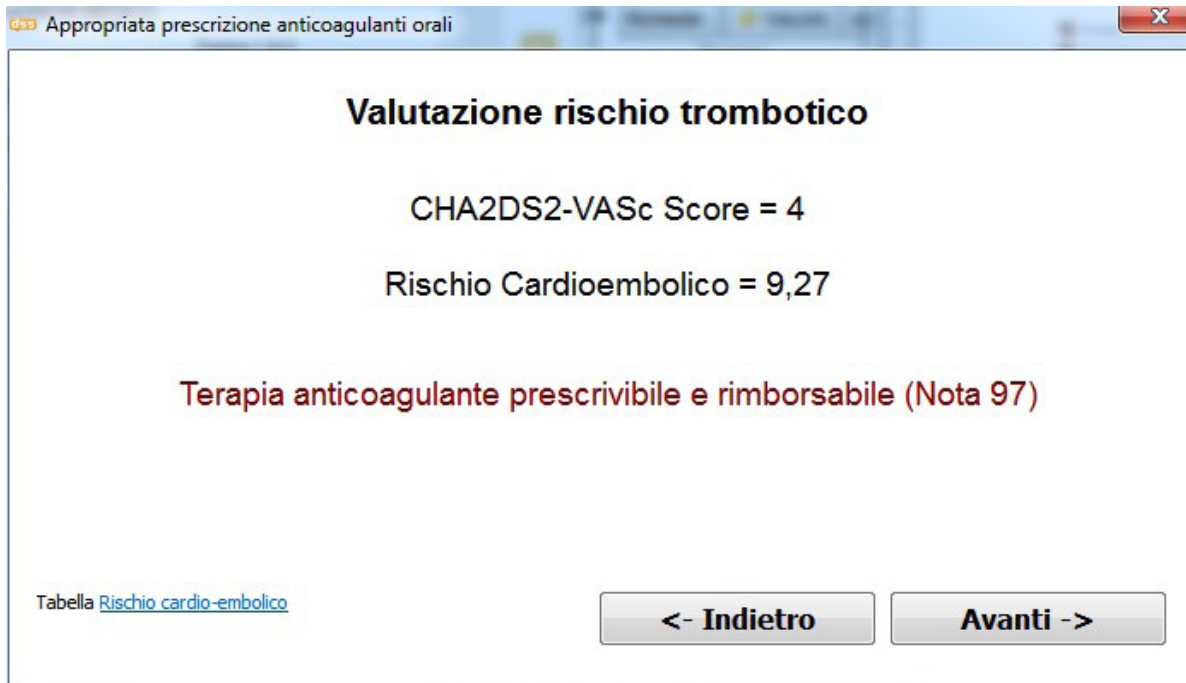
**CHA2DS2-VASc Score per il calcolo del rischio di ictus nei soggetti con fibrillazione atriale**

Caratteristica	(Punti)	
Età in anni: <input type="radio"/> < 65 <input checked="" type="radio"/> 65-74 (+1) <input type="radio"/> ≥75		<p><b>Score: 3</b></p>  <p><b>Terapia secondo i criteri di rimborsabilità AIFA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><span style="color: green;">■</span> <b>0 Maschi / 1 Femmine:</b> nessuna terapia con anticoagulanti orali</li> <li><span style="color: yellow;">■</span> <b>1 Maschi / 2 Femmine:</b> terapia con anticoagulanti orali possibile secondo le linee guida ESC, ma non rimborsabile secondo la nota 97 AIFA</li> <li><span style="color: red;">■</span> <b>≥ 2 Maschi / ≥ 3 Femmine:</b> AVK con INR 2-3 oppure DOACs</li> </ul> <p>La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.</p>
Genere femminile?	<input type="checkbox"/> No	
Scompenso cardiaco?	<input type="checkbox"/> No	
Iperensione?	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Si (+1)</b>	
Stroke / TIA / malattia tromboembolica?	<input type="checkbox"/> No	
Malattie vascolari?	<input type="checkbox"/> No	
Diabete Mellito tipo 2?	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Si (+1)</b>	

Riferimenti: [Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation.](#) Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crjns HJ. Chest. 2010 Feb

Stampa
Salva
Chiudi

**FIGURA 9. VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO E RIMBORSABILITÀ.**



Appropriata prescrizione anticoagulanti orali

### Valutazione rischio trombotico

CHA2DS2-VASc Score = 4

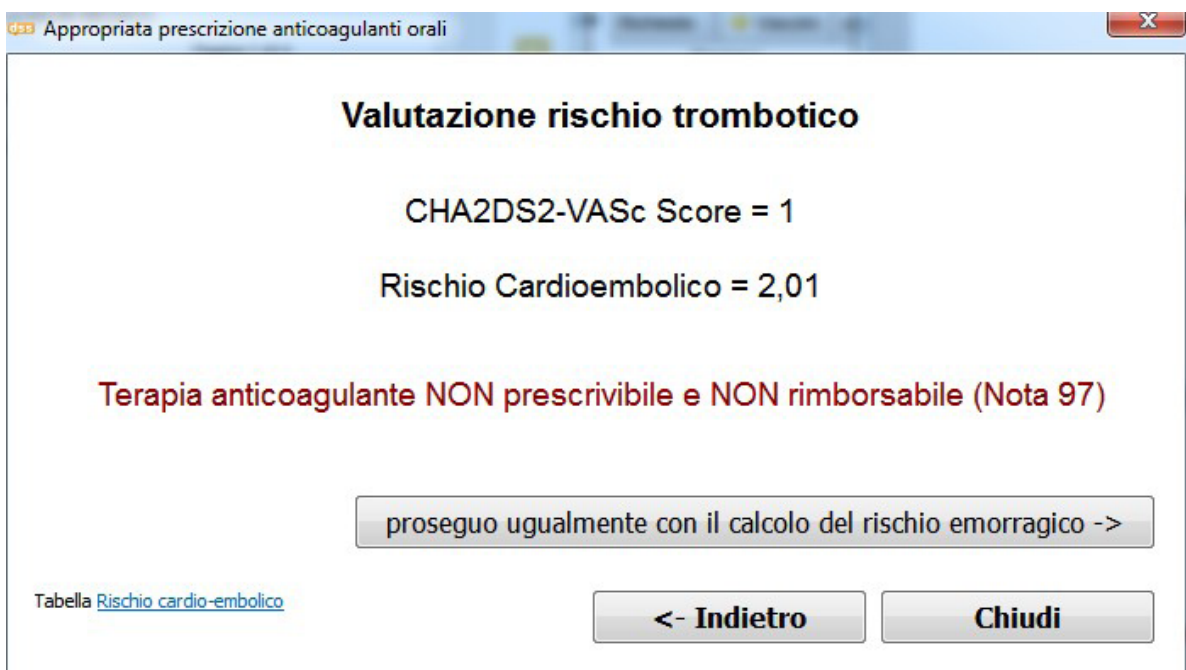
Rischio Cardioembolico = 9,27

**Terapia anticoagulante prescrivibile e rimborsabile (Nota 97)**

Tabella [Rischio cardio-embolico](#)

<- Indietro      Avanti ->

**FIGURA 10. VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO E RIMBORSABILITÀ.**



Appropriata prescrizione anticoagulanti orali

### Valutazione rischio trombotico

CHA2DS2-VASc Score = 1

Rischio Cardioembolico = 2,01

**Terapia anticoagulante NON prescrivibile e NON rimborsabile (Nota 97)**

proseguo ugualmente con il calcolo del rischio emorragico ->

Tabella [Rischio cardio-embolico](#)

<- Indietro      Chiudi



**FIGURA 11. VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO.**

Appropriata prescrizione anticoagulanti orali

### Valutazione del rischio emorragico

**Tab. 3 Fattori di rischio emorragico**

modificabili	potenzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
<input checked="" type="checkbox"/> ipertensione arteriosa non controllata	<input checked="" type="checkbox"/> anemia	<input type="checkbox"/> età > 65 aa	<input type="checkbox"/> cirrosi epatica	<input type="checkbox"/> elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
<input type="checkbox"/> TTR <60% o INR instabile per paz. in AVK	<input checked="" type="checkbox"/> insuff. renale	<input checked="" type="checkbox"/> anamnesi di sanguinamenti maggiori	<input checked="" type="checkbox"/> tumori maligni	<input type="checkbox"/> Growth differentiation factor 15 elevato
<input type="checkbox"/> uso di antiaggreganti o FANS	<input type="checkbox"/> insuff. epatica	<input checked="" type="checkbox"/> pregresso stroke	<input checked="" type="checkbox"/> fattori genetici	<input type="checkbox"/> Ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)
<input type="checkbox"/> alcolismo	<input type="checkbox"/> Piastrinopenia Piastrinopatia <sup>oo</sup>	<input type="checkbox"/> dialisi/trapianto renale		

<sup>oo</sup>Difetto di funzionalità piastrinica


**FIGURA 12. RACCOMANDAZIONI FINALI.**

Valutazione prescrizione anticoagulanti orali

- Utilizzare **AVK**
  - se grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min)
  - nei pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC  
<https://www.intercheckweb.it>    [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)
- Utilizzare **NAO/DOAC**
  - per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR18
  - per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla

**⚠ Attenzione! Funzionalità renale assente o controllata più di 30 giorni fa**

[Guida alla prescrizione anticoagulanti orali](#)     [Controindicazioni all'uso di anticoagulanti orali](#)

 **VFG (formula Cockcroft) = 66 registrato 435 giorni fa.**

### FIGURA 13. APPLICAZIONE DELLA NOTA IN FASE DI PRESCRIZIONE.

**Selezionare la nota SSN scelta.**

Nota SSN N° 97 NOTA 97: A CARICO SSN PER FANV CON DIAGNOSI CLINICA E ECG, VALUTAZIONE RISCHIO TROMBOEMBOLICO E EMORRAGICO, PUNTEGGIO CHA2DS2-VASC, VALUTAZIONE SCELTA TERAPEUTICA/ A CARICO SSN SENZA NOTA 97 PER ALTRE INDICAZIONI TERAPEUTICHE _	<input type="button" value="Annulla"/>
Nota SSN N° . PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE _	
	<input type="button" value="OK"/>

## TABELLE DI SINTESI

Augusto Zaninelli, Erica Zaninelli

### Fibrillazione Atriale Non Valvolare

DIAGNOSI CLINICA E STRUMENTALE

**CHAD-VASC**  $\geq 2$  se Maschio  
 $\geq 3$  se Femmina  $\Rightarrow$  **DOAC** 

- GRAVIDANZA
- IPERSENSIBILITA' DOCUMENTATA
- EMORRAGIA MAGGIORE IN ATTO
- DIATESI EMORRAGICA
- PIASTROPENIA (<30000)
- CLEARANCE CREATININA <30

VALUTARE RISCHIO/BENEFICIO IN CASO DI:

CHIRURGIA MAGGIORE  
TRAUMA RECENTE  
RISCHIO SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE  
EMORRAGIA CEREBROVASCOLARE  
ANEURISMA CEREBRALE  
ANEURISMA DISSECANTE DELL'AORTA  
PERICARDITE O VERSAMENTO PERICARDICO  
ANAMNESI + PER EMORRAGIA INTRACRANICA, INTRAOCULARE, SPINALE O RETROPERITONEALE

Se **CLEARANCE CREATININA** 30-50 preferire APIXABAN da usare a dosaggio ridotto se Creatinina >1,5

In pazienti con **elevato rischio di sanguinamenti gastrointestinali** APIXABAN rimane farmaco di riferimento, seguito da dabigatran 110 mg BID

In caso di **co-trattamento con amiodarone**, APIXABAN parrebbe il DOAC migliore

Per la **migliore compliance** RIVAROXABAN e EDOXABAN sono di prima scelta in quanto sono assunti in monosomministrazione.

## SUGGERIMENTI PER LA GESTIONE DI TEMPORANEE SOSPENSIONI DEI DOACS

Procedure con rischio emorragico basso (Linee Guida ESC-EHRA 2018):

- 1 Nei pazienti con normale funzione renale si deve programmare la procedura almeno 24h dopo l'assunzione del DOAC
- 2 Nei pazienti con funzione renale ridotta la procedura andrebbe programmata tenendo conto della funzione renale e del tipo di DOAC:
  - > pazienti in trattamento con dabigatran
    - se VFG <80 mL/min attendere almeno 36 h dopo l'ultima dose
    - se VFG fra 50 e 30 mL/min attendere almeno 48h dopo l'ultima dose
  - > pazienti in cura con apixaban, rivaroxiban ed edoxaban
    - per VFG fra 30 e 80 mL/min attendere almeno 24h dall'ultima dose
    - per VFG tra 15 e 30 mL/min attendere almeno 36h dall'ultima dose
- 3 Si può riprendere il DOAC non prima di 24h dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o chirurgo.
- 4 Negli interventi a basso rischio emorragico in cui è possibile una buona emostasi locale le linee guida della EHRA 2018 suggeriscono di non interrompere il DOAC ma di sfruttare la fase temporale di minima azione del farmaco che corrisponde al momento che precede la somministrazione successiva.
- 5 La ripresa del NAO in questi casi è consigliata 6-8 h dopo il termine della procedura.

### Procedure con rischio emorragico alto

- 1 nei pazienti con normale funzione renale in trattamento con dabigatran:
  - > se VFG tra 50 e 79 mL/min: attendere almeno 72h dopo l'ultima dose;
  - > se VFG fra 30 e 49 mL/min: attendere almeno 96 h dopo l'ultima dose;
- 1 nei pazienti in trattamento con apixaban, rivaroxiban ed edoxaban:
  - > se VFG tra 15 e 80 mL/min attendere almeno 48h dopo l'ultima dose.
- 1 Si può riprendere il DOAC non prima di 48h dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o chirurgo.

## TABELLA RIASSUNTIVA SULLE PROPRIETÀ FARMACEUTICHE DEI DOACS

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Meccanismo d'azione</b>	Inibitore diretto della trombina	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa
<b>Picco Plasmatico (ore)</b>	1-2	2-4	1-3	1-2
<b>Emivita (ore)</b>	12-17	5-9	8-15	10-14
<b>Eliminazione renale (%)</b>	80-85	35	25-30	35-50
<b>Dose (mg)</b>	150 x 2/die	20 die	5 x 2/die	60 die
<b>Dose ridotta (mg)</b>	110 x 2/die per: età >80 anni, GFR 30-50ml/min, vera-pamil, HAS-BLED >3	15 die per: GFR 15-50 ml/min, HAS-BLED >3	2.5 se presenti due dei seguenti criteri: età > 80 anni, peso < 60 kg, GFR 15-30 ml/min	30 die se: GFR 15-50 ml/min, peso < 60 kg o ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo
<b>Controindicazioni</b>	Epatopatia Child-Pugh B-C, GFR < 30ml/min	Epatopatia Child-Pugh B-C, GFR < 15 ml/min	Epatopatia Child-Pugh B-C, GFR < 15 ml/min	Epatopatia severa, GFR < 15 ml/min

## **ANTICOAGULANTI DIRETTI: LA GESTIONE DELL'ANTIDOTO**

La paura delle complicanze emorragiche è la principale preoccupazione nell'utilizzo dei DOAC. Per gestire un problema emorragico, se i parametri vitali non configurano una situazione di emergenza, bisogna prima considerare la situazione generale del singolo paziente valutando attentamente il suo rapporto tra il rischio tromboembolico e il rischio emorragico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e HAS-BLED score) in modo tale da decidere l'eventuale sospensione della terapia anticoagulante per un certo intervallo di tempo, soprattutto nei pazienti con patologie ad alto rischio quale ad esempio la FA.

I DOAC hanno una breve emivita e la loro sospensione ristabilisce un normale profilo coagulativo in poche ore, pertanto l'utilizzo di antidoti in realtà non è strettamente necessario.

Nei casi più gravi, è possibile seguire i generici protocolli d'intervento per la gestione delle emorragie come:

- A)** Ridurre l'assorbimento intestinale del farmaco somministrando carbone attivo (entro 2-3 ore dall'ultima dose assunta).
- B)** Dializzare il paziente, in particolare nel caso di dabigatran.
- C)** Effettuare emostasi meccanica.
- D)** Somministrare emoderivati (come plasma fresco congelato, piastrine, concentrati del complesso protrombinico a quattro fattori).

Per un intervento più specifico o ancor più rapido sulle complicanze emorragiche dei DOAC, come accennato, è possibile utilizzare gli antidoti. Uno di questi è l'anticorpo monoclonale idarucizumab, antidoto di dabigatran, che antagonizza gli effetti anticoagulanti in pochi minuti.

Questo farmaco è indicato nei pazienti adulti trattati con dabigatran in cui si rende necessaria l'inattivazione rapida dei suoi effetti anticoagulanti come nel caso di interventi chirurgici di emergenza, nelle procedure urgenti e nel sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.

Per quanto riguarda gli antidoti per gli inibitori diretti del FXa, si utilizza andexanet alfa, molecola che mimando il FXa lega il rispettivo farmaco inibitore permettendo al vero FXa di ripristinare la coagulazione e l'emostasi.

## Azioni in caso di sovradosaggio di AVK

<b>INR &gt;5 in assenza di emorragia</b>	ridurre il dosaggio o sospendere la terapia per 1-3 giorni. Inoltre se INR >6 somministrare vitamina K 0,25 mg per os e ricontrollare INR dopo 24 ore. Successivamente regolarsi in base ai valori di INR.
<b>INR &gt;5 ed emorragia scarsamente significativa (p.e. modesta epistassi)</b>	sospendere la terapia, somministrare vitamina K. 0,25 mg per os, ricontrollare INR entro 24 ore e istruire il paziente a recarsi immediatamente in ospedale in caso di peggioramento dell'emorragia.
<b>Emorragia minore con INR in range terapeutico</b>	prima di sospendere la terapia ricercare eventuali lesioni locali.
<b>Situazioni di maggiore rischio rispetto ai tre punti precedenti</b>	inviare il paziente al centro ospedaliero.

Può essere utile ricordare che gli effetti della somministrazione di vitamina K si protraggono per alcuni giorni, soprattutto per dosi relativamente elevate. In caso di emorragia "maggiore" in presenza di INR >3 il paziente è ad alto rischio di successivi episodi emorragici. Deve quindi essere seguito da un centro specialistico dopo attenta valutazione della reale necessità di proseguire la terapia anticoagulante.

In caso di importante emorragia gastroenterica o renale in presenza di INR >3 si deve sospettare e ricercare una concomitante patologia neoplastica. In caso di interventi odontoiatrici che non comportino rischi di significative emorragie (otturazione, ablazione tartaro, estrazioni semplici, ecc.) non è necessario sospendere la terapia anticoagulante.

In caso di interventi chirurgici programmati o di cure odontoiatriche che possano comportare emorragie è sufficiente interrompere la terapia per 24 o 48 ore (a seconda dei risultati dell'ultimo prelievo) per ottenere valori di INR <2.