



A.S.L. BI  
Azienda Sanitaria Locale  
di Biella



A.S.L. VC  
Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI AOU "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

## SOMMARIO

SOMMARIO .....	1
REDAZIONE DEL DOCUMENTO .....	2
REFERENTE DOCUMENTO .....	2
GRUPPO DI LAVORO INTERAZIENDALE .....	2
VERIFICA E VALIDAZIONE .....	2
REVISIONE DEL DOCUMENTO.....	2
DIFFUSIONE DEL DOCUMENTO .....	2
ACRONIMI E ABBREVIAZIONI.....	4
OGGETTO E SCOPO .....	5
OGGETTO.....	5
SCOPO.....	5
CAMPO DI APPLICAZIONE.....	5
NAO AUTORIZZATI A LIVELLO REGIONALE.....	5
PREMESSA .....	5
FOLLOW UP .....	6
INTERVALLO DI VALUTAZIONE .....	7
EFFETTI AVVERSI MINORI .....	8
ANTICOAGULANTI - CONFRONTO EFFETTI AVVERSI GASTROINTESTINALI .....	8
NAO - ASSORBIMENTO E METABOLISMO .....	9
NAO - INTERAZIONI FARMACOLOGICHE.....	10
NAO - MONITORAGGIO CLINICO-LABORATORISTICO .....	12
NAO - LIMITI DI RIFERIMENTO .....	13
NAO - MONITORAGGIO ATTIVITA' ANTICOAGULANTE.....	13
NAO – TEST DI LABORATORIO DISPONIBILI .....	14
GESTIONE INTERVENTI CHIRURGICI IN CORSO DI NAO.....	15
SOSPENSIONE PRE- INTERVENTO .....	15
REINTRODUZIONE POST- INTERVENTO.....	17
RACCOMANDAZIONI - SISTEMA DI VALUTAZIONE.....	17
ACC/AHA.....	17
CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI).....	17
CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA).....	18
ACCP .....	18
CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI).....	18
CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA).....	18
BIBLIOGRAFIA .....	19
LINEE GUIDA CONSIDERATE .....	19
PUBBLICAZIONI .....	19
SITI DI RIFERIMENTO .....	20



A.S.L. BI  
Azienda Sanitaria Locale  
di Biella



A.S.L. VC  
Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI AOU "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

## REDAZIONE DEL DOCUMENTO

### REFERENTE DOCUMENTO

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Dr.	Mauro CAMPANINI	Ref. Regionale Gruppo Trombosi	F.to in originale

### GRUPPO DI LAVORO INTERAZIENDALE

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Dr.	Mauro CAMPANINI	Ref. Regionale Gruppo Trombosi Direttore SC Medic. II AOU Novara	F.to in originale
Dr.ssa	Maria Cristina BERTONCELLI	Direttore SC Medicina - ASL VC	F.to in originale
Dr.	Nino CAPPUCCIA	Direttore SC Lab. Analisi - ASL VCO	F.to in originale
Dr.	Graziano GUSMAROLI	Direttore SC Neurologia - ASL Biella	F.to in originale
Dr.	Marco MARCOLONGO	Direttore SC Cardiologia - ASL Biella	F.to in originale
Dr.	Umberto PARRAVICINI	Direttore SC Cardiologia - ASL NO	F.to in originale
Dr.ssa	Anna BOSETTI	Dir. Med. SC SIMT - ASL VC	F.to in originale
Dr.ssa	Roberta RE	Dir. Med. SC Medicina II - AOU Novara	F.to in originale
Dr.ssa	Donatella CHIARINOTTI	Dir. Med. DMPO/SS VRQ - AOU Novara	F.to in originale

### VERIFICA E VALIDAZIONE

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Dr.ssa	Arabella FONTANA	Direttore Sanitario ASL Novara	F.to in originale
Dr.	Angelo PENNA	Direttore Sanitario ASL Biella	F.to in originale
Dr.	Arturo PASQUALUCCI	Direttore Sanitario ASL VC	F.to in originale
Dr.	Antonino TRIMARCHI	Direttore Sanitario ASL VCO	F.to in originale
Dr.	Gianenrico GUIDA	Direttore Sanitario AOU Novara	F.to in originale

### REVISIONE DEL DOCUMENTO

L'aggiornamento e/o revisione del presente documento è previsto qualora intervengano variazioni nella normativa di riferimento e/o nelle attività coinvolte, comunque non oltre tre anni dalla precedente emissione.

Sino alla nuova emissione e in fase di revisione, sino a sostituzione con la versione aggiornata, è da ritenersi valido il presente documento.

### DIFFUSIONE DEL DOCUMENTO

Il Documento è integralmente diffuso alle Direzioni Generali, Sanitarie, nonché ai Direttori, Referenti Qualità e CPSE delle SSCC interessate facenti capo alle strutture sotto elencate.

E' loro responsabilità garantire l'applicazione dei contenuti e sorvegliare la congruenza dei comportamenti clinici dei singoli Operatori.

Tramite i rispettivi Organi competenti notifica della pubblicazione del presente documento è trasmessa a tutti gli iscritti all'Albo.

NAO_GESTIONE_FOLLOW_UP_161122.doc	<b>DOCUMENTO INTERAZIENDALE AREA PIEMONTE NE (AIC3)</b>	Pag. 2 di 20
Redatto: 15/06/2016: GdL interaziendale	07/12/2016 Approvato: Direzioni Sanitarie AZIENDALI - Quadrante Nord Est Piemonte	Rev. 0



A.S.L. BI  
Azienda Sanitaria Locale  
di Biella



A.S.L. VC  
Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI AOU "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

**Copia ufficiale** è pubblicata sui siti:

- AOU Novara: sito Extranet ([www.maggioreosp.novara.it](http://www.maggioreosp.novara.it)) e intranet aziendale (Standard Aziendali)
- ASL Novara: sito Extranet ([www.asl13.novara.it](http://www.asl13.novara.it))
- ASL Biella: sito Extranet ([www.aslbi.piemonte.it](http://www.aslbi.piemonte.it))
- ASL VC: sito Extranet ([www.aslvc.piemonte.it/](http://www.aslvc.piemonte.it/))
- ASL VCO: sito Extranet ([www.aslvco.it](http://www.aslvco.it))

**Copia cartacea firmata** è archiviata presso:

- SC Direzione Sanitaria - VRQ AOU "Maggiore della Carità" - Novara
- SC Direzione Sanitaria - Ospedale "SS Trinità" di Borgomanero
- SC Direzione Sanitaria - ASL Biella
- SC Direzione Sanitaria - ASL VC
- SC Direzione Sanitaria - ASL VCO

VALIDATO



A.S.L. BI  
Azienda Sanitaria Locale  
di Biella



A.S.L. VC  
Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI AOU "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

## ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

- > - maggiore di
- < - minore di
- AOU - Azienda Ospedaliero Universitaria
- ASL - Azienda Sanitaria Locale
- BID - Twice a day ( 2/die)
- DOAs - Anticoagulanti Orali Diretti (Direct Oral Anticoagulant), sinonimo di NAO /NAOc
- EBPN - Eparine a basso peso molecolare (sinonimo di LMWH)
- ENF - Eparina non frazionata
- EHRA - European Heart Rhythm Association
- FXa - Fattore X attivato
- GdL - Gruppo di Lavoro
- GdV - Gruppo di Verifica
- H - ora
- ICH - emorragie intracraniche
- INR - International Normalized Ratio
- IRA - Insufficienza Renale Acuta
- LMWH - Low Molecular Weight Heparin
- MG - milligrammi
- Min - minuto
- ml - millilitro
- mmc - millimetro cubo
- NAO - Nuovi anticoagulanti orali (sinonimo di NAOc)
- nr - Non rilevabile
- OD - once a day (1/die)
- PCC - prothrombin complex concentrate
- PPIs - inibitori di pompa protonica
- PTT -Tempo tromboplastina
- Pz - paziente/i
- Sec - secondi
- SC - Struttura Complessa
- TAO - Anticoagulanti orali
- TE - Tromboembolismo
- TEV - Tromboembolismo Venoso
- TVP - Trombosi Venosa Profonda
- VKA - Antagonisti Vitamina K



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI AOU "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

## OGGETTO E SCOPO

### OGGETTO

Il presente documento è redatto dal gruppo di lavoro interaziendale, a nomina ministeriale e sottoposto a verifica da parte dei Direttori dei Nosocomi e ASL pubblici piemontesi dell'area indicata nel paragrafo seguente.

Si occupa della gestione del follow up dei pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali (NAO / DOAs) il cui utilizzo è stato autorizzato a livello regionale.

### SCOPO

Garantire un comportamento omogeneo e conforme alle più recenti linee guida e orientamenti della letteratura scientifica, nella gestione della procedura di cui all'oggetto, a livello delle strutture Sanitarie della Regione Piemonte indicate nel paragrafo seguente.

## CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica ai seguenti ambiti Sanitari:

- AOU "Maggiore della Carità" - Novara
- ASL Biella
- ASL Novara
- ASL VC
- ASL VCO

## NAO AUTORIZZATI A LIVELLO REGIONALE

- **INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA**
  - DABIGATRAN
- **INIBITORI DIRETTI DEL FATTORE X ATTIVATO (FXa)**
  - APIXABAN
  - RIVAROXABAN
  - EDOXABAN

## PREMESSA

Poiché i NAO hanno controindicazioni GFR correlate è essenziale la valutazione della funzionalità renale, espressa dall'indice di Cockcroft - Gault).

La scelta dell'anticoagulante (VKA or NAO; tipo di NAO) deve essere fatta sia in base a valutazioni laboratoristiche, che cliniche, legate alle caratteristiche del farmaco, alla tipologia del paziente e alle sue preferenze, di cui occorre tener conto.

Anche l'età del paziente, il peso, la presenza di comorbilità influenzano la scelta.

In alcuni pazienti gli inibitori di pompa protonica (PPIs) sembrano ridurre il rischio di sanguinamenti gastrointestinali, specialmente in quelli con anamnesi di sanguinamenti o ulcera.

Nella prevenzione dello stroke in pazienti con FA le linee guida europee hanno espresso preferenze per i NAO rispetto



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI AOU "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

ai VKA, soprattutto sulla base dei loro benefici clinici e del loro profilo di sicurezza.

[Le popolazioni asiatiche sono particolarmente vulnerabili ai VKA, con più sanguinamenti maggiori e emorragie intracraniche (ICH) rispetto ai non asiatici, nonostante un INR più basso. Negli Asiatici, per contro, i NAO sono associati a significativamente più alte riduzioni dei rischi relativi di sanguinamenti e ICH, mentre mantengono il loro profilo efficace. Perciò i NAO sono preferenzialmente indicati negli Asiatici.] (EHRA 2015)

## FOLLOW UP

Il FU dei pazienti in trattamento anticoagulante dovrebbe essere attentamente dettagliato e comunicato a tutto l'entourage del paziente. Tutti gli anticoagulanti manifestano interazioni con alcuni tra farmaci e possono causare seri sanguinamenti. La prescrizione terapeutica con questa classe di farmaci richiede vigilanza. Anche perché potrebbe trattarsi di pazienti "fragili" e i NAO sono farmaci con complicanze potenzialmente severe.

I pazienti necessitano di monitorare il trattamento preferibilmente inizialmente a 1 mese e poi ogni tre mesi

Con l'aumentare dell'esperienza sui NAO, gli intervalli di follow up potrebbero allungarsi sulla base di caratteristiche specifiche del paziente o locali (legate al centro). Ogni caregiver, infermieri e farmacisti inclusi, dovrebbe brevemente indicare sulla Scheda Paziente la presenza di qualsiasi nota di rilievo e "quando e se" sia richiesta una nuova visita di follow up.

## VISITA DI CONTROLLO

Ad ogni visita è fondamentale istruire il paziente su:

- modalità di assunzione del farmaco [una volta (OD) o due volte (BID) al giorno, con il cibo per il Rivaroxaban]
- importanza di una stretta aderenza al regime terapeutico prescritto

Occorre convincere il paziente che **la terapia con NAO non può essere interrotta** (a causa del rapido declino dell'effetto protettivo dell'anticoagulazione).

Allo stesso modo i pazienti devono essere educati sul come non dimenticarsi di assumere la terapia o nel non interromperla se in viaggio (EHRA 2015)

Le visite di follow up devono sistematicamente documentare:

- aderenza alla terapia (idealmente con verifica sulla scheda paziente)
- qualsiasi evento che segnali un TE nel circolo cerebrale, sistemico o polmonare.
- qualsiasi evento avverso, in particolare: eventi emorragici (cadute del livello emoglobinico potrebbero svelare sanguinamenti occulti)
- nuove concomitanti prescrizioni terapeutiche o da banco
- valutazione dei livelli emoglobinici e delle funzionalità epatica e renale.



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI AOU "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

	Interval	Comments
1. Adherence	Each visit	Instruct patient to bring NOAC card and remaining medication: make note and assess average adherence Re-educate on importance of strict intake schedule Inform about adherence aids (special boxes, smartphone applications, etc.)
2. Thromboembolism	Each visit	Systemic circulation (TIA, stroke, and peripheral) Pulmonary circulation
3. Bleeding	Each visit	'Nuisance' bleeding: preventive measures possible? (PPI, haemorrhoidectomy, etc.). Motivate patient to diligently continue anticoagulation Bleeding with impact on quality of life or with risk: prevention possible? Need for revision of anticoagulation indication or dose?
4. Other side effects	Each visit	Carefully assess relation with NOAC: decide for continuation (and motivate), temporary cessation (with bridging), or change of anticoagulant drug
5. Co-medications	Each visit	Prescription drugs; over-the-counter drugs, especially aspirin and NSAID (see 'Drug-drug interactions and pharmacokinetics of non-vitamin K antagonist anticoagulants' section) Careful interval history: also temporary use can be risky!
6. Blood sampling	Yearly 6-monthly x-monthly On indication	Haemoglobin, renal and liver function ≥75–80 years (especially if on dabigatran or edoxaban), or frail <sup>b</sup> If renal function ≤60 mL/min: recheck interval = CrCl/10 If intercurrent condition that may impact renal or hepatic function

Fig. 1- EHRA 2015\_Chek list di monitoraggio

Legenda:

CrCl- clearance creatinina (metodo Cockcroft)

b. la fragilità è definita dalla presenza di tre o più criteri tra: perdita di peso non intenzionale, astenia, debolezza documentata con "hand grip" test (stretta di mano), difficoltà nel cammino (camminata lenta) o scarsa attività fisica. Calcolatore on line: sito <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57>.

TIA- attacco ischemico transitorio

PPI- inibitori di pompa protonica

## TIMING DI VALUTAZIONE

Il Timing di valutazione varia in rapporto alle condizioni cliniche del paziente, per esempio la funzionalità renale dovrebbe essere indagata più frequentemente nei pazienti anziani (età > 75-80 anni), fragili [presenza di tre o più criteri tra: perdita di peso non intenzionale, astenia, debolezza documentata con "hand grip" test (stretta di mano), difficoltà nel cammino (camminata lenta) o scarsa attività fisica] o in quelli in cui la presenza di infezioni intercorrenti può inficiare la funzionalità renale, ne deriva che tutti i NAO richiedono un riduzione di dose in rapporto alla funzionalità renale. (E' disponibile un calcolatore online sul sito: <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57>).

Sebbene lo studio RE\_LY non specifichi un riduzione di dose in pazienti con IRC (insufficienza renale cronica), l'alta escrezione renale del Dabigatran rende i suoi livelli plasmatici più vulnerabili al comparsa di deficit acuto della funzionalità renale. Le indicazioni europee richiedono adattamento della dose a 110 mg BID nei pazienti > 80 anni o il considerarla nei pazienti tra 75 e 80 anni.

L'Edoxaban, che per il 50 % è escreto dal rene, deve essere ridotto se CrCl ≤ 50 mL/min.

I valori di laboratorio potrebbero essere annotati sulla scheda Paziente per una valutazione seriale. Potrebbe anche essere utile aggiungere i valori del paziente di aPTT e PT "basali" (non scoagulato), poiché tale informazione potrebbe essere importante ai fini della valutazione in emergenza della presenza/assenza in circolo di farmaci NAO (vedasi documento "NAO - Gestione Complicanze emorragiche")



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

#### EFFETTI AVVERSI MINORI

Nei pazienti trattati con qualsiasi anticoagulante il sanguinamento minore è un problema particolare. Il controllo del sanguinamento è più agevole con i metodi standard, ma potrebbe non essere facile decidere di interrompere o aggiustare la dose. Un sanguinamento minore non è necessariamente predittivo del rischio di uno maggiore.

Molti sanguinamenti minori sono temporanei e sono classificati nella categoria "seccatura/disturbi". In alcuni casi ad es. di epistassi deve essere iniziata una terapia causale come la cauterizzazione delle arteriole nasali.

Ovviamente quando sanguinamenti minori compaiono frequentemente la qualità di vita del paziente può peggiorare e la terapia specifica o la dose del farmaco deve essere rivista, ma questa deve essere effettuata con molta attenzione per non privare il paziente dell'effetto trombo profilattico della terapia. In alcuni pazienti che riferiscono "disturbi ematici" o effetti avversi minori deve essere considerato lo switch verso un altro farmaco.

#### ANTICOAGULANTI - CONFRONTO EFFETTI AVVERSI GASTROINTESTINALI

[Ann Pharmacother 2012 Sep; 46(9):1220]

Una revisione sistematica di 16 trials randomizzati su 53.385 pazienti con fibrillazione atriale in trattamento ha evidenziato l'interruzione nella terapia antiplastrinico/anticoagulante legata alla comparsa di sintomi di tipo gastrointestinale nelle seguenti percentuali di casi:

##### ASPIRINA

- 0% - 2.4% : interruzione legata a manifestazioni gastrointestinali
- 0.2% -17.9% : disturbi gastrointestinali "generici"

##### ANTAGONISTI VITAMINA K

- 0% - 0.63% : interruzione legata a manifestazioni gastrointestinali
- 0% - 12.4% : diarrea
- 1.5% : nausea
- 0% - 14.1% : disturbi gastrointestinali "generici"

##### NAO - INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA (NAO)

- 1.2% - 4.7% : interruzione legata a manifestazioni gastrointestinali
- 3.2% - 12.2%: diarrea
- 2.7% : nausea
- 23% : disturbi gastrointestinali "generici"

##### NAO - INIBITORI DIRETTI DEL FATTORE Xa

- 5.31% : diarrea
- 2.42% : disturbi gastrointestinali "generici"

##### GRUPPO DI CONTROLLO

- 0% - 12.4% : disturbi gastrointestinali "generici"
  - di questi: 0% - 0.4% interruzione legata a manifestazioni gastrointestinali



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

### NAO - ASSORBIMENTO E METABOLISMO

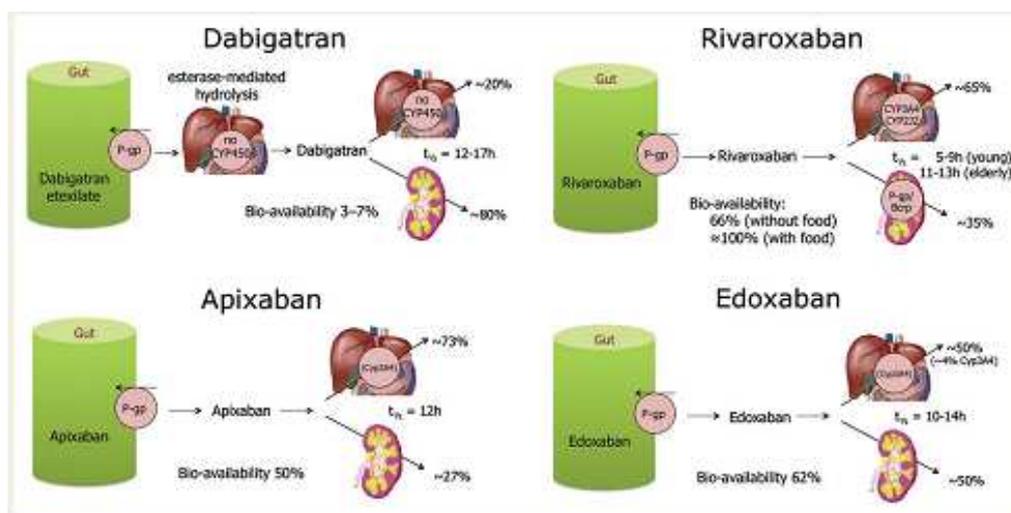


Fig. 2 - NAO – Assorbimento e metabolismo a confronto

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioavailability	3 to 7%	50%	62% <sup>51</sup>	66% without food. Almost 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose (if normal renal function; see also 'Patients with chronic kidney disease' section)*	20%/80%	73%/27% <sup>52-55</sup>	50%/50% <sup>36,51,56</sup>	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination, moderate contribution) <sup>57</sup>	Minimal (<4% of elimination)	Yes (elimination, moderate contribution)
Absorption with food	No effect	No effect	6-22% more; minimal effect on exposure <sup>58</sup>	+39% more <sup>59</sup>
Intake with food recommended?	No	No	No	Mandatory
Absorption with H2B/PPI	-12 to 30% (not clinically relevant) <sup>60-62</sup>	No effect <sup>63</sup>	No effect	No effect <sup>59,64</sup>
Asian ethnicity	+25% <sup>62</sup>	No effect	No effect <sup>58</sup>	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5 to 10%	No problem	No problem	No problem
Elimination half-life	12 to 17 h <sup>61</sup>	12 h	10-14 h <sup>51,65</sup>	5-9 h (young) 11-13 h (elderly)

Fig.3- NAO – Vie di Assorbimento e Metabolismo



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

### NAO - INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Antiarrhythmic drugs:</b>					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60% <sup>28</sup>	No PK data <sup>2</sup>	+40% <sup>43, 44, 246</sup>	Minor effect <sup>2</sup> (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect <sup>245</sup>	No data yet	No effect	No effect <sup>246, 247</sup>
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect <sup>28</sup>	+40% <sup>10</sup>	No data yet	Minor effect <sup>2</sup> (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect <sup>2</sup> but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53% <sup>248</sup> & <sup>249C</sup>	No data yet	+77% <sup>248, 249, 250</sup> (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% <sup>28</sup> (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) <sup>44, 249</sup> (No dose reduction required by label)	Minor effect <sup>248</sup> (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
<b>Other cardiovascular drugs</b>					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% <sup>251</sup>	No data yet	No effect	No effect <sup>252</sup>
<b>Antibiotics</b>					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% <sup>44</sup> (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54% <sup>42, 247</sup>
Rifampicin <sup>***</sup>	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66% <sup>253</sup>	minus 54% <sup>238</sup>	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites <sup>243</sup>	Up to minus 50%
<b>Antiviral drugs</b>					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase <sup>249C</sup>	No data yet	Up to +153% <sup>248</sup>



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA

ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA

ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Fungostatics</b>					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) <sup>247</sup>
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100% <sup>248</sup>	+87-95% <sup>44</sup> (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% <sup>249</sup>
<b>Immunosuppressive</b>					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
<b>Antiphlogistics</b>					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55% <sup>254</sup>	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
<b>Antacids</b>					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30% <sup>45, 53, 58</sup>	No effect <sup>55</sup>	No effect	No effect <sup>241, 242</sup>
<b>Others</b>					
Carbamazepine <sup>***</sup> ; Phenobarbital <sup>***</sup> ; Phenytoin <sup>***</sup> ; St John's wort <sup>***</sup>	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66% <sup>251</sup>	minus 54% <sup>56, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100</sup>	minus 35%	Up to minus 50%
<b>Other factors:</b>					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		#	%	
Age ≥ 75 years	Increased plasma level			%	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		#		
Renal function	Increased plasma level	See Table 8			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥ 3			

Fig. 4 - NAO: Interazioni Farmacologiche

Legenda: ROSSO: controindicato/non raccomandato -ARANCIO: ridurre dose (da 150 a 110 mg BID per Dabigatran; da 20 a 15 mg OD per Rivaroxaban; da 5 a 2.5 mg BID per Apixaban). GIALLO: considerare riduzione dose se presenti 2 o più fattori gialli OMBREGGIATURA: dati non disponibili.

#: età non ha effetti significativi dopo aggiustamento per peso o funzionalità renale.

BCRP- proteina resistente tumore mammario, NSAID- FANS – antiinfiammatori non steroidei, H2B- H2 bloccanti, PPI - inibitori di pompa, GI- gastrointestinale  
\*\*\* Some interactions lead to reduced NAOC plasma levels in contrast to most interactions that lead to increased NAOC plasma levels. This may also constitute a contraindication for simultaneous use, and such cases are coloured (MARRONE). The label for Edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant (BLU). Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

\$ - Based on in vitro investigations, comparing the IC50 for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the Phase III clinical trials. No direct PK interaction data available.

# - The SmPC specifies dose reduction from 5 to 2.5 mg BID if two of three criteria are fulfilled: age  $\geq$  80 years, weight  $\leq$  60 kg, serum creatinine  $\geq$  1.5 mg/dL

## NAO - MONITORAGGIO CLINICO-LABORATORISTICO

Il monitoraggio e conseguentemente la decisione di proseguire una terapia anticoagulante, in pazienti in terapia con NAO/NAOc, dovrebbe essere stabilito in base alla clinica e condotto con cadenze prestabilite, ad essa correlate.

La funzione renale, un predittore di sanguinamento nei pazienti in terapia anticoagulante, deve essere valutata prima dell'inizio della terapia e monitorata durante il trattamento.

Il monitoraggio è particolarmente importante soprattutto per il dabigatran, che è escreto dal rene.

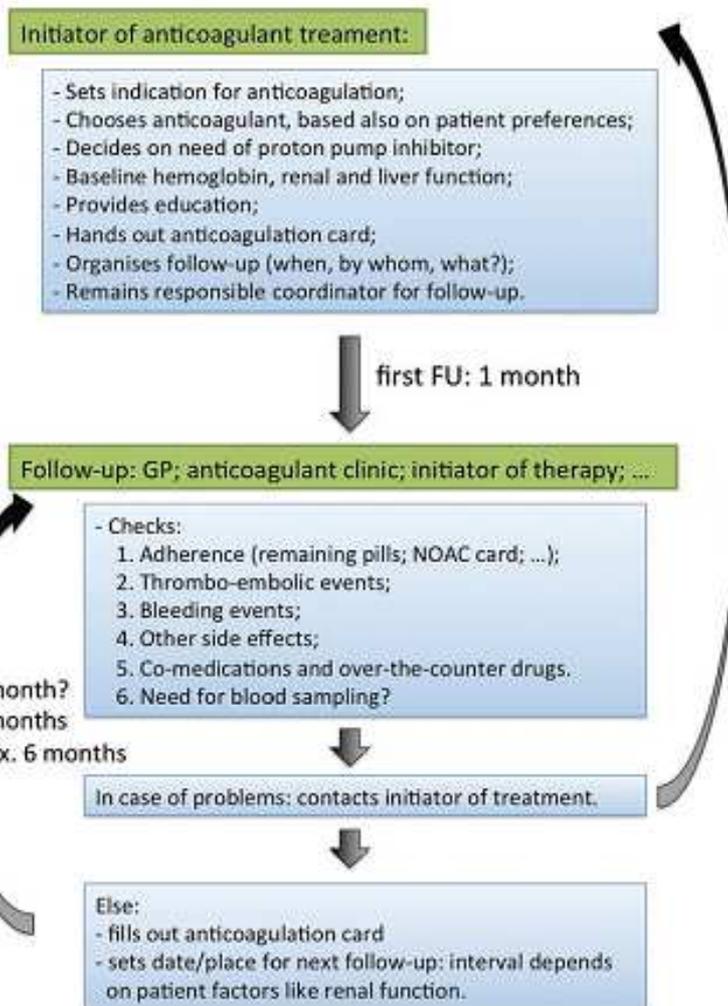


Fig. 5 - EHRA 2015\_Follow Up NAO – modalità di conduzione



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

In accordo con le Linee Guida EHRA 2015 il monitoraggio laboratoristico dovrebbe prevedere il seguente schema:

- **ogni anno:** emocromo e funzionalità epatica e renale
- **ogni sei mesi:** funzione renale se la clearance creatinina è compresa fra 30-60 mL/ min. o con il dabigatran o se il paziente ha più di 75 anni o è "fragile" (vd. legenda figura 1 pag. 8)
- **ogni tre mesi:** se clearance creatinina = 30 mL/min ed ogni qual volta che condizioni intercorrenti possano influenzare la funzione renale o epatica.

#### Recommended follow-up

(see EHRA at [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu) for information & practical advice )

Check each visit: 1. Adherence (pt. should bring remaining meds)?  
2. Thrombo-embolic events?  
3. Bleeding events?  
4. Other side effects?  
5. Co-medications and over-the-counter drugs.

Blood sampling: - monitoring of anticoagulation level is not required!  
- yearly: Hb, renal and liver function  
- if >75-80 y (especially if dabigatran or edoxaban), or frail:  
6-monthly renal function  
- if CrCl ≤ 60 ml/min:  
recheck interval in months = CrCl / 10  
- if intercurrent condition that may have impact:  
renal and/or liver function

Fig. 6 - EHRA 2015\_Follow Up NAO

## NAO - LIMITI DI RIFERIMENTO

FARMACO	NADIR (ng/ml) (12-24 h dall'ingestione)	PICCO (ng/ml) (2-3 h dall'ingestione)
Dabigatran	60 - 140	115 - 275
Apixaban	20 - 90	36 - 100
Rivaroxaban	5 - 150	18 - 400
Edoxaban	10 - 40	120 - 250

## NAO - MONITORAGGIO ATTIVITA' ANTICOAGULANTE

**N.B.**  
A causa della loro attività antitrombotica diretta, dovuta al profilo farmacodinamico dei NAO, **NON è indicato un monitoraggio di routine dell'attività anticoagulante.**

Le condizioni nelle quali è opportuno un monitoraggio dell'attività anticoagulante dei NAO sono:

- necessità di intervento chirurgico urgente o "non differibile" (emergenza)
- sanguinamenti maggiori definiti da:
  - manifestazioni emorragiche in corso di terapia con i NAO
  - sovradosaggio
  - improvviso peggioramento della funzione renale
- peso corporeo estremamente sotto/sovra norma (< 50 kg o > 150 kg)
- concomitante uso di farmaci che possono interferire con i NAO (vd. tabelle a pag.11 e12)

Nell'interpretazione di un test coagulativo in pazienti in trattamento con NAO è fondamentale sapere quando il farmaco sia stato somministrato rispetto al momento del prelievo di sangue.



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

L'effetto massimo sulla coagulazione compare alla massima concentrazione plasmatica che si ha a 3 ore dall'ingestione (PICCO). Un test coagulativo ottenuto da campioni raccolti a 3 ore dall'ingestione (livello massimo) mostrerà un maggior impatto sulla coagulazione rispetto a campioni raccolti a 12 o 24 ore dall'ingestione della medesima dose (NADIR).

In aggiunta dovrebbe essere valutata l'emivita del farmaco, dipendente dal profilo clinico del paziente (> nell'anziano e in caso di insufficienza renale). (ERHA 2015)

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Plasma peak level	2 h after ingestion	1-4 h after ingestion	1-2 h after ingestion	2-4 h after ingestion
Plasma trough level	12 h after ingestion	12 h after ingestion	24 h after ingestion <sup>36</sup>	24 h after ingestion
PT	Cannot be used	Can be prolonged but no known relation with bleeding risk <sup>37</sup>	Prolonged but variable and no known relation with bleeding risk <sup>36,38</sup> Range at trough: NA	Prolonged but no known relation with bleeding risk Range at trough: 12-26 s with Neoplastin Plus as reagent; local calibration required
INR	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used
aPTT	Range (P10-P90) at trough D150: 40.3-76.4 s Range (P10-P90) at trough D110: 37.5-60.9 s At trough: > 2 x ULN may be associated with excess bleeding risk <sup>39</sup>	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk <sup>36</sup>	Cannot be used
dTT	No data from RE-LY trial on range of values At trough: >200 ng/mL ≥ 65 s may be associated with excess bleeding risk <sup>39,40</sup>	Cannot be used	Cannot be used <sup>41</sup>	Cannot be used
Anti-FXa chromogenic assays	Not applicable	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 1.4-4.8 IU/mL	Quantitative <sup>41</sup> ; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 0.05-3.57 IU/mL <sup>2</sup>	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 6-239 µg/L
ECT	Range (P10-P90) at trough D150: 44.3-103 Range (P10-P90) at trough D110: 40.4-84.6 At trough: ≥ 3 x ULN: excess bleeding risk <sup>39</sup>	Not affected <sup>37</sup>	Not affected	Not affected
ACT	Rather flat dose response. No investigation on its use. Limited utility	No data. Cannot be used	No data. Cannot be used	Minor effect. Cannot be used

Fig. 7- Interpretazione test coagulativi (dose standard in paz. con normale funzionalità renale)

### NAO – TEST DI LABORATORIO DISPONIBILI

Presso il Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara è possibile eseguire i seguenti test:

- Dosaggio DABIGATRAN (metodo di inibizione della Trombina su plasma diluito)
- Dosaggio RIVAROXABAN (metodo di valutazione dell'attività anti Xa)
- Dosaggio APIXABAN (metodo di valutazione dell'attività anti Xa)

Dabigatran - esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco sulla base del tempo di coagulazione ottenuta con il "diluted thrombin time".

Apixaban e Rivaroxaban - esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco sulla base del tempo di coagulazione ottenuta valutando l'attività anti Xa.

**I test sono disponibili presso il laboratorio (RRCC) dell'AOU Novara, richiedibili h 24, secondo procedure concordate (Settore urgenze tel. 0321 3733494).**



A.S.L. BI  
Azienda Sanitaria Locale  
di Biella



A.S.L. VC  
Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

#### GESTIONE INTERVENTI CHIRURGICI IN CORSO DI NAO

In caso di interventi chirurgici o procedure invasive è richiesto temporanea sospensione della terapia con NAO. I trial hanno dimostrato che circa ¼ dei pazienti in terapia anticoagulante hanno richiesto una sospensione temporanea entro 2 anni.

Nell'interrompere e ripartire con il farmaco occorre tenere in considerazione sia le caratteristiche dei pazienti (funzionalità renale, età, anamnesi di complicazioni emorragiche e farmaci concomitanti) sia fattori chirurgici.

Nei pazienti trattati con NAO non è necessario il bridging con EBPM o eparina, come proposto nei pazienti in AF ad alto rischio trombo embolico trattati con VKA, poiché la prevedibile diminuzione dell'effetto anticoagulante consente la corretta cessazione a breve termine e la reintroduzione della terapia con NAO prima e dopo la chirurgia.

Inoltre il trial BRIDGE ha dimostrato che anche nei pazienti trattati con VKA, il bridge con EBPM non ha avuto benefici rispetto al TEV, ma è di efficacia inferiore rispetto ai gravi sanguinamenti.

EHRA e altre società scientifiche hanno formulato consigli dettagliati sulla gestione dei pazienti da sottoporre a procedure chirurgiche, inclusa la temporanea sospensione dei NAO.

Dati provenienti dai registri hanno dimostrato che il bridge è tuttora utilizzato in modo inappropriato in pazienti in trattamento NAO, con un significativo più alto rischio di sanguinamenti peri procedurali (senza diminuzione del rischio trombo embolico).

#### SOSPENSIONE PRE- INTERVENTO

Quando un intervento non comporta un rischio di sanguinamenti clinicamente importanti e/o quando è possibile una emostasi adeguata, come nel caso di alcune procedure odontoiatriche e interventi di cataratta o glaucoma, la procedura può essere eseguita alla minima concentrazione di NAO, cioè 12 (se BID) o 24 (se OD) ore dall'ultima dose assunta, ma non deve essere eseguita al picco di concentrazione (cioè a 2-3 ore dall'ultima assunzione).

In ogni caso è molto più pratico programmare l'intervento 18 - 24 h dopo l'ultima assunzione e reintrodurre la terapia 12-24 ore dopo.

In ciascun caso il paziente potrà lasciare l'ospedale quando il sanguinamento sarà completamente cessato e sarà istruito sul normale corso post procedurale e le misure da intraprendere in caso di sanguinamento ad esempio: contattare il medico o il dentista in caso di sanguinamento che non cessi spontaneamente.

In tali casi medico o dentista ( o un collega informato) devono essere raggiungibili.

Per le procedure odontoiatriche il paziente può sciacquare dolcemente la bocca con 10ml di acido tranexamico al 5 % quattro /die per 5 giorni.

Per le procedure a basso rischio di sanguinamento (cioè a bassa frequenza di sanguinamento e /o a sanguinamento di minor impatto), riassunte in tabella (Fig. 8), nei pazienti con normale funzionalità renale, è raccomandabile eseguire l'intervento a 24 h dall'ultima assunzione.



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation

- Dental interventions
  - Extraction of one to three teeth
  - Parodontal surgery
  - Incision of abscess
  - Implant positioning
- Ophthalmology
  - Cataract or glaucoma intervention
- Endoscopy without surgery
- Superficial surgery (e.g. abscess incision, small dermatologic excisions, etc.)

Interventions with minor bleeding risk (i.e. infrequent or with low clinical impact)

- Endoscopy with biopsy
- Prostate or bladder biopsy
- Electrophysiological study or catheter ablation for right-sided supraventricular tachycardia
- Non-coronary angiography (for coronary angiography and ACS: see 'Patient with atrial fibrillation and coronary artery disease' section)
- Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)

Interventions with major bleeding risk (i.e. frequent and/or with high impact)

- Catheter ablation of simple left-sided supraventricular tachycardia (e.g. WPW)
- Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
- Thoracic surgery
- Abdominal surgery
- Major orthopaedic surgery
- Liver biopsy
- Transurethral prostate resection
- Kidney biopsy
- Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL)

Interventions with major bleeding risk AND increased thrombo-embolic risk\*

- Complex left-sided ablation (PVI; some VT ablations)

Fig. 8 - Stratificazione interventi in base al rischio di sanguinamento - EHRA 2015

In caso di procedure ad alto rischio di sanguinamento (cioè ad alta frequenza di sanguinamento e/o importante impatto clinico) è raccomandato assumere l'ultima dose 48 ore prima .

In pazienti con CrCl = 15 – 30 mL/min si raccomanda di anticipare l'interruzione di 24 ore per gli inibitori del FXa, sia per interventi a basso che ad alto rischio di sanguinamento cioè, rispettivamente, 36 e 48 ore prima della procedura Per Dabigatran, è stata proposta una sospensione pre-intervento modulate in base alla funzionalità renale, sia per gli interventi a basso che ad alto rischio.

Procedure come l'analgia spinale, epidurale o la puntura lombare possono richiedere una capacità emostatica "non alterata", per cui sono classificate come ad "alto rischio" di sanguinamento".

EHRA non raccomanda l'anestesia neuro assiale senza interruzione dei NAO.



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl $\geq$ 80 mL/min	$\geq$ 24 h	$\geq$ 48 h	$\geq$ 24 h	$\geq$ 48 h
CrCl 50–80 mL/min	$\geq$ 36 h	$\geq$ 72 h	$\geq$ 24 h	$\geq$ 48 h
CrCl 30–50 mL/min <sup>a</sup>	$\geq$ 48 h	$\geq$ 96 h	$\geq$ 24 h	$\geq$ 48 h
CrCl 15–30 mL/min <sup>a</sup>	Not indicated	Not indicated	$\geq$ 36 h	$\geq$ 48 h
CrCl < 15 mL/min		No official indication for use		

There is no need for bridging with LMWH/UFH

Fig. 9 - Intervallo consigliato NAO - Intervento – EHRA 2015

## REINTRODUZIONE POST- INTERVENTO

Per procedure ad emostasi immediata e completa i NAO possono essere reintrodotti a 6-8 ore dall'intervento se le procedure sono a bassissimo rischio di sanguinamento. Lo stesso vale dopo anestesia traumatica spinale/epidurale o punture lombari "pulite" (non a tappo ematico).

Per molti interventi chirurgici, però, riassumere dosi piene di anticoagulanti nelle prime 48-72 ore dalla procedura può condurre a rischio di sanguinamento che può superare il rischio di embolismo cardiaco. Nel caso compaia sanguinamento e/o sia necessario un re intervento occorre tener presente l'assenza di uno specifico antidoto (tranne che per il Dabigatran).

Per procedure associate ad immobilizzazione è considerato appropriato, se è stata raggiunta adeguata emostasi, iniziare profilassi con una dose di enoxaparina ridotta (0.5 mg/kg/day) o intermedia (1 mg/kg/day) 6-8 ore dopo la chirurgia, reintroducendo i NAO a 48-72 ore dalla procedura invasive.

Il massimo effetto anticoagulante dei NAO è raggiunto a 2 ore dall'ingestione.

Non ci sono dati su sicurezza ed efficacia dell'utilizzo postoperatorio dei NAO a dosi ridotte (ad esempio per la prevenzione del TEV dopo protesi di anca/ginocchio) in pazienti con AF da sottoporre ad intervento chirurgico.

## RACCOMANDAZIONI - SISTEMA DI VALUTAZIONE

### ACC/AHA

[J.Am.Coll.Cardiol. 2014 Dec 2;64(21):e1]

### CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI)

- **Class I** - procedure or treatment should be performed or administered
- **Class IIa** - reasonable to perform procedure or administer treatment, but additional studies with focused objectives needed
- **Class IIb** - procedure or treatment may be considered; additional studies with broad objectives needed, additional registry data would be useful
- **Class III** - procedure or treatment should not be performed or administered because it is not helpful or may be harmful
- **Class III** - ratings may be subclassified as Class III No Benefit or Class III Harm



A.S.L. BI  
Azienda Sanitaria Locale  
di Biella



A.S.L. VC  
Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

#### CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA)

- **Level A** - data derived from multiple randomized clinical trials or meta analyses
- **Level B** - data derived from single randomized trial or nonrandomized studies
- **Level C** - only consensus opinions of experts, case studies, or standard of care

#### ACCP

[Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):53S]

#### CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI)

- **GRADO 1** - strong recommendation based on clear risk/benefit balance
- **GRADO 2** - weak recommendation based on unclear or close risk/benefit balance

#### CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA)

- **GRADO A** - high-quality evidence based on consistent evidence from randomized trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies
- **GRADO B** - moderate-quality evidence based on randomized trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise results) or very strong evidence from observational studies
- **GRADO C** - low or very low quality evidence based on observational studies, case series, or randomized trials with serious flaws or indirect evidence.



A.S.L. BI  
Azienda Sanitaria Locale  
di Biella



A.S.L. VC  
Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

## BIBLIOGRAFIA

### LINEE GUIDA CONSIDERATE

1. American Heart Association and American College of Cardiology (AHA/ACC 2014) January CT, Wann LS, Alpert JS, et al, and the ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:2071–104
2. American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis (Ninth Edition) recommendations on antithrombotic therapy for atrial fibrillation can be found in *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e531S full-textor at National Guideline Clearinghouse 2012 Jun 4:35270
3. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guideline on management of patients with atrial fibrillation can be found in *Circulation* 2014 Dec 2;130(23):e199
4. European Heart Rhythm Association (EHRA) update 2015 edition of NAOC: EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation *Europace* 2015

### PUBBLICAZIONI

5. 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; 127:634–40.36 Alexander JH, Lopes RD,
6. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al, and the **ROCKET AF** Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with non valvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130:138–46.
7. 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; 35:1864–72.
8. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al, and the **RE-LY** Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15 400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014; 129:1568–76 (teniamo entrambe?)
9. Kepplinger J et al "Standardized use of novel oral anticoagulants plasma level thresholds in a new thrombolysis decision making protocol"- *J Thromb Thrombolysis* ; Springer 2015 may,
10. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al, and the RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am. Coll. Cardiol* 2014; 63:321–28.
11. 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.
12. Savelieva I, Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin. Cardiol* 2014; 37:32–47.
13. Verheugt Freek W.A., Granger Christopher B."Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs." Published Online March 14, 2015 , [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60245-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60245-8)



A.S.L. BI  
Azienda Sanitaria Locale  
di Biella



A.S.L. VC  
Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli



## REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA  
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA  
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

### PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

#### SITI DI RIFERIMENTO

- 1) <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/uso-speciale-dei-farmaci>
- 2) [http://www.agenziafarmaco.it/sites/default/files/tipo\\_file861e\\_0.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/sites/default/files/tipo_file861e_0.pdf)
- 3) <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/farmaci-label>; <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/farmaci-label-aggiornamento-elenco-medicinali-erogabili-dal-ssn-l64896>
- 4) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/allegato-1-farmaci-con-uso-consolidato-nel-trattamento-dei-tumori-solidi-nell-adulto.pdf>
- 5) <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57> ( x calcolatore dose)
- 6) [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm) (xCTCAE)
- 7) [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60245-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60245-8)
- 8) [www.NAOCforAF.eu](http://www.NAOCforAF.eu).

VALIDATO