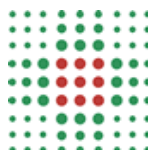


**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA**  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA**  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma

## **PERCORSO CLINICO ORGANIZZATIVO per la GESTIONE dei NAO**

**A CURA DEI CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DEI NUOVI  
ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) DELLE AZIENDE SANITARIE DELLA  
PROVINCIA DI PARMA:**

**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA**

**AZIENDA USL**

# **PERCORSO CLINICO ORGANIZZATIVO per la GESTIONE dei NAO**

## **SOMMARIO**

**INTRODUZIONE**

**INDICAZIONI ALL'IMPIEGO DEI TRATTAMENTI ANTITROMBOTICI IN  
PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE (FANV)**

**VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO/EMORRAGICO**

**CONTRO INDICAZIONI ASSOLUTE AL TRATTAMENTO  
ANTITROMBOTICO**

**SCELTA DEL TRATTAMENTO**

**ANTIVITAMINA K (AVK) RACCOMANDATI**

**NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO) PREFERIBILI**

**PAZIENTI GIA' IN TRATTAMENTO AVK**

**PAZIENTI DI NUOVA DIAGNOSI O IN  
TRATTAMENTO CON ASA**

**NAO NON UTILIZZABILI**

## **DOSAGGI CONSIGLIATI NAO**

**DABIGATRAN (PRADAXA°)**

**RIVAROXABAN (XARELTO°)**

**APIXABAN (ELIQUIS°)**

## **PRECAUZIONI DI IMPIEGO SECONDO I CRITERI DI ESCLUSIONE UTILIZZATI NEGLI STUDI CLINICI SUI NAO**

**DABIGATRAN (PRADAXA°)**

**RIVAROXABAN (XARELTO°)**

**APIXABAN (ELIQUIS°)**

## **TEST EMATOCHIMICI E COAGULATIVI RACCOMANDATI**

## **COMPILAZIONE PIANO TERAPEUTICO**

## **INFORMAZIONE EDUCAZIONE PAZIENTE**

## **CONTROLLI CLINICI PERIODICI PAZIENTI IN NAO ARRUOLAMENTO E FOLLOW UP**

**PRIMA VISITA**

**CADENZA TEMPORALE DEI CONTROLLI CLINICI  
PERIODICI PAZIENTI IN NAO.**

## **PASSAGGIO DA AVK A NAO**

**PASSAGGIO DA NAO A AVK**

**PREPARAZIONE INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVE**

**COMPORTAMENTO IN CASO DI EVENTI EMORRAGICI**

**PERCORSO ORGANIZZATIVO**

**MODALITA' OPERATIVE PER GESTIONE PAZIENTI IN NAO**

**INFORMAZIONE FORMAZIONE MMG**

**DEFINIZIONE CARATTERISTICHE PAZIENTI  
"LOGISITCAMENTE DISAGIATI**

**PERCORSO PER PAZIENTI "DOMICILIARI" CANDIDATI A NAO  
NUOVA DIAGNOSI O GIA' IN AVK**

**PROCEDURE AMMINISTRATIVE - ACCESSO AL FOLLOW UP**

**PERCORSO PER LA PRESCRIZIONE E L' EROGAZIONE DEI  
FARMACI NAO**

**PRESCRIVIBILITA' TEST EMATOCHIMICI / EMOCOAGULATIVI**

**ALLEGATI**

- 1- NOTE IMPORTANTI AIFA 11 Settembre 2013**
- 2 CHECK LIST**
- 3-4-5- INFORMAZIONE EDUCAZIONE PAZIENTE**
- 6 SCHEMA FOLLOW UP**
- 7 FARMACI INTERFERENTI**
- 8 PIANO TERAPEUTICO RER**



## **INTRODUZIONE**

**Il presente documento fa riferimento sia alle note regolatorie AIFA che alle indicazioni contenute nel “Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare” emanato dalla Regione Emilia Romagna (RER).**

**La RER ha stabilito, per l’identificazione dei Centri prescrittori NAO, specifici criteri clinico organizzativi (vedi comunicazione Servizio Politica del Farmaco num. 174010 del 10-07-2013); nella circolare stessa sono riportati i Centri Autorizzati della Provincia, dopo segnalazione delle rispettive Direzioni Sanitarie rispettivamente della Azienda USL e della Ospedaliero - Universitaria :**

**Obiettivo del presente documento è di applicare, nel modo più uniforme ed omogeneo possibile, fra i Centri autorizzati alla prescrizione dei NAO, le suddette disposizioni regolatorie nella gestione dei pazienti. Verranno esposti i mezzi e le modalità per poter garantire equità di trattamento ricercando il massimo della efficacia e sicurezza possibile dei pazienti, qualsiasi sia il trattamento antitrombotico prescelto, considerando le peculiarità socio-assistenziali esistenti nell’ambito aziendale. Sarà inoltre necessario garantire una uniformità degli aspetti amministrativi per la gestione dei pazienti risultati eleggibili ai trattamenti NAO.**

**Si sottolinea che l’utilizzo dei NAO (dalla fase di identificazione dei pazienti eleggibili sino alla gestione del follow up) deve essere condotto in modo responsabile da ogni operatore coinvolto nell’assistenza dei pazienti come sottolineato nella”nota informativa importante di AIFA”, emanata l’11 Settembre 2013 (vedi Allegato 1 AIFA ).**

**Il presente documento ha anche lo scopo di permettere ai sanitari coinvolti nella gestione NAO di adottare decisioni uniformi nella scelta del trattamento ma anche di garantire un adeguato follow up per i pazienti, con il coinvolgimento consapevole ed attivo dei MMG.**

# **INDICAZIONI ALL'IMPIEGO DEI TRATTAMENTI ANTITROMBOTICI IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE (FANV)**

## **PAZIENTI IN CUI E' INDICATO IL TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE ORALE PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO ARTERIOSO**

### **Pazienti con diagnosi clinico/strumentale di FANV**

*( Sebbene tutti i documenti di riferimento per i NAO (dalle linee guida internazionali ai documenti regionali) siano concordi sul limitare l'impiego dei NAO ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), ad oggi non esiste alcuna definizione uniforme o soddisfacente di tale termine.*

*Nel recente update (2012) delle linee guida ESC del 2010 il termine "FA valvolare" è stato utilizzato per definire i pazienti con protesi valvolare o patologia valvolare reumatica (prevalentemente stenosi mitralica).*

*Nel "Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi NAO nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con FANV" (2013), vengono sommariamente incluse nella definizione di FANV, oltre alla malattia valvolare reumatica, tutte le valvulopatie " clinicamente rilevanti".*

*Nelle Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale Aggiornamento 2013, non viene presentata alcuna definizione di tale termine.*

*È da ritenersi pertanto indispensabile, disporre di un ecocardiogramma, recente, prima di iniziare un trattamento con i NAO.)*

#### **E**

**Con una delle seguenti condizioni :**

- 1) Precedente ictus cerebrale, TIA, Embolismo sistemico**
- 2) Frazione Eiezione Ventricolo SX < 40%**
- 3) Insufficienza Cardiaca (Classe =>2 classificazione NYHA)**
- 4) Età > 75 anni**
- 5) Eta > 65 anni e con una delle seguenti condizioni :**
  - a) Diabete mellito**
  - b) Ipertensione arteriosa**
  - c) Cardiopatia ischemica**

## **VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO EMORRAGICO**

**La decisione di iniziare un trattamento antitrombotico deve avvenire dopo accurata valutazione del rischio trombotico ed emorragico individuale.**

**Un valido supporto per tale decisione è l'impiego di “score” validati scientificamente che indirizzano al grado di rischio trombotico come gli “score” CHADS2 e CHA2DS2-VASC, (vedi QUESITO 1 RACCOMANDAZIONE LINEA DI INDIRIZZO RER, pag 5-9)**

**Per quanto riguarda la definizione del rischio emorragico l'indice HAS-BLED può essere di aiuto ma deve essere utilizzato verificando accuratamente anche il rischio trombotico individuale (vedi RACCOMANDAZIONE 1 LINEA DI INDIRIZZO RER, pag 5-9)**

**Sarà quindi necessario quando si prescrive un trattamento antitrombotico, qualsiasi esso sia, considerare che :**

- 1) qualsiasi trattamento antitrombotico ha come riflesso un aumento del rischio emorragico.**
- 2) L'indice HAS BLED può dare un supporto decisionale**
- 3) In caso in cui il rapporto rischio/beneficio non è favorevole è necessario considerare il diverso peso delle più probabili complicanze che potrebbero verificarsi nel SINGOLO CASO CLINICO**

**(vedi QUESITO 1 RACCOMANDAZIONE LINEA DI INDIRIZZO RER, pag 5-9)**



## **CONTRO-INDICAZIONI ASSOLUTE AL TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO**

**Gravidanza**

**Età inferiore ai 18 anni (solo per NAO)**

**Ipersensibilità al farmaco**

**Emorragia maggiore in atto**

**Diatesi emorragica congenita o acquisita nota**

**Grave piastrinopenia ( < 30.000 plt/mmc)**

**SOLO PER**

**DABIGATRAN (PRADAXA<sup>°</sup>) : Clearance Creatinina < 30 ml/min**

**RIVAROXABAN (XARELTO<sup>°</sup>) : Clearance Creatinina < 15 ml/min**

**APIXABAN (ELIQUIS<sup>°</sup>) : Clearance Creatinina < 15 ml/min**

**Si rimanda, per una corretta decisione, al “Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare” emanato dalla Regione Emilia Romagna (pag.36-37), alla nota informativa AIFA (All.1) ed alle RCP dei singoli farmaci**

## **SCELTA DEL TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO**

**Per la scelta del trattamento antitrombotico il “Documento regionale di indirizzo” indica sulla base delle evidenze attualmente disponibili, che gli AVK siano il trattamento di riferimento per la maggior parte dei pazienti con FANV e che i NAO possano essere una opportunità per alcune categorie di pazienti (vedi QUESITO 5 RACCOMANDAZIONE LINEA DI INDIRIZZO RER, pag 34).**

### ***AVK RACCOMANDATI***

**il trattamento con AVK è raccomandato in (vedi QUESITO 3 RACCOMANDAZIONE LINEA DI INDIRIZZO RER, pag 29).**

- a) Pazienti > 80 anni già in AVK con buon controllo terapeutico**
- b) Pazienti in doppia antiaggregazione**
- c) Pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale**

### ***NAO PREFERIBILI :***

**il trattamento con NAO è preferibile per (vedi QUESITO 2 RACCOMANDAZIONE LINEA DI INDIRIZZO RER, pag 20)**

**Pazienti già in trattamento con AVK quando :**

- a) negli ultimi sei mesi TTR < 60% o percentuale controlli rispetto al range <50%**

**Pazienti già in trattamento con AVK con TTR > 60% SE :**

- a) difficoltà logistiche-organizzative (VEDI DEFINIZIONE AZIENDALE)**
- b) Dosaggio AVK basso (warfarin < 8.75 mg/w, acenocumarolo < 6 mg/w)**

## **Pazienti di nuova diagnosi quando :**

- a) Paz.in FA trattati come alternativa con ASA**
- b) Difficoltà logistiche-organizzative (VEDI DEFINIZIONE AZIENDALE)**
- c) condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o inaccettabile terapia con AVK**
- d) pazienti che necessitano di farmaci che possono avere interazioni con AVK**
- e) pregressa emorragia intracranica con necessità di terapia antitrombotica per alto rischio trombotico**
- f) FA da sottoporre a CVE (Studio RE-LY, Pradaxa)**

## ***NAO NON UTILIZZABILI***

**il trattamento con NAO non è raccomandato per (vedi QUESITO 4 RACCOMANDAZIONE LINEA DI INDIRIZZO RER, pag 33)**

- a) Pazienti con ridotta funzionalità renale (valutare FG < 30 ml/min Pradaxa, <15 ml/min Xarelto e Eliquis)**
- b) Pazienti con FA nell'ambito di valvulopatia clinicamente rilevabile**
- c) Pazienti con protesi valvolare meccanica**
- d) Pazienti in trattamento con farmaci clinicamente interferenti con NAO (ALL.7)**

## **DOSAGGI CONSIGLIATI NAO**

**I dosaggi dei NAO, derivati dagli studi attualmente disponibili, devono essere valutati con attenzione, rispetto alle condizioni cliniche individuali del paziente.**

**Si rimanda, per una corretta decisione al “Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare” emanato dalla Regione Emilia Romagna (pag.36-37) ed alle RCP dei singoli farmaci**

**\* Si consiglia di valutare farmaci potenzialmente interferenti la cui associazione consiglia utilizzo con cautela ed adeguamento del dosaggio NAO (ALL.7)(**

## **PRECAUZIONI DI IMPIEGO SECONDO I CRITERI DI ESCLUSIONE UTILIZZATI NEGLI STUDI CLINICI SUI NAO**

**Da considerare prima di prescrivere NAO**

### ***DABIGATRAN (PRADAXA<sup>•</sup>)***

Per l'utilizzo di DABIGATRAN (PRADAXA<sup>®</sup>) non esistono evidenze scientifiche per il suo impiego nelle condizioni previste dai criteri di esclusione dello studio RE\_LY, in quanto non vi è esperienza oggettiva.

(vedi LINEA DI INDIRIZZO RER, pag 36 -38, RCP PRADAXA)

### ***RIVAROXABAN (XARELTO<sup>®</sup>)***

Per l'utilizzo di Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup>) non esistono evidenze scientifiche per il suo impiego nelle condizioni previste dai criteri di esclusione dello studio ROCKET AF, in quanto non vi è esperienza oggettiva:

(vedi LINEA DI INDIRIZZO RER, pag 36-38, RCP XARELTO)

### ***APIXABAN (ELIQUIS<sup>°</sup>)***

Per l'utilizzo di Apixaban (Eliquis <sup>®</sup>) non esistono evidenze scientifiche per il suo impiego nelle condizioni previste dai criteri di esclusione dello studio ARISTOTLE, in quanto non vi è esperienza oggettiva:

## **TEST EMATOCHIMICI E COAGULATIVI RACCOMANDATI**

**I test sotto riportati devono essere eseguiti e disponibili prima di iniziare il trattamento con NAO.**

### **TEST EMATOCHIMICI**

**A) Emocromo**

**B) Funzionalità renale (Azotemia, Creatininemia con calcolo F.G.)**

**C) Funzionalità epatica (ALT, AST, Bilirubina totale)**

### **TEST EMOCOAGULATIVI**

**A) Emocoagulazione PT, aPTT, Fibrinogeno)**

**Alle successive visite di follow up è consigliabile avere disponibili :**

### **TEST EMATOCHIMICI**

**A) Emocromo**

**B) Funzionalità renale (Azotemia, Creatininemia con calcolo F.G.)**

**C) Funzionalità epatica (ALT, AST, Bilirubina totale)**

**Nel corso del follow up, quando giustificati da variazioni cliniche individuali (modifica stato di salute, inizio termine di farmaci potenzialmente interferenti, preparazione interventi chirurgici o manovre invasive, in occasione di eventi avversi), per maggiori dettagli vedi pagina successiva, per verificare le condizioni in cui la determinazione dell'effetto anticoagulante NAO è raccomandata.:**

**A) aPTT e se disponibile Tempo di trombina diluito , per Dabigatran (Pradaxa<sup>o</sup>)**

**B) PT (espresso come Ratio) e se disponibile Dosaggio i Xa , per Rivaroxaban (Xarelto<sup>o</sup>), Apixaban (Eliquis<sup>o</sup>)**

**Nei pazienti in terapia con NAO, l'aggiustamento posologico sulla base dei test emocoagulativi specifici non è necessario. Tuttavia, in alcune condizioni conoscere l'effetto dei NAO tramite test di laboratorio ha un ruolo importante.**

**SI RIPORTA QUANTO RACCOMANDATO DA FCSA IN PARTICOLARI CONDIZIONI CLINICHE.**

- 1) Pazienti che si presentino in emergenza con eventi trombotici o emorragici.**
- 2) Necessità di antagonizzare rapidamente l'effetto anticoagulante del farmaco (i.e.chirurgia d'urgenza).**
- 3) Necessità di sottoporre pazienti in terapia con NAO a chirurgia e/o interventi invasivi.**
- 4) Pazienti con insufficienza renale o epatica.**
- 5) Interazione con altri farmaci che possono ridurre o potenziare l'effetto dei NAO.**
- 6) Pazienti con estremi di peso (eccessiva magrezza o obesità).**
- 7) Nelle circostanze in cui si rende necessaria la valutazione dell'aderenza al trattamento NAO**

**Test emocoagulativi consigliati nei diversi NAO**

### **Dabigatran (Pradaxa<sup>o</sup>)**

**Si raccomanda l'esecuzione del Tempo di Trombina diluito (dT<sub>T</sub>) o del tempo di ecarina (EcarinClotting Time, ECTo ECA)**

**I risultati dei suddetti test devono essere espressi come concentrazione del farmaco.**

**E' necessario che i laboratori mettano a punto tali test al più presto essendo il farmaco disponibile da alcuni mesi anche nel mercato italiano. Tuttavia, in questa fase iniziale e in attesa di disporre dei test raccomandati, l'uso di APTT può consentire una valutazione di massima dell'effetto del farmaco, anche se si deve ricordare che si tratta di un test poco sensibile e con un'ampia variabilità dipendente dal reagente utilizzato.**

**La normalità del tempo di trombina, proprio per l'estrema sensibilità a dabigatran, e' espressione di assenza del farmaco per quasi tutti i reagenti del commercio.**



## **Rivaroxaban( Xarelto<sup>o</sup>), Apixaban (Eliquis<sup>o</sup>)**

**Si raccomanda l'esecuzione dell'attività anti-FXa o del tempo di protrombina (PT). Il primo test risulta più sensibile a basse concentrazioni di rivaroxaban.**

**I risultati del PT devono essere espressi in termini di rapporto (paziente su normale),.**

**Anche in questo caso è necessario che i laboratori mettano a punto i test raccomandati.**

**I risultati di entrambi i test possono anche essere espressi in termini di concentrazione del farmaco.**

**E' necessario che i laboratori mettano a punto tali test al più presto essendo il farmaco disponibile da alcuni mesi anche nel mercato italiano. Tuttavia, in questa fase iniziale e in attesa di disporre dei test raccomandati, l'uso di APTT può consentire una valutazione di massima dell'effetto del farmaco, anche se si deve ricordare che si tratta di un test poco sensibile e con un'ampia variabilità dipendente dal reagente utilizzato.**

### **TEMPI DI ESECUZIONE DEI TEST**

**Si raccomanda di valutare sempre accuratamente il periodo intercorso tra l'ultima somministrazione del NAO e l'esecuzione del prelievo, considerando che i valori di picco vengono generalmente raggiunti due ore dopo dall'assunzione, dopo di che la concentrazione decade progressivamente e raggiunge il valore minimo (valle) dopo 12 o 24 ore, a seconda che il farmaco sia assunto due o una volta al giorno. In merito alle concentrazioni terapeutiche, non esistono ancora indicazioni definitive sui limiti di allarme (per emorragia o trombosi). E' ancora dibattuto se sia più indicata la determinazione dell'effetto anticoagulante prima dell'assunzione della dose successiva (valle) o in corrispondenza del valore di picco.**

## **COMPILAZIONE PIANO TERAPEUTICO**

**La RER ha previsto la compilazione di un piano terapeutico regionale, da rinnovare ogni 6 mesi, in allegato copia cartacea PT RER (ALL.8).**

**In questo ambito la RER ha realizzato la possibilità della compilazione centralizzata elettronica del PT, con accesso dedicato ai Centri autorizzati. Tale procedura dovrebbe auspicabilmente permetterci anche di colmare, a carico della RER, il debito informativo con AIFA (compilazione PT AIFA)**

**A livello delle singole Aziende è auspicabile, per la compilazione del piano terapeutico, utilizzare gli applicativi locali (per quanto riguarda la nostra Provincia il progr. P.A.R.M.A., già in uso per la gestione AVK, ma adattato anche alla gestione NAO) e trasmettere automaticamente il PT alla RER, tramite specifiche dedicate.**

## **EDUCAZIONE INFORMAZIONE DEL PAZIENTE**

**I NAO, come loro caratteristica peculiare, hanno una breve emivita e sono soggetti ad una riduzione dell' effetto dopo 12 o 24 ore, si rende quindi necessario adottare misure per ottenere una collaborativa aderenza del paziente al trattamento. Si suggerisce di utilizzare queste procedure sia nel corso della Prima visita come pure a tutti gli accessi successivi.**

**Si ritiene inoltre indispensabile fornire al paziente un documento identificativo personale specifico per il trattamento consigliato.**

### **INFORMAZIONE DETTAGLIATA ED ESAUSTIVA SULLA SCELTA TERAPEUTICA :**

- a) Guida per il paziente**
- b) Lettera informativa MMG**

### **FIRMA CONTESTUALE :**

**informativa sul trattamento antitrombotico  
e sul trattamento dati sensibili del paziente**

### **CONSEGNA DOCUMENTO ATTESTANTE LA TERAPIA ASSEGNATA**

**(Allegati 3- 4-5-)**

## **CONTROLLI CLINICI PERIODICI PAZIENTI IN NAO ARRUOLAMENTO E FOLLOW UP**

**Il follow up dei pazienti con FANV in trattamento con NAO dovrebbe essere condiviso fra i Centri Autorizzati, UO coinvolte (i.e. Medicina d'Urgenza, Pronto soccorso ed i MMG, in modo da poter erogare un trattamento antitrombotico efficace e nello stesso tempo sicuro.**

**Si propone quindi uno schema di follow up per i pazienti in NAO che preveda un approccio soprattutto clinico, pur non trascurando gli aspetti particolari in cui si renda necessaria la esecuzione di test di laboratorio. Schematicamente si può riassumere il follow up da condurre nei pazienti in NAO :**

- 1) Prima visita**
- 2) Controlli clinici periodici**

**Allegato 8**

## **PRIMA VISITA**

### **PROCEDURE DA GARANTIRE a carico di CENTRI. AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE NAO**

- 1) Verifica indicazioni al trattamento antitrombotico  
comprensiva di visita medica, valutazione patologie concomitanti e  
trattamenti in corso e relativa registrazione sul supporto informatico  
dedicato attraverso compilazione della CHECK LIST (All. 2)**
- 2) Scelta trattamento antitrombotico**
- 3) Valutazione test ematochimici (per verifica di eventuali  
controindicazioni/precauzioni al trattamento con NAO )**
- 4) Educazione/informazione paziente**
- 5) Redazione Piano Terapeutico e relative indicazioni sul suo impiego**
- 6) Prescrizione test ematochimici da eseguire in prossimità della visita  
successiva**
- 7) Compilazione Cartella Clinica informatizzata dedicata alla gestione NAO  
Comprensiva di registrazione dati clinici laboratoristici**
- 8) Informazioni sulle modalità esecuzione follow up terapeutico**
- 9) Esplicitazione sui riferimenti logistici (per comunicazioni riguardanti  
NAO, necessità interventi chirurgici, manovre invasive, eventi avversi,  
effetti collaterali, necessità' inizio o termine terapie associate).**
- 10) Redazione referto specialistico comprensivo data successiva visita**

**Vedi allegato 6**

## **VISITE SUCCESSIVE**

**PROCEDURE DA GARANTIRE a carico di CENTRI. AUTORIZZATI ALLA  
PRESCRIZIONE NAO , in collaborazione con MMG)**

### **PROCEDURE DA GARANTIRE**

**1) VISITA MEDICA**

**comprensiva di valutazione patologie e trattamenti concomitanti in corso e  
relativa registrazione sul supporto informatico dedicato**

**2) Acquisizione informazioni e commenti clinici da parte del MMG**

**3) VALUTAZIONE ADERENZA AL TRATTAMENTO**

**4) VERIFICA TEST EMATOCHIMICI PRECEDENTEMENTE  
PRESCRITTI, (per valutazione di eventuali controindicazioni/precauzioni  
al trattamento con NAO ).**

**5) REGISTRAZIONE EVENTI AVVERSI ED EFFETTI COLLATERALI  
eventualmente OCCORSI nel periodo intercorrente**

**6) REGISTRAZIONE PATOLOGIE CONCOMITANTI nel periodo  
intercorrente**

**7) REGISTRAZIONE TERAPIE CONCOMITANTI nel periodo  
intercorrente**

**8) Prescrizione test ematochimici da eseguire in prossimità della visita  
successiva**

**9) REDAZIONE REFERTO SPECIALISTICO COMPRENSIVA DATA  
SUCCESIVA VISITA**

**Vedi allegato 6**

**PROPOSTA DI CADENZA TEMPORALE DEI CONTROLLI CLINICI  
PERIODICI PAZIENTI IN NAO DELLE VISITE SUCCESSIVE  
ALL'INIZIO NAO**

**I CONTROLLI PERIODICI POTREBBERO ESSERE ESEGUITI :**

- 1) DOPO 30 GIORNI DALL'INIZIO NAO.**
- 2) TERZO MESE (opzionale)**
- 3) SESTO MESE**
- 4) A CADENZA SEMESTRALE ( REDAZIONE NUOVO PIANO  
TERAPEUTICO)**

**In caso di eventi contingenti (i.e. necessità interventi chirurgici, manovre invasive, eventi avversi, effetti collaterali, necessità inizio o termine terapie associate), disponibilità all'accesso ai Centri Autorizzati alla prescrizione dei NAO**

## **PASSAGGIO DA un trattamento anticoagulante all'altro**

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

**Le indicazioni di seguito riportate derivano dalle indicazioni contenute in diverse raccomandazioni di società scientifiche, European Heart Rhythm Association (EHRA) e Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie antitrombotiche (FCSA)**

**Si suggerisce, tuttavia, di consultare sempre le RCP dei singoli NAO**

### **DA AVK A NAO**

**Se l'INR è  $\leq 2$  si possono assumere subito i NAO.**

**Se l'INR è compreso tra 2,0 e 3,0, sospendere il warfarin e iniziare i NAO quando INR inferiore a 2, presumibilmente 48 ore dopo l'ultima assunzione di warfarin o 24 ore dopo assunzione di acenocumarolo. E' sempre raccomandabile la determinazione INR.**

**Se l'INR è  $>3$ , sospendere il warfarin e controllare l'INR dopo 48 ore.**



## **PASSAGGIO DA NAO A AVK**

**E' noto che l'effetto anticoagulante dei farmaci AVK si dimostra dopo alcuni giorni dall'inizio della assunzione, con importanti variabilità individuali. Si consiglia quindi di somministrare AVK e NAO contemporaneamente sino al raggiungimento di valori di INR in range terapeutico. In questa fase non si consiglia di utilizzare dose di carico per AVK. Dato che alcuni NAO possono influenzare i valori di PT è necessario eseguire il test prima della assunzione dei NAO e 24 ore dopo la sospensione dei NAO. Necessari poi controlli ravvicinati dell'INR come usuale all'inizio degli AVK**

## PREPARAZIONE INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVE

Le indicazioni di seguito riportate derivano dalle indicazioni contenute in diverse raccomandazioni di società scientifiche (European Heart Rhythm Association EHRA) e Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie antitrombotiche (FCSA)

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

Si suggerisce, tuttavia, di consultare sempre le RCP dei singoli NAO

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

| Creatinina clearance | Dabigatran                |                           | Rivaroxaban               |                           | Apixaban                  |                           |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                      | Chirurgia a basso rischio | Chirurgia ad alto rischio | Chirurgia a basso rischio | Chirurgia ad alto rischio | Chirurgia a basso rischio | Chirurgia ad alto rischio |
| ≥80 ml/min           | ≥24 h                     | ≥48 h                     | ≥24 h                     | ≥48 h                     | ≥24 h                     | ≥48 h                     |
| 50-80 ml/min         | ≥36 h                     | ≥72 h                     | ≥24 h                     | ≥48 h                     | ≥24 h                     | ≥48 h                     |
| 30-50 ml/min         | ≥48 h                     | ≥96 h                     | ≥24 h                     | ≥48 h                     | ≥24 h                     | ≥48 h                     |
| 15-30ml/min          | Non indicato              | Non indicato              | ≥36 h                     | ≥48 h                     | ≥36 h                     | ≥48 h                     |

Tab 1

Si raccomanda comunque di eseguire sempre un attento monitoraggio della attività anticoagulante mediante test di funzionalità emostatica specifici, prima di eseguire le procedure

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

## **COMPORTAMENTO IN CASO DI EVENTI EMORRAGICI**

**Per una corretta pianificazione degli interventi necessari in caso di manifestazioni emorragiche in corso di NAO è necessario dare una definizione di emorragia minore o maggiore ed emorragia che mette a rischio la vita.**

**Di propone la seguente classificazione :**

### **A) EMORRAGIA CHE METTE A RISCHIO LA VITA**

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

### **B) EMORRAGIA MAGGIORE**

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

### **C) EMORRAGIA MINORE**

- 1) Emorragie non comprese fra le precedenti**

## **TRATTAMENTO EMORRAGIE**

**Attualmente non esiste per nessuno dei NAO alcun antidoto selettivo capace di neutralizzare l'effetto di questi farmaci e non sono disponibili studi che indirizzino all'impiego di misure specifiche.**

**E' inoltre necessario ricordare che i NAO hanno una breve emivita e si può presumere che in condizioni di funzionalità renale normale la funzione emostatica si può normalizzare fra le 12 e le 24 ore in funzione del farmaco utilizzato, ma più lentamente se concomita ridotta funzionalità renale (vedi tab.1).**

### **MINORI**

- 1) Informazione sul tipo di NAO, sulla ultima assunzione e dosaggio giornaliero, farmaci concomitanti, anamnesi su precedenti eventi emorragici**
- 2) Valutare funzione emostatica, test emocoagulativo specifico (se disponibile) per valutazione concentrazione farmaco, filtrato glomerulare, emocromo.**
- 3) Adottare misure di emostasi locali, quando possibile**
- 4) Valutare la possibilità di utilizzare farmaci antifibrinolitici**
- 5) Sospendere temporaneamente il trattamento NAO in presenza di attività anticoagulante dimostrata**
- 6) Indagare su eventuali cause locali**

### **EMORRAGIE MAGGIORI**

- 1) Informazione sul tipo di NAO, sulla ultima assunzione e dosaggio giornaliero, farmaci concomitanti (con particolare riferimento ai farmaci che potenziano l'effetto NAO) , anamnesi su precedenti eventi emorragici.**
- 2) Valutare funzione emostatica, test emocoagulativo specifico (se disponibile) per valutazione concentrazione farmaco, filtrato glomerulare, emocromo, esami ematochimici di routine.**
- 3) Adottare misure di emostasi locali, quando possibile**

- 4) Valutare la possibilità di utilizzare farmaci antifibrinolitici**
- 5) Sospendere temporaneamente il trattamento NAO in presenza di attività anticoagulante dimostrata**
- 6) Mantenere la diuresi**
- 7) Emotrasfusione (GR) e plasma fresco congelato se necessario**
- 8) Infusione di concentrati piastrinici in caso di piastrinopenia o piastrinopatia iatrogena**
- 9) DDAVP può essere considerato (non esistono evidenze cliniche in caso di eventi emorragici)**
- 10) Considerare la dialisi (solo per Dabigatran)**

## **EMORRAGIA CHE METTE A RISCHIO LA VITA**

**Oltre alle misure segnalate sopra per le Emorragie Maggiori**

- 1) Concentrati del complesso protrombinico- PCC (non esistono evidenze cliniche in caso di eventi emorragici)**
- 2) Concentrati complesso protrombinico attivati aPCC (non esistono evidenze cliniche in caso di eventi emorragici) , va considerato inoltre che il loro impiego ha dimostrato un potenziale rischio di trombosi arteriose**
- 3) Fattore VII ricombinante (non esistono evidenze cliniche in caso di eventi emorragici) , va considerato inoltre che il suo impiego ha dimostrato un potenziale rischio di trombosi arteriose**

## **PERCORSO ORGANIZZATIVO**

### **MODALITA' OPERATIVE PER GESTIONE PAZIENTI IN NAO**

**Storicamente nella nostra Provincia la gestione dei pazienti in trattamento antitrombotico con AVK avviene attraverso modalità informatizzate. Esiste infatti un “Data Base” provinciale in cui afferiscono e sono disponibili ai vari Centri provinciali tutti i dati clinico/laboratoristi dei pazienti in AVK, consentendo una gestione informatizzata della terapia oltre ad uniformare ed omogeneizzare le modalità prescrittive, nell’ambito delle diversità socio-assistenziali ed organizzative esistenti.**

**Questo programma gestionale è già in uso nella maggior parte dei Centri autorizzati e potrebbe essere impiegato anche dai Centri autorizzati che non lo utilizzano, dando loro “semplicemente” la autorizzazione all’accesso, senza nessun costo aggiuntivo, a parte un breve corso di formazione.**

**Il programma gestionale unico per le due Aziende è stato e sarà modificato in base alle esigenze cliniche ed organizzative indispensabili per la gestione anche dei trattamenti antitrombotici con i NAO :**

- 1) cartella clinica dedicata**
- 2) registrazione Check list di inizio NAO**
- 3) registrazione ed invio a RER PT informatizzato (sec specifiche regionali), da valutare e concordare con responsabili servizi informatici Aziendali**
- 4) registrazione eventi avversi (per dar risposta al debito informativo RER)**
- 5) gestione cartella clinica dedicata ai NAO**
- 6) gestione appuntamenti per follow up pazienti in NAO**
- 7) gestione informatizzata referti da condividere con MMG, da valutare e concordare con responsabili servizi informatici Aziendali**

**Una tale modalità di gestione permetterà di uniformare le modalità prescrittive di TUTTI i Centri autorizzati provinciali ed è potenzialmente utilizzabile per una eventuale, dopo condivisione a livello Aziendale, gestione integrata NAO con MMG**

## **CONDIZIONE LOGISTICAMENTE DISAGIATA**

- a) Pazienti che per ragioni lavorative si trovano per lunghi periodi lontano dai Centri Sorveglianza TAO**
- b) pazienti che devono essere necessariamente accompagnati, da familiari o altri mezzi, al Centro Sorveglianza TAO o all'ambulatorio del Medico di Medicina Generale qualora aderente al percorso integrato TAO, per eseguire il prelievo venoso necessario alla determinazione dell'INR e contestuale prescrizione terapeutica**
- c) pazienti che per ragioni abitative devono affrontare un percorso gravoso per raggiungere il Centro Sorveglianza TAO o il Punto Prelievo dedicato.**
- d) Non rientrano in queste categorie pazienti che necessitano assenze dal lavoro per eseguire controlli presso il Centro Sorveglianza TAO**

## **PERCORSO PER PAZIENTI “DOMICILIARI” CANDIDATI A NAO**

**A) NUOVA DIAGNOSI**

**B) GIA' IN TRATTAMENTO CON AVK**

**(CON LA COLLABORAZIONE MMG)**

**Per poter garantire una terapia efficace e sicura si potrebbe proporre di attivare un percorso di gestione integrata in collaborazione con i MMG.**

**Il percorso :**

- 1) Identificazione pazienti “domiciliari” in trattamento AVK per FA (centro autorizzato in collaborazione con Distretto Cure Primarie)**
- 2) Valutazione criteri di eleggibilità, comprensiva della definizione del bilancio rischio/beneficio**
  - a) compilazione check list, All.2 del percorso clinico organizzativo, da parte del MMG**
  - b) Sintesi anamnestico-clinica**
  - c) Elenco farmaci associati**
- 3) Valutazione collegiale fra Centro autorizzato e MMG del (paziente) e conseguente definizione del trattamento antitrombotico da attuare.**
- 4) Informazione esaustiva al paziente (e/o suoi familiari) del trattamento consigliato.**
- 5) Organizzazione delle procedure di follow up (comprensiva rinnovo PT) in collaborazione con MMG e infermieri domiciliari, che potranno avere un ruolo professionale importante per garantire la sicurezza del farmaco e l'adesione del paziente al trattamento.**



## **PROCEDURE AMMINISTRATIVE - ACCESSO AL FOLLOW UP**

**Vedi Allegati 9 e 10**

## **PERCORSO PER LA PRESCRIZIONE E L' EROGAZIONE DEI FARMACI NAO**

### **Modalità di prescrizione**

**La prescrizione dei NAO a carico del SSR richiede la compilazione del Piano Terapeutico Regionale da parte degli specialisti afferenti ai Centri autorizzati dalla Regione Emilia Romagna**

**Il Piano terapeutico Regionale, che consentirà l' approvvigionamento del farmaco e il monitoraggio del grado di adesione alle Raccomandazioni regionali , dovrà essere redatto in triplice copia e consegnato al paziente ( in attesa di informatizzazione )**

### **Modalità di erogazione :**

#### **➤ Trattamento starter**

**In fase di dimissione e dopo visita specialistica dai Centri autorizzati dell' Ausl di Parma la distribuzione avverrà attraverso le farmacie ospedaliere dall' Ausl.**

**In caso di prescrizione da parte dei Centri autorizzati dell' Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, ( da confermare ) la consegna dei farmaci dopo dimissione sarà effettuata dalla Farmacia ospedaliera di A.O.U mentre dopo visita specialistica dei Centri autorizzati dell' Azienda Ospedaliero Universitaria dal punto di distribuzione diretta dell' Ausl ( adiacente alla Farmacia Ospedaliera ).**

**Il farmacista del SSR all' atto della prima erogazione dovrà provvedere al controllo del Piano Terapeutico e annotare sull' originale dello stesso :**

- Data di prima consegna del farmaco**
- Quantità consegnata (in unità posologica)**
- Quantità residua (in base alla dose/die e alla durata del trattamento indicate sul Piano Terapeutico)**
- Timbro e firma del Piano Terapeutico .**

**Il farmacista avrà cura di restituire all' utente il PT originale e una copia per il MMG e di informarlo che per le successive erogazioni dovrà recarsi in una delle farmacie aperte al pubblico , munito del PT originale e di ricetta SSR.**

➤ **Continuità terapeutica**

**Il paziente , per le successive dispensazioni del farmaco dovrà recarsi dal proprio medico curante, a cui consegnerà copia del PT.**

**Dato che i farmaci NAO sono soggetti a prescrizione medica limitativa, il MMG avrà cura di trascrivere la terapia prescritta dallo specialista su ricettario SSR per una durata massima di 30 giorni.**

**La ricetta SSR dovrà riportare i normali formalismi già previsti dalla convenzione.**

**Il MMG deve fare una ricetta separata in analogia agli altri farmaci oggetto della DPC.**

**Le farmacie convenzionate, sulla base dell'integrazione dell'accordo regionale DPC, s'impegheranno a garantire i controlli di appropriatezza prescrittiva ed in particolare dovranno verificare l' esistenza e la validità del PT regionale.**

**Le farmacie succitate provvederanno all'invio dei Piani Terapeutici al Servizio Farmaceutica Territoriale dell'AUSL in occasione della consegna mensile delle ricette.**