

Indicazioni operative per la terapia con NAO

Integrazione del documento regionale “Linee Guida di indirizzo per l’impiego dei NAO nella Regione Veneto” di cui al Decreto n. 75 del 25 luglio 2013

Follow-up dei pazienti in terapia con NAO da parte del MMG

Per i pazienti che iniziano la terapia con NAO, sia naive che dopo switch da AVK, è necessaria la programmazione del follow-up, su cui il paziente e/o i care-givers devono essere adeguatamente informati.

La relazione di visita emessa dallo specialista prescrittore deve essere visionata quanto prima dal MMG e deve contenere informazioni per il curante su quali strutture contattare per quello specifico paziente, anche in urgenza, in caso di complicanze maggiori. E’ altresì auspicabile che le UO autorizzate alla prescrizione forniscano il paziente di un modulo specifico, denominato “Tessera dell’anticoagulato” (**Allegato 1**) che accompagni il paziente nel corso del follow-up.

In assenza di eventi maggiori, il follow-up comprende di norma quanto riportato di seguito.

Ad un mese dall’inizio della terapia

- Anamnesi clinica con particolare rilievo all’eventuale comparsa di eventi emorragici o tromboembolici
- Valutazione dell’aderenza/persistenza alla terapia del paziente, e gli eventuali co-trattamenti. Il paziente deve avere ben chiaro che:
 1. il farmaco antitrombotico è un farmaco salvavita
 2. il farmaco antitrombotico funziona solo se assunto quotidianamente nel modo prescritto dal medico
 3. ogni dubbio/problema va immediatamente comunicato al medico

Chi prescrive regolarmente il farmaco è nella posizione migliore per verificare l’aderenza alla terapia: ad ogni prescrizione dovrebbe controllare nella cartella clinica che il numero delle confezioni prescritte sia sufficiente a fornire le dosi necessarie per tutto il periodo di tempo fino al prossimo controllo, ed alla successiva prescrizione verificare che non sia trascorso un intervallo di tempo superiore alle dosi prescritte. In caso di possibile inadeguata aderenza, il problema dovrebbe essere immediatamente affrontato con il paziente.

Al paziente deve essere esplicitato che la dose dimenticata può essere assunta fino a 6 ore prima dell’assunzione della dose successiva. Non assumere la dose dimenticata a meno di 6 ore dalla dose successiva.

A tre mesi dall’inizio della terapia

- Anamnesi clinica
- Valutazione dell’aderenza/persistenza
- Valutazione laboratoristica di Hb, transaminasi, creatininemia. Il monitoraggio della funzionalità renale con la formula di Cockcroft-Gault (calcolo automatico in alcuni software di cartella clinica, inserendo peso e altezza del paziente e il valore della creatinina ematica) è essenziale specialmente nei pazienti fragili, e soprattutto se in terapia con dabigatran, anche ai fini dell’eventuale necessità di adattamento del dosaggio del farmaco

Con frequenza annuale

- Anamnesi clinica
- Valutazione dell’aderenza/persistenza
- Valutazione laboratoristica di Hb, transaminasi, creatininemia
- Invio allo specialista prescrittore per il rinnovo del PT

Se la clearance della creatinina è < 60 ml/min o in presenza di un paziente con più di 75 anni o fragile, la valutazione della creatininemia deve essere semestrale.

Se la clearance della creatinina è < 30 ml/min, il paziente va rinvio quanto prima allo specialista prescrittore per rivalutare l’appropriatezza della terapia.

In caso di malattie intercorrenti che possono influenzare la funzionalità renale o epatica è necessaria la valutazione laboratoristica di creatininemia e transaminasi. E’ essenziale che in caso di eventi avversi o complicazioni il MMG possa quanto prima contattare il medico prescrittore.

Gestione delle complicanze emorragiche, traumi e manovre invasive o chirurgiche

Rispetto al trattamento con AVK, i NAO hanno il grande vantaggio di non richiedere il monitoraggio dell'INR; per contro, presentano una maggiore difficoltà della misura dell'effetto biologico e mancano di un antidoto specifico. Pertanto, se da un lato i NAO possono facilitare la gestione ordinaria della terapia, aumentando il numero di pazienti che potrebbero beneficiare dell'anticoagulazione, dall'altro rendono più complesso il caso del paziente con emergenze emorragiche o che necessiti di interventi di chirurgia d'urgenza.

La gestione delle complicanze derivanti dall'uso dei NAO richiede una collaborazione multidisciplinare che abbinì la conoscenza dei presidi terapeutici per il controllo delle complicanze emorragiche (incluso l'uso appropriato degli emoderivati e/o prodotti derivati dalla tecnologia ricombinante), la valutazione di test di laboratorio di secondo livello ed il know-how clinico per un corretto bilanciamento del rischio emorragico e trombotico individuale del paziente in ambito pre-operatorio e di urgenza/emergenza. Si conferma il ruolo fondamentale dei Centri per la sorveglianza della terapia anticoagulante (Centri CSA o TAO) e si auspica che a livello aziendale venga garantita, per quanto possibile, la presenza di medici esperti in emostasi e trombotosi, integrandone l'attività sia nel team NAO che nelle strutture aziendali dedicate al settore, sia con gli specialisti prescrittori ed i MMG, al fine di migliorare la qualità di cura dei pazienti.

Presupposti fisiopatologici

L'emivita dei NAO varia da 9 a 12 ore, ma può essere significativamente più lunga nei pazienti con alterata funzione renale (es. il doppio se CrCl<30 ml/h).

Sono disponibili **test calibrati per la misura plasmatica dei NAO** (ECT o dTT per dabigatran, antiXa per gli xabani). Si ritiene pertanto urgente che tali test debbano essere resi disponibili presso tutti i laboratori delle Aziende Sanitarie.

I test coagulativi di routine (PT o PTT) non sono sensibili a misurare concentrazioni di farmaco inferiori a 30 ng/mL ed inoltre non sono specifici, potendo risultare alterati a causa di comorbidità del paziente (es., epatopatia). Il PT, PTT e TT dovrebbero pertanto essere considerati complementari ai test calibrati nella gestione clinica del paziente, potendo solo identificare al più gli eccessi di anticoagulante¹. L'uso del PT nei pazienti in terapia con apixaban è fortemente sconsigliato, essendo questo test insensibile alla presenza di dosi non trascurabili di farmaco.

Non esistono al momento **antidoti specifici** per i NAO e non esiste una esperienza clinica sicura su come antagonizzare in vivo l'effetto di questi farmaci.

Per dabigatran si consiglia l'uso di complesso protrombinico attivato (FEIBA[®] 30-50 U/kg)²; per gli xabani l'uso di complesso protrombinico, a 3 o a 4 fattori (50 U/kg)³. L'effetto anticoagulante di dabigatran può essere revertito dalla emodialisi di urgenza, essendo il farmaco poco legato alle proteine plasmatiche.

Gestione della chirurgia elettiva

Assumendo che le dosi di farmaco siano ragionevolmente ridotte dopo due tempi di dimezzamento, la chirurgia elettiva può richiedere un minimo di 24 ore di sospensione dei NAO, con l'opzione per tempi ancora maggiori in caso di procedure a rischio emorragico e/o ridotta funzione renale. La **Tabella 1** riporta i tempi di sospensione necessari (in giorni) come rilevati dalla registrazione EMA, in funzione della funzione renale e del rischio emorragico operatorio.

A fini pratici, nella chirurgia elettiva è raccomandabile in tutti i pazienti che assumono NAO una sospensione di almeno 2 giorni del farmaco, da estendere ad almeno 4 giorni se presente riduzione della funzione renale.

Tabella 1. Giorni di sospensione richiesti per la chirurgia elettiva

Funzione renale (CrCL ml/min)	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Alto rischio emorragico	Basso rischio emorragico	Alto rischio emorragico	Basso rischio emorragico	Alto rischio emorragico	Basso rischio emorragico
≥ 80	2	1	2	1	2	1
50 – 80	2-3	1-2				
30 -50	4	2-3				
<30	6	4	4	2-3	ND	ND

Gestione della complicitanze emorragiche

La gestione delle complicitanze emorragiche in corso di NAO risulta complessa alla luce delle difficoltà di misura del farmaco e dell'assenza di antidoti specifici. Dovranno essere pertanto adottate delle misure che bilancino le condizioni generali del paziente con la severità della complicitanza emorragica in atto⁴ (Figura 1).

Sanguinamento lieve

Si tratta di un sanguinamento minore, che non richiede una valutazione in ambiente protetto e non causa rischio per la vita del paziente (es. emorragia congiuntivale, rettorragia in paziente con emorroidi, gengivorragia da spazzolamento, epistassi che si autorisolve con la compressione dell'ala nasale). Occorre inoltre tenere presente che in questi pazienti la sospensione prolungata del farmaco può esporre a rischio di complicitanze tromboemboliche. In questi casi, si consiglia pertanto solo il ritardo di 12 ore della somministrazione (o il salto della dose delle 12 ore seguenti per i farmaci somministrati b.i.d.).

Sanguinamento moderato

Si tratta di un sanguinamento che non può essere controllato da semplici manovre a domicilio o ambulatoriali, e che richiede pertanto un intervento medico. In questi casi, oltre alla sospensione della terapia con NAO, si dovranno attuare le seguenti misure:

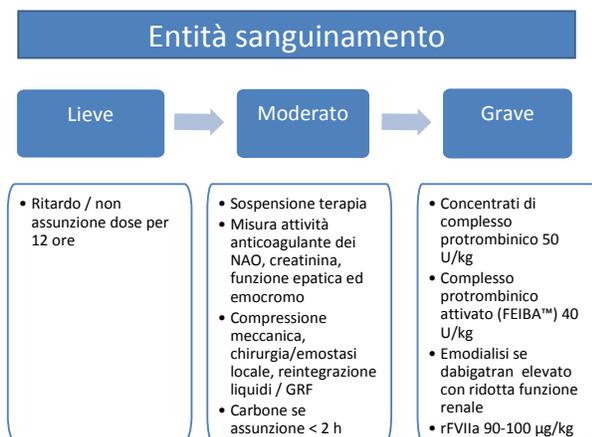
- accertarsi sull'ora di assunzione dell'ultima compressa
- inviare il paziente in un Reparto di Medicina di urgenza
- valutare i livelli di attività anticoagulante dei NAO con test specifici, creatinina, funzione epatica ed emocromo
- attuare misure di contenimento aspecifiche (compressione meccanica, chirurgia/emostasi locale, reintegrazione dei liquidi ed eventuale trasfusione di emazie)
- assunzione orale di carbone (se assunzione di NAO avvenuta entro le 2 ore precedenti)

Sanguinamento maggiore (rischio di vita e/o compromissione emodinamica)

Verificata la presenza significativa di farmaco in circolo, oltre alle misure sopra dette dovrà essere considerato secondo l'ordine riportato^{5, 6}:

- uso di concentrati di complesso protrombinico a 3 o a 4 fattori (50 U/kg peso corporeo), preferibilmente UMANCOMPLEX[®] da Piano Sangue;
- uso di complesso protrombinico attivato (FEIBA[®]) 40 U/kg peso corporeo;
- emodialisi in caso di elevati livelli di dabigatran associati a insufficienza renale (es. >200 ng/ml e CICr<50 ml/min⁷);
- uso di FVIIa ricombinante 90-100 µg/kg peso corporeo da riservare alle emorragie potenzialmente mortali che non hanno risposto alle precedenti terapie

Figura 1: Test di laboratorio e misure di emergenza attualmente disponibili⁸



Gestione della chirurgia di urgenza

La gestione della chirurgia di urgenza/emergenza presenta difficoltà simili alla gestione delle complicanze emorragiche. In caso di chirurgia di urgenza/emergenza (non differibile, **Figura 2**) si dovrà:

- accertarsi sull'ora di assunzione dell'ultima compressa; assunzione orale di carbone se il NAO è stato assunto meno di 2 ore prima (se compatibile con l'anestesia)
- valutare i livelli di attività anticoagulante dei NAO con test specifici, creatinina, funzione epatica ed emocromo

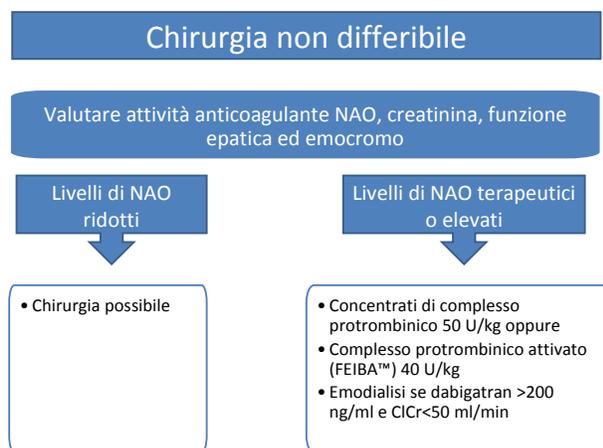
Verificata la presenza significativa di farmaco in circolo, si consideri:

- uso di concentrati di complesso protrombinico a 3 o a 4 fattori (50 U/kg peso corporeo), preferibilmente UMANCOMPLEX[®] da Piano Sangue;
- uso di complesso protrombinico attivato (FEIBA[®]) 40 U/kg peso corporeo;
- emodialisi in caso di elevati livelli di dabigatran associati a insufficienza renale (es. >200 ng/ml e ClCr<50 ml/min⁷);

Vanno quindi monitorati i livelli di NAO dopo la chirurgia, considerando la risomministrazione di concentrati o di complesso protrombinico attivato (FEIBA[®]) in caso di sanguinamento eccessivo a giudizio del chirurgo, valutando anche in base ai risultati dei test di laboratorio il rapporto tra rischio emorragico e rischio tromboembolico.

L'uso di FVIIa ricombinante va riservato alle emorragie potenzialmente mortali.

Figura 2: Chirurgia non differibile



Al fine di monitorare le complicanze emorragiche in corso di NAO può risultare importante attivare una sorveglianza mirata. Per consentire una raccolta standardizzata a livello regionale, si suggerisce l'adozione della Scheda allegata (**Allegato 2**).

Si raccomanda comunque che, in accordo con le Società Scientifiche della Medicina d'Urgenza (SIMEU Veneto) e dell'Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI Veneto) tali dati vengano raccolti in via informatica attraverso il Registro START (www.start-register.org).

Bibliografia

1. Baglin T et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11:756-760
2. Marlu R et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(8):217-224.
3. Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol*. 2013.
4. Heidbuchel H et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625-651.
5. van Ryn J et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116-1127.
6. Huisman MV et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*. 2012;107(5):838-847.

7. Pernod G et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(6-7):382-393.
8. Alikhan R et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J.* 2013.

Modalità di accesso allo specialista prescrittore per pazienti da avviare alla terapia con NAO

Nonostante la prescrizione dei NAO sia stata limitata da AIFA solo ad alcune categorie di specialisti con un piano terapeutico da rinnovarsi ogni anno, il ruolo del MMG rimane centrale sia prima che dopo l'inizio della terapia e può essere così sintetizzato:

- proporre i pazienti da avviare ai NAO secondo le indicazioni AIFA;
- inviarli agli specialisti con adeguata documentazione;
- contribuire all'informazione/formazione del paziente e familiari;
- verificare periodicamente la comprensione delle informazioni;
- favorire la continuità/aderenza terapeutica;
- intervenire in caso di dubbi/problemi/effetti indesiderati;
- evitare le interazioni farmacologiche;
- verificare periodicamente l'assenza di controindicazioni all'uso dei farmaci.

Si ricorda che le **Linee di indirizzo per l'impiego dei NAO nella Regione Veneto** raccomandano che in un paziente stabile, ben controllato in TAO, senza difficoltà ai controlli venga mantenuta la terapia con AVK.

In presenza invece di un paziente che presenti le indicazioni alla terapia con NAO, si propone che l'invio allo specialista per la valutazione e l'eventuale redazione del piano terapeutico avvenga mediante l'utilizzo di una scheda informativa standard, in accordo ai criteri AIFA (**Allegato 3**).

E' auspicabile che ciascuna Azienda ULSS attraverso il sistema intranet aziendale metta a disposizione un portale specifico sulla TAO al quale i MMG possano accedere, previa autenticazione riservata, per:

- inviare la richiesta di valutazione da parte dello specialista
- compilare la scheda per la presa in carico del paziente

Le richieste pervenute verranno valutate nell'ambito dell'Azienda ULSS.

Ciascuna Azienda ULSS, in accordo con il coordinatore del team NAO, dovrà attivarsi, mettendo a disposizione le risorse umane/tecnologiche necessarie, al fine di garantire che le schede inviate vengano validate e, sulla base di quanto riportato, inoltrate al centro autorizzato più idoneo per la presa in carico del paziente.