

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 AOI "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

SOMMARIO

SOMMARIO	1
REDAZIONE DEL DOCUMENTO	3
REFERENTE DOCUMENTO	3
GRUPPO DI LAVORO INTERAZIENDALE	3
VERIFICA E VALIDAZIONE	3
REVISIONE DEL DOCUMENTO.....	3
DIFFUSIONE DEL DOCUMENTO	3
ACRONIMI E ABBREVIAZIONI.....	4
OGGETTO E SCOPO	5
OGGETTO.....	5
SCOPO.....	5
CAMPO DI APPLICAZIONE.....	5
NAO AUTORIZZATI A LIVELLO REGIONALE.....	5
PREMESSA	6
FOLLOW UP	6
TIMING DI VALUTAZIONE.....	8
EFFETTI AVVERSI MINORI	8
ANTICOAGULANTI - CONFRONTO EFFETTI AVVERSI GASTROINTESTINALI	8
NAO - ASSORBIMENTO E METABOLISMO	9
NAO - INTERAZIONI FARMACOLOGICHE.....	11
NAO - MONITORAGGIO CLINICO-LABORATORISTICO	13
NAO - LIMITI DI RIFERIMENTO	14
NAO - MONITORAGGIO ATTIVITA' ANTICOAGULANTE.....	15
INFLUENZA DEI NAO SUI TEST COAGULATIVI	16
INFLUENZA DEI NAO SUI TEST COAGULATIVI SPECIALISTICI	18
NAO – TEST DI LABORATORIO DISPONIBILI	18
GESTIONE INTERVENTI CHIRURGICI IN CORSO DI NAO.....	19
INTERVENTO IN ELEZIONE - SOSPENSIONE PRE INTERVENTO	19
RISCHIO SANGUINAMENTO PROCEDURE CORRELATO	19
FATTORI A RISCHIO SANGUINAMENTO.....	21
REINTRODUZIONE POST- INTERVENTO.....	22
PROCEDURE URGENTI	24
RACCOMANDAZIONI - SISTEMA DI VALUTAZIONE.....	25
ACC/AHA	25
CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI).....	25
CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA).....	25
ACCP	25
CONGRUENZA (CLASSIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI).....	25
CONSISTENZA (LIVELLI DI EVIDENZA).....	25
BIBLIOGRAFIA	26



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



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



UPO
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

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

LINEE GUIDA CONSIDERATE	26
PUBBLICAZIONI	26
SITI DI RIFERIMENTO	27

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

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 Medicina 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.	Alessandro LUPI	Direttore SC Cardiologia - ASL VCO	F.to in originale
Dr.ssa	Maria Grazia CIANCI	Dir. Med. SC SIMT - ASL VC	F.to in originale
Dott.ssa	Federica PIERI	Dir. Farmacista SC Farmacia AOU	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	Elide AZZAN	Direttore Sanitario ASL Novara	F.to in originale
Dr.	Lorenzo Stefano MAFFIOLI	Direttore Sanitario ASL Biella	F.to in originale
Dr.	Arturo PASQUALUCCI	Direttore Sanitario ASL VC	F.to in originale
Dr.ssa	Emma ZELASCHI	Direttore Sanitario ASL VCO	F.to in originale
Dr.	Roberto SACCO	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.

NAO_GESTIONE_FOLLOW_UP_rev 180717.doc	DOCUMENTO INTERAZIENDALE AREA PIEMONTE NE (AIC3)	Pag. 3 di 27
Redatto:11/06/2018 GdL interaziendale	17/07/2018 Approvato: Direzioni Sanitarie AZIENDALI - Quadrante Nord Est Piemonte	Rev. 1



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



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



UPO
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

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

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

Copia ufficiale è pubblicata sui siti:

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

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 /NOAc
- 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
- GFR - velocità di filtrazione glomerulare
- H - ora
- ICH - emorragie intracraniche
- INR - International Normalized Ratio
- IRA - Insufficienza Renale Acuta
- LMWH - Low Molecular Weight Heparin
- MG - milligrammi
- Min - minuto
- MI - millilitro
- mmc - millimetro cubo
- NAO - Nuovi anticoagulanti orali (sinonimo di NOAc/DOAs)

NAO_GESTIONE_FOLLOW_UP_rev 180717.doc	DOCUMENTO INTERAZIENDALE AREA PIEMONTE NE (AIC3)	Pag. 4 di 27
Redatto:11/06/2018 GdL interaziendale	17/07/2018 Approvato: Direzioni Sanitarie AZIENDALI - Quadrante Nord Est Piemonte	Rev. 1



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



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



UPO
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

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

- NOAc - non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, sinonimo inglese di NAO
- 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
- VKA - Antagonisti Vitamina K

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

NAO_GESTIONE_FOLLOW_UP_rev 180717.doc	DOCUMENTO INTERAZIENDALE AREA PIEMONTE NE (AIC3)	Pag. 5 di 27
Redatto:11/06/2018 GdL interaziendale	17/07/2018 Approvato: Direzioni Sanitarie AZIENDALI - Quadrante Nord Est Piemonte	Rev. 1

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

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 comorbidità 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 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 attenta vigilanza, anche perché potrebbe trattarsi di pazienti "fragili" e i NAO sono farmaci con complicanze potenzialmente severe.

I pazienti necessitano di monitorare il trattamento inizialmente a 1 mese, 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 2018)

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



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

sanguinamenti occulti)

- nuove concomitanti prescrizioni terapeutiche o da banco
- valutazione dei livelli emoglobinici e delle funzionalità epatica e renale.

	Interval	Comments
1. Adherence	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • Instruct patient to bring NOAC card and complete list of medication: make note and assess average adherence • Re-educate on importance of strict intake schedule • Inform about adherence aids (special boxes; smartphone applications; ...). Consider specific adherence measuring interventions (review of pharmacy refill data; electronic monitoring⁵¹; special education session; ...)
2. Thromboembolism	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic circulation (TIA, stroke, peripheral) • Pulmonary circulation
3. Bleeding	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • 'Nuisance' bleeding: preventive measures possible? Motivate patient to diligently continue anticoagulation • Bleeding with impact on quality-of-life or with risk: prevention possible? Need for revision of anticoagulation indication, dose or timing?
4. Other side effects	Each visit	Carefully assess relation with NOAC: decide for continuation (and motivate), temporary cessation, or change of anticoagulant drug
5. Co-medications	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription drugs, over-the-counter drugs (Pharmacokinetics and drug-drug interactions of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants section). • Careful interval history: also temporary use can be risky
6. Blood sampling (incl. hemoglobin, renal and liver function)	Yearly	Patients other than those specified below
	6-monthly	≥75 years (especially if on dabigatran) or frail (see chapter 2)
	x-monthly	If renal function CrCl ≤60 mL/min: recheck interval = CrCl/10
	If needed	If intercurrent condition that may impact renal or hepatic function
7. Assessing and minimizing modifiable risk factors for bleeding	Each visit	<ul style="list-style-type: none"> • As recommended by current guidelines³ • Particularly: uncontrolled hypertension (systolic >160 mmHg), medication predisposing for bleeding (e.g. aspirin, NSAIDs), labile INR (if on VKA), excessive alcohol intake)
8. Assess for optimal NOAC and correct dosing	Each visit	Especially based on the above, re-assess whether <ol style="list-style-type: none"> The chosen NOAC is the best for the patient The chosen dose is correct

Legenda:

CrC: clearance creatinina (metodo Cockcroft), TIA: Attacco ischemico transitorio, PPI: inibitori di pompa protonica.

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>.

Fig. 1- EHRA 2018-Chek list di monitoraggio



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



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



UPO
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

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

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 $CrCl \leq 50$ mL/min.

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 antiplastrico/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_GESTIONE_FOLLOW_UP_rev 180717.doc	DOCUMENTO INTERAZIENDALE AREA PIEMONTE NE (AIC3)	Pag. 8 di 27
Redatto:11/06/2018 GdL interaziendale	17/07/2018 Approvato: Direzioni Sanitarie AZIENDALI - Quadrante Nord Est Piemonte	Rev. 1

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 AOUI "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

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

NAO - ASSORBIMENTO E METABOLISMO

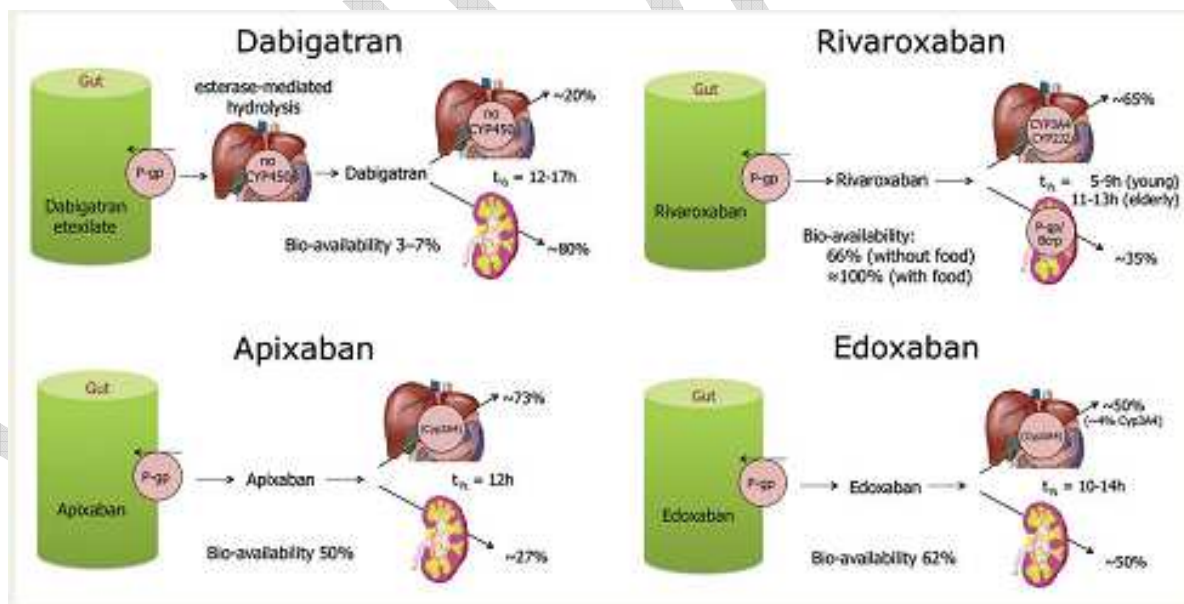


Fig. 2 - NAO – Assorbimento e metabolismo a confronto



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 AOUI "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

	Dabigatran ^{158,182}	Apixaban ¹⁸³	Edoxaban ¹⁸⁴	Rivaroxaban ^{185,186}
Bioavailability	3-7%	50%	62%	15 mg/20 mg: 66% without food, 80-100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Plasma protein binding	35%	87%	55%	95%
Dialysability	50-60% (in part dialysable)	14% (in part dialysable)	n.a. (in part dialysable)	n.a. (in part dialysable)
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes [elimination, moderate contribution ($\approx 25\%$) ⁷]	Minimal (<4% of elimination)	Yes (hepatic elimination $\approx 18\%$) ¹³¹
Absorption with food	No effect	No effect	6-22% more; minimal effect on exposure	+39% more (see above)
Absorption with H2B/PPI	-12% to 30% (not clinically relevant)	No effect	No effect	No effect
Asian ethnicity	+25% ¹⁶⁶	No effect	No effect	No effect
Elimination half-life	12-17 h	12 h	10-14 h	5-9 h (young)
				11-13 h (elderly)
Other	Dyspepsia (5-10%)			Intake of 15 mg/20 mg with food mandatory

⁷Hepatic metabolism in total of $\approx 25\%$, mostly via CYP3A4, with minor contributions of CYP1A2, 2J2, 2C8, 2C9, and 2C19.

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 AOUI "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

NAO - INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) ¹³¹
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% ^{SmPC}	No PK data ^a	+40% ¹³²⁻¹³⁴	Minor effect ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{SmPC}	No effect ¹³⁵	No effect	No effect ^{SmPC}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ^{SmPC}	+40% ¹³⁶	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 × 75 mg if CrCl 30-50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% ⁹	Moderate effect, should be avoided
Quinidine	P-gp competition	+53% ^{SmPC}	No data yet	+77% ¹³⁷ (no dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12 to 180% ^{SmPC} (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{137,142} (no dose reduction required by label)	No effect
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	No relevant interaction	No data yet	No effect	No effect
Ticagrelor	P-gp competition	+25% ^{SmPC} (give loading dose 2h after dabigatran) ^d	No data	No data	No data
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	Moderate P-gp competition and strong CYP3A4 inhibition	+15 to 20%	+60% AUC +30% C _{max}	+90% ^{SmPC}	+34% (Erythromycin)/ +54% (Clarithromycin) ^{SmPC129}
Rifampicin	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers	Minus 66% ^{SmPC}	Minus 54% ¹³⁸	Minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50% ^{SmPC}



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

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{SmPC}	No data yet	Up to +153% ¹²⁹
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ^{SmPC}
Itraconazole; Ketoconazole; Voriconazole	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140 to 150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30–50 mL/ min)	+100% ¹³⁶	+87 to 95% ¹³² (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% ^{SmPC}
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition	SmPC	SmPC		SmPC
Others					
Naproxen	P-gp competition; pharma- codynamically increased bleeding time	No data yet	+55% ¹³⁹	No effect	No data yet
H2B; PPI; Al-mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12–30%	No effect	No effect ^{SmPC}	No effect ¹⁴⁰
St. John's wort	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers				
Other factors					
Age ≥80 years	Potential for Increased plasma levels		b	c	
Age ≥75 years	Potential for Increased plasma levels			c	
Weight ≤60 kg	Potential for Increased plasma levels		b	b	
Renal function	Increased plasma level	See Figure 4			
Other increased bleeding risk		<ul style="list-style-type: none"> Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants History of GI bleeding Recent surgery on critical organ (brain; eye) Frailty/falls risk St.p bleeding or predisposition (anaemia, thrombocytopenia) 			

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

Legenda: BIANCO: non rilevante .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. MARRONE controindicato per riduzione dei livelli plasmatici di NAO. OMBREGGIATURA : dati non disponibili

BLU The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant. Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.

BCRP- proteina resistente tumore mammario, NSAID- FANS – antiinfiammatori non steroidei, H2B- H2 bloccanti, PPI - inibitori di pompa, GI- gastrointestinale a - 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

a-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-3 clinical trials.29,30 No direct PK interaction data available.

b-Dose reduction based on published criteria / c- l' età non ha effetti significativi dopo aggiustamento per peso o funzionalità renale..

d- Data from Phase I study. Evidence from Re-DUAL PCI indicate safety in the (small) subgroup on dabigatran and ticagrelor.

Fig. 4 - NAO: Interazioni Farmacologiche

NAO - MONITORAGGIO CLINICO-LABORATORISTICO

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

La funzione renale, 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.

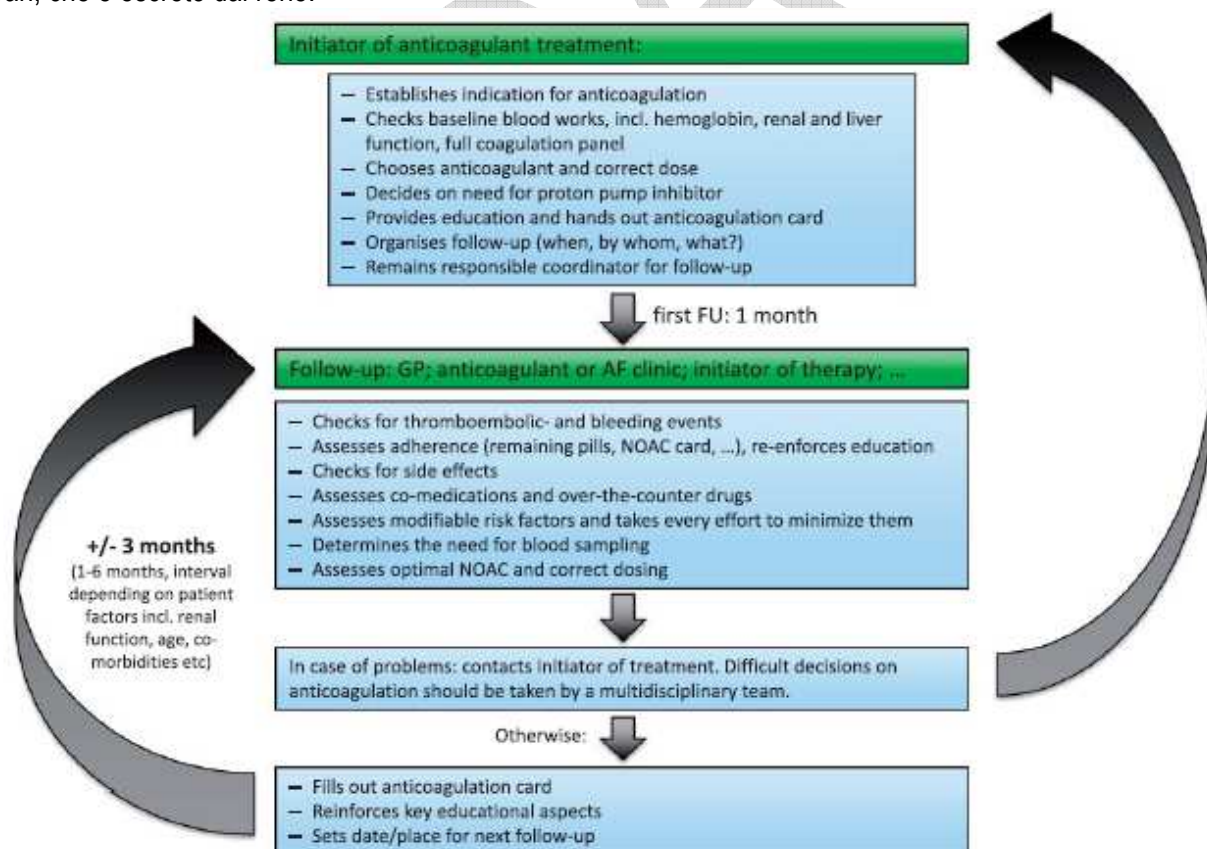


Fig. 5 - EHRA 2015_Follow Up NAO – modalità di conduzione

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 AOU "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

In accordo con le Linee Guida EHRA 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 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

I dosaggi sotto riportati possono differire leggermente dai valori presenti nelle più recenti LG EHRA 2018, in ragione dell'ampia variabilità della popolazione test.

Proprio per tale motivo, i range qui indicati devono essere di riferimento per tutte le determinazioni effettuate presso i laboratori dell'AOU Novara o dell'Ospedale di Biella.

FARMACO	DOSE (mg)/die	NADIR (ng/ml) (12-24 h dall'ingestione)	PICCO (ng/ml) (2-3 h dall'ingestione)
Dabigatran	150 x 2	40 - 215	74 - 383
	110 x 2	28 - 155	52 - 275
Apixaban	2.5 x 2	20 - 94	36 - 100
	5 x 2	41 - 230	91 - 321
Rivaroxaban	10 x 1	1 - 38	91 - 195
	15 x 1	18 - 136	178 - 313
	20 x 1	12 - 137	184 - 343
Edoxaban	30 x 1	non disponibile	non disponibile
	60 x 1	non disponibile	non disponibile

Lippi G and Favaloro EJ Clin Chem Lab Med 2015; 53:185-97, Samuelson BT e Cuker A Blood Rev 2016 (DOI:10.1016/j.blre.2016.08.006) e Indicazione sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali - Regione Emilia Romagna 2016.

NAO_GESTIONE_FOLLOW_UP_rev 180717.doc	DOCUMENTO INTERAZIENDALE AREA PIEMONTE NE (AIC3)	Pag. 14 di 27
Redatto:11/06/2018 GdL interaziendale	17/07/2018 Approvato: Direzioni Sanitarie AZIENDALI - Quadrante Nord Est Piemonte	Rev. 1



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



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



UPO
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

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 AOUs "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

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.**

Fanno eccezione alcune condizioni cliniche quali:

- Pazienti con eventi trombotici o emorragici durante terapia per stabilire se l'evento avverso sia imputabile a concentrazioni troppo basse o elevate di farmaco.
- Necessità di antagonizzare rapidamente l'effetto anticoagulante del farmaco o perché il paziente sanguina o perché deve essere sottoposto in urgenza a manovre invasive e/o interventi chirurgici "non differibili" (emergenza)
- In caso di sospetto di alterazione della funzionalità renale o epatica.
- Interazione con altri farmaci che possono ridurre o potenziare l'effetto dei DOAC (vd. tabelle a pag.11 e12)
- Pazienti con estremi di peso [eccessiva magrezza (<50 kg) o obesità (>120 kg)].
- In caso di sospetto sovradosaggio.
- Per prendere decisioni in merito alla trombolisi in paziente con ictus acuto.
- Prima di decidere se somministrare antidoto in caso di evento emorragico.

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.

N.B.

Si raccomanda di valutare sempre accuratamente il periodo intercorso tra l'ultima somministrazione del NAO/DOA e il momento in cui il paziente viene sottoposto a prelievo ematico per il controllo.

Occorre considerare che i valori di picco vengono generalmente raggiunti due-quattro ore dopo l'assunzione del farmaco, dopo di che la concentrazione decade progressivamente in funzione:

- del metodo utilizzato per la sua determinazione
- della funzione renale
- dell'associazione con altri farmaci.

Nonostante non siano ancora stati definiti limiti decisionali per rischio emorragico o trombotico in corso di terapia con DOAC **valori < 30 ng/ml o superiori a 500 ng/ml** possono essere associati ad eventi avversi (trombosi o diatesi emorragica).

NAO_GESTIONE_FOLLOW_UP_rev 180717.doc	DOCUMENTO INTERAZIENDALE AREA PIEMONTE NE (AIC3)	Pag. 15 di 27
Redatto:11/06/2018 GdL interaziendale	17/07/2018 Approvato: Direzioni Sanitarie AZIENDALI - Quadrante Nord Est Piemonte	Rev. 1



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 AOUs "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

Condizioni cliniche	Tempistica prelievo
Estremi di peso (<50 kg o > 110 kg)	Peso < 50 kg: Nadir peso > 100 kg: Picco
Sovradosaggio	Quando paziente si presenta al PS (necessario conoscere orario ultima assunzione)
Evento avverso (sanguinamento o trombosi)	Quando paziente si presenta al PS (necessario conoscere orario ultima assunzione)
Insufficienza renale o epatica	Nadir
Interazione con altri farmaci	Nadir
Compliance	Picco
Prima intervento chirurgico emergenza	Sempre: idealmente 24 prima intervento
Prima di somministrare antidoto	Quando paziente si presenta al PS (necessario conoscere orario ultima assunzione)
Trombolisi	Sempre

INFLUENZA DEI NAO SUI TEST COAGULATIVI

TEST	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
PT	↑	↑↑	↑	↑
APTT	↑↑	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	NO effetto	NO effetto	NO effetto

PT = Tempo di Protrombina, APTT = Tempo di Tromboplastina Parziale Attivato, TT = Tempo di trombina.

☞ N.B.

In generale PT, aPTT e TT, per la loro scarsa o eccessiva sensibilità nei confronti dei NAO/DOAC e poiché possono essere modificati per altre cause (es: epatopatia, LA, deficit di Vitamina K..) non sono test utili per esprimere l'attività anticoagulante di questi farmaci.

Inoltre, oltre a presentare una ampia variabilità reagente dipendente, possono risultare normali a concentrazioni ancora significative di farmaco.

Fondamentale ricordare che il **dosaggio di INR non ha alcun significato clinico**

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 AOUs "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

TABLE 2 Suggestions for Laboratory Measurement of DOACs When Specialized Assays are Available

Drug	Clinical Objective		
	Exclude Clinically Relevant* Drug Levels		Measure On-Therapy or Above On-Therapy Drug Levels
	Suggested Test	Interpretation	Suggested test
Dabigatran	Dilute TT ECT ECA	Normal result probably excludes clinically relevant* levels	Dilute TT ECT ECA
Apixaban, edoxaban, or rivaroxaban	Anti-Xa	Absent chromogenic anti-Xa assay activity probably excludes clinically relevant* levels	Anti-Xa†

*The term "clinically relevant" refers to DOAC levels that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk. The minimum DOAC level that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk is unknown. The International Society on Thrombosis and Hemostasis recommends consideration of anticoagulant reversal for patients with serious bleeding and a DOAC level >50 ng/mL, and for patients requiring an invasive procedure with high bleeding risk and a DOAC level >30 ng/mL (17). †Useful for quantification of plasma drug levels only when calibrated with the drug of interest.

Anti-Xa = anti-factor Xa; aPTT = activated partial thromboplastin time; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; ECA = ecarin chromogenic assay; ECT = ecarin clotting time; PT = prothrombin time; TT = thrombin time.

TABLE 3 Suggestions for Laboratory Measurement of DOACs When Specialized Assays are not Available

Drug	Clinical Objective			
	Exclude Clinically Relevant* Drug Levels		Determine Whether On-Therapy or Above On-Therapy Levels Are Present	
	Suggested Test	Interpretation	Suggested Test	Interpretation
Dabigatran	TT, aPTT	Normal TT excludes clinically relevant* levels Prolonged TT does not discriminate between clinically important and insignificant levels Normal aPTT usually excludes clinically relevant* levels, if a sensitive reagent is used.	aPTT	Prolonged aPTT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present Normal aPTT may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive aPTT reagent is used
Apixaban	None	Normal PT and aPTT do not exclude clinically relevant* levels	PT	Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present Normal PT may not exclude on-therapy or above on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used
Edoxaban or rivaroxaban	None	Normal PT and aPTT do not exclude clinically relevant* levels	PT	Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present Normal PT may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used

*The term "clinically relevant" refers to DOAC levels that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk. The minimum DOAC level that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk is unknown. The International Society on Thrombosis and Hemostasis recommends consideration of anticoagulant reversal for patients with serious bleeding and a DOAC level >50 ng/mL, and for patients requiring an invasive procedure with high bleeding risk and a DOAC level >30 ng/mL (17).

Anti-Xa = anti-factor Xa; aPTT = activated partial thromboplastin time; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; PT = prothrombin time; TT = thrombin time.

Fig. 7 e 8 - 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants - G.F. Tomaselli. Journal of the American College of Cardiology <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085>



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

INFLUENZA DEI NAO SUI TEST COAGULATIVI SPECIALISTICI

TEST	Anti II DOAC	Anti Xa DOAC
Fibrinogeno Clauss	Può essere falsamente diminuito	No effetto
DDimero	No effetto	No effetto
PT mix	Può presentare una mancata correzione	Può presentare una mancata correzione
APTT mix	Può presentare una mancata correzione	Può presentare una mancata correzione
Dosaggio fattori della coagulazione	Falsamente diminuiti	Falsamente diminuiti
Fattore VIII cromogenico	No effetto	Può essere falsamente diminuito
Dosaggio anticorpi anti VIII	Falsi inibitori presenti	Falsi inibitori presenti
Antitrombina (FIIa substrato)	Falso aumento attività AT, può mascherare una carenza congenita	No effetto
Antitrombina (FXa substrato)	No effetto	Falso aumento attività AT, può mascherare una carenza congenita
PC coagulativa	Falso aumento PC attività, può mascherare una carenza congenita	Falso aumento PC attività, può mascherare una carenza congenita
PC cromogenica	No effetto	No effetto
PS coagulativa	Falso aumento PS attività, può mascherare una carenza congenita	Falso aumento PS attività, può mascherare una carenza congenita
PS Ag libera	No effetto	No effetto
LA	Possibile errata classificazione LA (falso positivo)	Possibile errata classificazione LA (falso positivo)
APC resistenza	APC ratio falsamente aumentata, possibile errata classificazione	APC ratio falsamente aumentata, possibile errata classificazione

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.

☞ N.B.

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



UPO
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

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

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 sicurezza inferiore in relazione alla presenza di sanguinamenti maggiori. 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).

INTERVENTO IN ELEZIONE - SOSPENSIONE PRE INTERVENTO

Nel decidere come affrontare il periprocedurale o perichirurgico è fondamentale tenere presente alcuni aspetti come l'età, la storia di sanguinamenti precedenti e per quali motivi si siano verificati, la concomitante assunzione di farmaci, la presenza di malattie renali o epatiche con ridotta funzione d'organo, anemia e alterazioni piastriniche numeriche o funzionali.

RISCHIO SANGUINAMENTO PROCEDURE CORRELATO

Interventions with minor bleeding risk	Interventions with low bleeding risk (i.e. infrequent or with low clinical impact)
Dental interventions	Endoscopy with biopsy
Extraction of 1–3 teeth	Prostate or bladder biopsy
Paradental surgery	Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures, see below)
Incision of abscess	Non-coronary angiography (for coronary angiography and ACS: see Patients undergoing a planned invasive procedure, surgery or ablation section)
Implant positioning	Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting, e.g. congenital heart disease)
Cataract or glaucoma intervention	
Endoscopy without biopsy or resection	
Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; . . .)	

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 AOUI "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

ALTO RISCHIO

Interventions with high bleeding risk (i.e. frequent and/or with high impact)
Complex endoscopy (e.g. polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)
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 high bleeding risk AND increased thromboembolic risk
Complex left-sided ablation (pulmonary vein isolation; some VT ablations)

For each patient, individual factors relating to bleeding and thromboembolic risk need to be taken into account, and be discussed with the operating physician.

Fig. 9 - LG ESC 2018 European Heart Journal 2018, 00, 1-64

Procedure a BASSO rischio

Per le procedure odontoiatriche minori il farmaco non va interrotto, ma va evitato di effettuare l'intervento al picco o va evitata l'assunzione del mattino se la procedura è programmata nelle 3-4 ore dopo.
Ulteriore consiglio è quello di sciacquare dolcemente la bocca con 10 ml di acido tranexamico al 5 % quattro /die per 5 giorni

Negli altri casi è possibile non interrompere la somministrazione dell'anticoagulante, in generale è possibile effettuare l'intervento o la procedura a distanza di 12-24 ore dall'assunzione dell'ultima dose di farmaco e riprenderlo 6 ore dopo.

Quando invece la procedura o intervento comporta un rischio emorragico è necessario sospendere la terapia anticoagulante, il timing di tale sospensione dipende dal farmaco utilizzato, dal rischio emorragico della procedura e dalla funzione 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 AOUI "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. 12 h or 24 h after last intake)			
	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 50–79 mL/min	\geq 36 h	\geq 72 h	\geq 24 h	\geq 48 h
CrCl 30–49 mL/min	\geq 48 h	\geq 96 h	\geq 24 h	\geq 48 h
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	\geq 36 h	\geq 48 h
CrCl $<$ 15 mL/min	No official indication for use			
No bridging with LMWH/UFH				
Resume full dose of NOAC \geq 24 h post-low bleeding risk interventions and 48 (–72) h post-high-bleeding risk interventions (see also Figure 8)				
Patients undergoing a planned intervention should receive a written note indicating the anticipated date and time of their intervention, and the date and time of the last intake of their NOAC (and any other medication)				

Low risk: with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding; high risk: with a high frequency of bleeding and/or important clinical impact. See also Table 12. CrCl, creatinine clearance; LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin.

Fig 10 - LG EHRA 2018 European Heart Rhythm Association - ESC European Heart Journal 2018, 00, 1-64

FATTORI A RISCHIO SANGUINAMENTO

HAS-BLED PARAMETRI

- Ipertensione †
- Anomala funzionalità renale ‡
- Anomala funzionalità epatica §
- Anamnesi di stroke
- Anamnesi di o predisposizione a sanguinamenti maggiori
- NR labile (VKA) //
- Età $>$ 65 years
- Concomitante assunzione di agenti antiplastrinici o FANS
- Anamnesi di alcolismo (8 drinks/settimana) o assunzione di droghe

FATTORI ADDIZIONALI INCLUSI NELL'ALGORITMO PERIPROCEDURALE

- Sanguinamenti precedenti (entro 3 mesi) incluso emorragie intracraniche
- Anomalie piastriniche (qualitative o quantitative)
- INR oltre il range terapeutico al momento della procedura (VKA) ¶

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 AOUI "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

- Anamnesi di sanguinamenti in bridging precedenti
- Anamnesi di sanguinamenti con procedure similari

LEGENDA

Ogni fattore vale 1 punto

Un HAS-BLED score ≥ 3 si è dimostrato altamente predittivo di rischio sanguinamenti (1 punto per ogni fattore)

† Defined in HAS-BLED as systolic blood pressure >160 mm Hg.

‡ Defined in HAS-BLED as presence of chronic dialysis, renal transplantation, or serum creatinine >200 micromol/L.

§ Defined in HAS-BLED as chronic hepatic disease (e.g., cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g., bilirubin >2 upper limit of normal, AST or ALT >3 upper limit of normal).

// Defined in HAS-BLED as time in the therapeutic range $<60\%$.

¶ Defined in HAS-BLED as >8 U/week.

Fig 11 - 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Non valvular Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force John U. Doherty 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.024>

Per le **procedure a BASSO rischio** che contemplano una sospensione più breve del farmaco è importante ricordare che se il paziente assume dronedarone, amiodarone o verapamile si può prevedere una sospensione precauzionale di 24 ore in più soprattutto se il paziente non ha un rischio trombotico particolarmente alto ($CHA_2DS_2-VASc \leq 3$)

Nelle **procedure ad ALTO rischio** i tempi di sospensione sono necessariamente superiori e devono tenere in considerazione i fattori di rischio aggiuntivi, inoltre se la procedura è ad alto rischio emorragico e il paziente contempla più fattori di rischio si può decidere di dosare il farmaco nel plasma per avere una maggiore sicurezza di affrontare la procedura con una dose a di sotto dei livelli di rischio.

N.B.

CON I NAO/DOAC LA BRIDGE THERAPY NON E' INDICATA

Procedure come l'anestesia spinale, epidurale o la puntura lombare possono richiedere una capacità emostatica "non alterata", per cui sono classificate come ad "alto rischio" di sanguinamento". I DOAC devono essere sospesi 5 volte la loro emivita che corrisponde a 3 gg per i fattori antiX e a 4-5 giorni per il dabigatran, tali farmaci potranno essere ricominciati circa 24 ore dopo se la procedura non si complica.

Blocchi periferici o iniezioni intraarticolari o iniezioni intramuscolo necessitano una sospensione molto più breve di circa 2 volte l'emivita.

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.

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).

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

- Se la procedura è a **BASSO rischio** è possibile, riprendere il farmaco a 24 ore dalla procedura.
- Se la procedura è ad **ALTO rischio** trombotico e alto rischio emorragico o 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) 6-8 ore dopo la chirurgia o intermedia (1 mg/kg/day) dal giorno successivo della procedura, reintroducendo i NAO a 48-72 ore dalla procedura invasive.

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.

	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of surgery	Day +1	Day +2
Minor bleeding risk	Dabi				No bridging		
	Apix				No bridging		
	Edo / Riva (AM intake)				No bridging		
	Edo / Riva (PM intake)				No bridging		
Low bleeding risk	Dabi				No bridging		
	Apix				No bridging		
	Edo / Riva (AM intake)				No bridging		
	Edo / Riva (PM intake)				No bridging		
High bleeding risk	Dabi				No bridging	Consider postoperative thrombo-prophylaxis per hospital protocol	
	Apix				No bridging	Consider postoperative thrombo-prophylaxis per hospital protocol	
	Edo / Riva (AM intake)				No bridging	Consider postoperative thrombo-prophylaxis per hospital protocol	
	Edo / Riva (PM intake)				No bridging	Consider postoperative thrombo-prophylaxis per hospital protocol	

Fig. 12 - LG EHRA 2018_ESC 2018 European Heart Journal 2018, 00, 1-64



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



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



UPO
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

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

PROCEDURE URGENTI

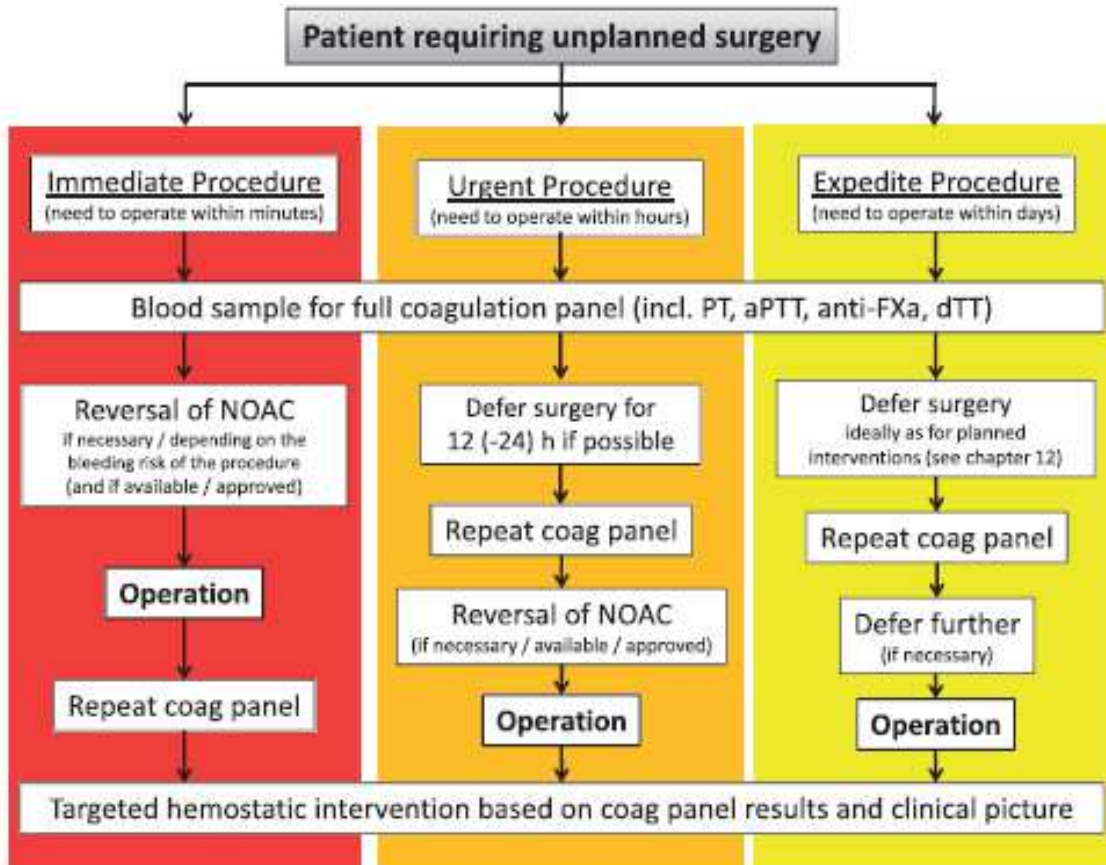


Fig. 13 - LG EHRA 2018_ESC 2018 European Heart Journal 2018, 00, 1-64

La terapia reverse (antidoto per dabigatran o PCC per antiX) somministrata in urgenza è consentita solo negli interventi salvavita (procedure immediate, negli altri casi il dosaggio di laboratorio è mandatorio per decider la strategia più appropriata. E' comunque importante avere un dosaggio ematico del farmaco per decidere la terapia successiva anche quando si decide di effettuare immediatamente la terapia reverse (interventi life threatening) per cui negli interventi in urgenza si consiglia sempre di effettuare i dosaggi di laboratorio.

E' sempre opportuno effettuare dosaggi quantitativi in quanto quelli qualitativi sono più generici e possono essere normali anche con dosi terapeutiche di farmaco in circolo (vedi sopra).



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 AOUs "MAGGIORE DELLA CARITA'" - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

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

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.

NAO_GESTIONE_FOLLOW_UP_rev 180717.doc	DOCUMENTO INTERAZIENDALE AREA PIEMONTE NE (AIC3)	Pag. 25 di 27
Redatto:11/06/2018 GdL interaziendale	17/07/2018 Approvato: Direzioni Sanitarie AZIENDALI - Quadrante Nord Est Piemonte	Rev. 1

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**BIBLIOGRAFIA****LINEE GUIDA CONSIDERATE**

1. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force John U. Doherty 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.024>
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. European Heart Rhythm Association (EHRA) update 2018 edition of NOAC: New EHRA Practical Guide on non-vitamin K antagonist anticoagulants launched. Safe and effective use of NOACs for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. 2018

PUBBLICAZIONI

1. 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,
2. 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.
3. 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.
4. Lippi G and Favaloro EJ *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:185-97,
5. 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.
6. 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,
7. 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.



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



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



UPO
UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

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

8. 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.
9. Samuelson BT e Cuker A *Blood Rev* 2016 (DOI:10.1016/j.blre.2016.08.006) e Indicazione sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali – Regione Emilia Romagna 2016.
10. Savelieva I, Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2014; 37:32–47.
11. Tomaselli G.F et al. *Journal of the American College of Cardiology* <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.108> ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants
12. 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)

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
- 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 (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.

NAO_GESTIONE_FOLLOW UP_rev 180717.doc	DOCUMENTO INTERAZIENDALE AREA PIEMONTE NE (AIC3)	Pag. 27 di 27
Redatto:11/06/2018 GdL interaziendale	17/07/2018 Approvato: Direzioni Sanitarie AZIENDALI - Quadrante Nord Est Piemonte	Rev. 1