

Appropriatezza d'uso degli anticoagulanti orali **e Nota 97 di AIFA**

- **INDICE:**
 - *Introduzione e finalità del documento (pag.1)*
 - *Meccanismo d'azione e indicazioni terapeutiche dei farmaci inclusi nella Nota 97 di AIFA (pag.2)*
 - *Percorso decisionale (pag.6)*
 - *Prescrivibilità (pag.8)*
 - *Bibliografia (pag.9)*

- **INTRODUZIONE E FINALITA' DEL DOCUMENTO**

Questo documento nasce dall'esigenza di riassumere e rappresentare in modo sintetico e facilmente fruibile le principali specificità dei diversi anticoagulanti orali attualmente autorizzati anche alla luce della **nota AIFA 97** che ha esteso la possibilità di prescrizione oltre che agli specialisti anche ai medici di medicina generale (MMG).

Con Determina n. 653/2020 e con successiva Determina DG 1034/2020 l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha definito le modalità di prescrizione da parte degli specialisti e dei MMG dei nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta e degli antagonisti della vitamina K per i pazienti con **Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV)**.

Resta immutato il regime di fornitura e di classificazione ai fini della rimborsabilità a carico del SSN degli anticoagulanti orali nelle altre indicazioni terapeutiche.

I farmaci inclusi nella nota 97 sono:

AVK (Antagonisti della vitamina K)	NAO/DOAC (Nuovi Anticoagulanti Orali)
Warfarin (Sintrom®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Acenocumarolo (Coumadin®)	Apixaban (Eliquis®)
	Edoxaban (Lixiana®)
	Rivaroxaban (Xarelto®)

• MECCANISMO D'AZIONE E INDICAZIONI TERAPEUTICHE DEI FARMACI INCLUSI NELLA
NOTA 97 DI AIFA

1. Gli **AVK** sono in grado di inibire a monte la formazione dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, che comprendono i Fattori **II, VII, IX e X** e le proteine **anticoagulanti C e S**.

Tali farmaci agiscono inibendo la rigenerazione dell'epossido della vitamina K1; il grado di depressione dipende dal dosaggio somministrato.

L'effetto anticoagulante generalmente appare nelle 24 ore dopo la somministrazione del farmaco ma l'effetto anticoagulante di picco può presentarsi anche dopo 72-96 ore.

Si ricorda inoltre che:

- essendo gli AVK farmaci a basso indice terapeutico, la loro appropriata gestione prevede che la posologia venga periodicamente rivalutata in funzione dell'esito della determinazione dell'attività anticoagulante (INR).
- Le dosi sono variabili e vengono aggiustate al fine di mantenere l'INR nel *range* terapeutico che nella FANV è tra 2 e 3.
- L'intervallo fra le determinazioni dell'INR dipende dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie che vengono associate e dalla *compliance* del paziente.
- È importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario, eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.
- L'effetto clinico si raggiunge dopo un numero variabile di giorni (mediamente 5) e a seguito della interruzione del trattamento, scompare mediamente in 3-5 giorni.
- Sia per il warfarin che per l'acenocumarolo è prevista la mono-somministrazione quotidiana, preferibilmente lontano dai pasti.
- Gli AVK interagiscono con numerose classi di farmaci e anche con preparati erboristici, pertanto occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza.

2. I **NAO/DOAC** sono tutti inibitori diretti dei fattori della coagulazione, nello specifico il dabigatran è un inibitore del fattore **IIa**, mentre apixaban, edoxaban e rivaroxaban inibiscono il fattore **Xa**.

Si ricorda, inoltre, che:

- sono farmaci a basso indice terapeutico che richiedono la somministrazione di dosi giornaliere costanti ma INR e PTT non vanno utilizzati per la gestione della terapia e delle complicanze emorragiche.
- È importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.
- L'effetto clinico è presente da poche ore dopo l'assunzione e scompare mediamente in 24 ore anche in rapporto alla funzione renale.
- Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO/DOAC per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.
- L'effetto clinico dei NAO/DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione; l'assorbimento è indipendente dal cibo, con l'esclusione di rivaroxaban che deve essere assunto a stomaco pieno.
- Per dabigatran l'assorbimento di una quantità costante di farmaco è legato all'integrità della compressa.
- I NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza.

Indicazioni terapeutiche degli AVK

INDICAZIONI TERAPEUTICHE	WARFARIN	ACENOCUMAROLO
Profilassi e terapia dell'embolia polmonare	√	-
Profilassi e terapia della trombosi venosa profonda	√	-

U.O.C. Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

Rev.01 del 30/03/2022

Profilassi e terapia della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale cronica	√	-
Profilassi e terapia della tromboembolia arteriosa associata a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche,	√	-
Profilassi e terapia della tromboembolia arteriosa associata a trombosi murale intracardiaca	√	-
Profilassi e terapia della tromboembolia arteriosa associata a infarto miocardico acuto.	√	-
Profilassi del reinfarto	√	-
Trattamento e prevenzione di affezioni tromboemboliche	-	√

Indicazioni terapeutiche dei NAO/DOAC

INDICAZIONI TERAPEUTICHE	APIXABAN	DABIGATRAN	EDOXABAN	RIVAROXABAN
Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica (ES) nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio	√	√	√	√
Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP)	√	√	√	√
Prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto	√	√	√	√
Prevenzione primaria di episodi trombo-embolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca e del ginocchio.	√	√	-	√

U.O.C. Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

Rev.01 del 30/03/2022

Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA, con biomarcatori cardiaci elevati	-	-	-	✓
Inizio terapia per Cardioversione: da RCP	✓	-	✓	✓
Cardioversione: rimborsabilità da piano terapeutico AIFA	✓	-	-	✓
Prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia o arteriopatia periferica sintomatica	-	-	-	✓

Nella tabella sottostante sono riportate in dettaglio le dosi e le modalità di somministrazione dei NAO; è indicato sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto: all'età, al peso, ai farmaci associati, alla funzione renale.

	DABIGATRAN cp da 110 e 150 mg	APIXABAN cp da 2,5 e 5 mg	EDOxabAN cp da 30 e 60 mg	RIVAROXABAN cp da 15 e 20 mg
Posologia standard	150 mg x 2/die	5 mg x 2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
Posologia in popolazioni particolari	<ul style="list-style-type: none"> età >80 anni oppure, se associato a verapamil: ➤ 110 mg x 2/die fra i 75 e gli 80 aa <ul style="list-style-type: none"> in presenza di insuff. renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) oppure aumentato rischio di sanguinamento decidere caso per caso fra i due dosaggi (300 o 220 mg/die) controindicato se: VFG* <30 ml/min	<ul style="list-style-type: none"> In presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> età >80 aa, peso < 60 Kg, creatinina >1,5 mg/dl ➤ 2,5 mg x 2/die VFG 15 - 29 ml/min: ➤ 2,5 mg x 2/die non raccomandato se: VFG* < 15 ml/min	In caso di: <ul style="list-style-type: none"> insuff. renale moderata o grave (VFG* 15 - 50ml/min) peso < 60 Kg associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) ➤ 30 mg/die	In caso di: <ul style="list-style-type: none"> insuff. renale moderata (VFG* 30 - 49 ml/min) oppure insuff. renale grave (VFG* 15 - 29 ml/min) ➤ 15 mg/die
Assorbimento. Assunzione	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister)	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	NON è influenzata dal cibo né dall'integrità della cpr	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall' integrità della cpr. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO.
Antidoto	si: idarucizumab	no	no	no
	* calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici			

• **PERCORSO DECISIONALE**

La prescrizione della terapia anticoagulante orale da parte dei MMG è a **carico del SSN limitatamente alla FANV** e nel rispetto del percorso decisionale illustrato:

1. La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente.
2. La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire dopo una accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico del singolo paziente.

Rischio tromboembolico: lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ è il CHA₂DS₂-VASc.

Le tabelle che seguono illustrano come calcolare lo score e qual è il rischio trombo embolico associato.

Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA₂DS₂-VASc	
Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1
Ipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1
Età ≥75 anni	+2
Età 65-74 anni	+1
Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici	+1
Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2
Vasculopatia Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica	+1
Sesso femminile	+1
Nessuno dei precedenti	0

Tab. 2 Rischio cardio-embolico⁴ per punteggio totale CHA₂DS₂-VASc	
Punteggio CHA₂DS₂ VASc totale	Eventi cardioembolici per 100 paz./anno (IC)
0	0.78 (0.58-1.04)
1	2.01 (1.70-2.36)
2	3.71 (3.36-4.09)
3	5.92 (5.53-6.34)
4	9.27 (8.71-9.86)
5	15.26 (14.35-16.24)
6	19.74 (18.21-21.41)
7	21,50 (18,75-24.64)
8	22,38 (16,29-30.76)
9	23.64 (10.62-52.61)

Punteggio CHA₂DS₂ VASc < 4: Basso/moderato rischio trombo embolico (TE); **>4:** Alto rischio TE

Rischio emorragico: esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali.

3. La terapia anticoagulante dovrà essere iniziata:

-in tutti i pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc: >2 (se maschi) e >3 (se femmine).

La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.

4. La scelta dell'anticoagulante da utilizzare:

AVK, NAO/DOAC sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV.

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, **i quattro DOAC possono essere considerati globalmente sovrapponibili.**

A seconda della tipologia di paziente, esistono dei criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare:

I NAO/DOAC sono generalmente preferibili:

- per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR18;
- per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.

Gli AVK sono generalmente preferibili:

- per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min),
- per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC.

Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare. I NAO/NOAC non si sono dimostrati né efficaci né sicuri in tali pazienti.

• **PRESCRIVIBILITA'**

Con l'adozione definitiva della Nota 97 di AIFA, il PT web-based, riservato alla sola prescrizione specialistica, **sarà valido fino al 31 marzo 2022. Pertanto, la prescrizione dei NAO nel trattamento della FANV tramite PT web-based AIFA non potrà più avvenire a partire dal 1 aprile 2022.**

Nella Regione Lazio i NAO/DOAC (ma non gli antagonisti della vit K- classe A) sono dispensati attraverso le farmacie di comunità **in DPC** previa compilazione da parte del prescrittore specialista o nel solo caso di prevenzione della FANV anche da parte del MMG di una scheda terapeutica sul **portale regionale web-care**.

Attualmente il MMG ha la facoltà di prendere in carico il trattamento anticoagulante con medicinali NAO/DOAC nel caso di prevenzione della FANV, anche qualora un paziente sia stato in precedenza seguito da un medico specialista. Di conseguenza, il MMG potrà assicurare la continuità terapeutica del trattamento anticoagulante con medicinali NAO/DOAC, senza necessità di inviare il paziente allo specialista.

In assenza della compilazione della scheda terapeutica su web-care l'assistito non potrà ricevere l'erogazione del farmaco.

Nel caso in cui il MMG non sia in possesso delle credenziali di accesso al sistema web-care queste potranno essere richieste alla Regione Lazio all'indirizzo e-mail: jmantovani@regione.lazio.it specificando:

- nome e cognome,
- codice regionale,
- codice fiscale,
- indirizzo e-mail,
- numero di telefono.

Con Nota Regionale n. U0313687 del 30/03/2022, la Regione Lazio chiarisce che, pur essendo già attivo a livello nazionale il PT online del sistema TS (tessera sanitaria), per la prescrizione

di suddetti farmaci per l'indicazione FANV, il passaggio dal sistema web-care al sistema TS necessita di tempi tecnici per l'aggiornamento delle modalità di erogazione dei farmaci nei gestionali di farmacia, **pertanto non è al momento attivo.**

Per i PT redatti fuori Regione con sistema TS per i pazienti residenti in Regione Lazio, i Servizi farmaceutici delle Asl dovranno inserire nella piattaforma web-care i dati del PT cartaceo consegnato al paziente. In tal caso, per quanto riguarda la prescrizione DEMA, non deve essere inserito il codice del piano terapeutico assegnato dal sistema TS, lasciando in bianco lo spazio relativo.

- **BIBLIOGRAFIA**

1. Nota AIFA 97 (<https://www.aifa.gov.it/nota-97>)
2. Allegato 1 alla nota Aifa
3. Allegato 2 alla nota Aifa
4. Allegato 3 alla nota Aifa
5. Determina DG n. 653/2020
6. Determina DG n. 1034/2020
7. Chiarimenti in merito alla prescrizione dei farmaci in nota Aifa 97 mediante il sistema tessera sanitaria nei pazienti già in trattamento (<https://www.aifa.gov.it/-/chiarimenti-in-merito-alla-prescrizione-dei-medicinali-in-nota-aifa-97-mediante-il-sistema-tessera-sanitaria-nei-pazienti-gia-in-trattamento-con-anticoagulanti>)
8. Nota protocollo Regione Lazio.U.0630574.16-07-2020
9. Comunicato Aifa 601
- 10.RCP di tutti i farmaci menzionati
- 11.<https://lazio.webcare.it/>