







Trattamento e profilassi con anticoagulanti orali diretti (AOD)



Il presente documento è stato sviluppato dalla Clinica di Ematologia EOC in collaborazione con l'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana. Il documento è stato approvato dalla Commissione terapeutica EOC.

Tabella 1: Profilo farmacologico

Principio attivo	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	
Nome commerciale	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®	Lixiana®	
Forma galenica					
Fattore di coagulazione bloccato	Xa	Xa	IIa	Xa	
Prodrug	No	No	Sì	No	
Biodisponibilità	80 - 100% (1)	50%	3 - 7% (2)	62%	
Legame proteico	95%	87%	35%	40 - 59 %	
Cmax	2 - 4 h	3 - 4 h	0.5 - 2 h	1 - 2 h	
Emivita	5 - 13 h	12 h	12 - 14 h	10 - 14 h	
Emivita secondo funzione renale (ClCr ml/min)	≥ 50 ml/min	8.7 h	14.6 h	16.6 h	8.6 h
	30-49 ml/min	9.0 h	17.6 h	18.7 h	9.4 h
	< 30 ml/min	9.5 h	17.3 h	27.5 h	16.9 h
Eliminazione	Renale 35% Epatica 65%	Renale 27% Epatica 73%	Renale 80% Epatica 20%	Renale 50% Epatica 50%	
Interazioni farmacologiche	via P-gp	Sì	Sì	Sì	Sì
	via CYP3A4	Sì	Sì	No	Minimo (<10%)

¹ La biodisponibilità di una dose da 20mg è solo del 66% se il farmaco non è assunto coi pasti. Le compresse da 15 mg e 20 mg vanno assunte con i pasti.

² Attenzione: la la capsula non deve essere aperta! Aumento della biodisponibilità (+37%)

Tabella 2: Indicazioni

Principio attivo	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban
Nome commerciale	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®	Lixiana®
Prevenzione della malattia tromboembolica venosa in ortopedia	Prevenzione di TVP/EP a seguito di interventi ortopedici maggiori degli arti inferiori (e.g. protesi dell'anca o del ginocchio)	Prevenzione di TVP/EP in pazienti adulti sottoposti a interventi elettivi di protesi dell'anca o del ginocchio	Non indicato	Non indicato
Trattamento e prevenzione di recidive di TVP/EP	Trattamento di TVP/EP e prevenzione di recidive di TVP/EP	Trattamento di TVP/EP e prevenzione di recidive di TVP/EP in pazienti adulti	Trattamento di TVP/EP dopo 5 giorni di trattamento con EBPM/ENF e prevenzione di recidive di TVP/EP in pazienti adulti	Trattamento di TVP/EP dopo 5 giorni di trattamento con EBPM/ENF e prevenzione di recidive di TVP/EP in pazienti adulti
Prevenzione dell'ictus ischemico/TIA in pazienti con FA non valvolare (1)	Prevenzione dell'ictus e di embolie sistemiche in presenza di una FA non valvolare in pazienti adulti	Prevenzione dell'ictus e di embolie sistemiche in presenza di una FA non valvolare in pazienti adulti	Prevenzione dell'ictus e di embolie sistemiche in presenza di una FA non valvolare in pazienti adulti (2)	Prevenzione dell'ictus e di embolie sistemiche in presenza di una FA non valvolare in pazienti adulti

¹ Per ulteriori dettagli sulle indicazioni si rimanda alla monografia ufficiale del prodotto (www.swissmedicinfo.ch) e si raccomanda un consulto specialistico.

² in associazione di uno o plurimi fattori di rischio:

- antecedenti di ictus/TIA o embolie sistemiche
- FE <40%
- Insufficienza cardiaca sintomatica (e.g. ≥ NYHA 2)
- Età ≥ 75 anni
- Età ≥ 65 anni in presenza di un diabete mellito, coronaropatia o ipertensione arteriosa

Tabella 3: Controindicazioni all'assunzione degli AOD

Controindicazioni

Gravidanza, Allattamento

Età < 18 anni

Epatopatia severa (Child-Pugh) o epatopatia associata a un rischio emorragico significativamente elevato

Insufficienza renale severa (ClCr <15ml/min)

Ipersensibilità al principio attivo o a una delle componenti

Ulcerazioni gastrointestinali attive o recenti

Emorragie intracraniche e altre emorragie significative: decisione individuale, collaborazione con lo specialista

Valvole cardiache meccaniche, stenosi valvola mitralica

Endocardite batterica acuta

Cattiva aderenza terapeutica

Interazioni medicamentose maggiori, associazioni controindicate

Tabella 4: Monitoraggio prima e durante il trattamento con AOD

Prima dell'inizio

Formula sanguigna con citometria

Quick/INR

aPTT

Funzione renale (Cl_{cr})

Controllo delle interazioni farmacologiche (contattare l'ISFSI se necessario)

Controllo dell'aderenza terapeutica

Durante il trattamento

Funzione renale (Cl_{cr}) minimo 2x/anno

Funzionalità renale ed epatica secondo necessità in funzione della clinica e dell'età del paziente (>75 anni)

Pressione arteriosa

Monitorare l'attività anticoagulante (non indicata di routine): (1) Complicazioni emorragiche, (2) in previsione di un intervento invasivo in urgenza o fibrinolisi dello stroke, (3) funzionalità renale ridotta

Controllo delle interazioni farmacologiche (contattare l'ISFSI se necessario)

Controllo dell'aderenza terapeutica

Tabella 5: Educazione del paziente

Alla dimissione fornire al paziente

Informazione per pazienti in trattamento con l'anticoagulante (reperibile in DocG)

Carta di identificazione per anticoagulazione

Brochure sul farmaco pubblicata dalla ditta

In caso di dimenticanza di una dose

Rivaroxaban 1x/giorno
Edoxaban 1x/giorno

Prendere immediatamente la dose dimenticata, continuare al solito orario il giorno successivo

Rivaroxaban 2x/giorno
Apixaban 2x/giorno

Prendere immediatamente la dose dimenticata, continuare con la dose seguente al solito orario

Dabigatran 2x/giorno

È possibile prendere immediatamente la dose dimenticata fino a 6 ore prima della prossima dose prevista. Se mancano meno di 6 ore alla prossima dose, attendere l'orario della prossima somministrazione senza compensare la dose dimenticata.

Tabella 6: Associazione degli AOD con altri farmaci con effetto sulla coagulazione

Farmaci	Associazione	Commento
AAS (≤ 100 mg), Clopidogrel (75 mg), FANS, (SSRI)	Si	Rischio emorragico leggermente aumentato
AVK	No	Rischio emorragico aumentato, effetto addizionale (sopra-addizionale sull'INR. Eccezione: Bridging)
ENF, EBPM	No	Rischio emorragico aumentato, effetto addizionale
Doppia inibizione trombocitaria (AAS + Clopidogrel, AAS + prasugrel, AAS + ticagrelor)	No	Rischio emorragico fortemente aumentato

Tabella 7: Indicazioni e posologia degli AOD

Indicazione	Inizio	Insufficienza renale - Clearance (ml/min) (1)				Pasti	Insufficienza epatica – stadi Child Pugh			Osservazioni	
		≥ 50	30 - 49	15 - 29	< 15		A	B	C		
RIVAROXABAN (Xarelto®)											
Prevenzione della malattia tromboembolica venosa in ortopedia	dal giorno 1	1 x 10mg	1 x 10mg			indipendente				Somministrazione prima di un intervento chirurgico e ripresa della terapia post-op cfr: Tabella 10. Durata della terapia: chirurgia maggiore dell'anca, 5 settimane; chirurgia maggiore del ginocchio, 14 giorni.	
Trattamento di TVP/EP	giorni 1 - 21	2 x 15mg	2 x 15mg		non raccomandato (2)	controindicato	possibile	da valutare	controindicato		
	dal giorno 22	1 x 20mg	1 x 20mg							con il pasto	
Prevenzione di recidive di TVP/EP	in seguito ad almeno 6 mesi di trattamento per TVP/EP	1 x 20mg	1 x 20mg							con il pasto	
Prevenzione dell'ictus ischemico/TIA in pazienti con FA non valvolare	dal giorno 1*	1 x 20mg	1 x 15mg							con il pasto	
APIXABAN (Eliquis®)											
Prevenzione della malattia tromboembolica venosa in ortopedia	dal giorno 1	2 x 2,5mg	2 x 2,5mg	2 x 2,5mg						Somministrazione prima di un intervento chirurgico e ripresa della terapia post-op cfr: Tabella 10. Durata della terapia: protesi dell'anca, 32-38 giorni; protesi del ginocchio, 10-14 giorni.	
Trattamento di TVP/EP	giorni 1 - 7	2 x 10mg	2 x 10mg	2 x 10mg	non raccomandato	indipendente	possibile	da valutare	controindicato	Durata della terapia: secondo linee guida, minimo 3 mesi.	
	dal giorno 8	2 x 5mg	2 x 5mg	2 x 5mg							
Prevenzione di recidive di TVP/EP	in seguito ad almeno 6 mesi di trattamento per TVP/EP	2 x 2,5mg	2 x 2,5mg	2 x 2,5mg							Durata della terapia: secondo linee guida
Prevenzione dell'ictus ischemico/TIA in pazienti con FA non valvolare	dal giorno 1*	2x5mg**	2x5mg**	2x5mg**							** In presenza di ≥ 2 fattori di rischio: 1. creatinina ≥ 133 µmol/L, 2. età ≥ 80 anni, 3. peso ≤ 60 kg, rischio emorragico elevato → riduzione della dose a 2x 2,5 mg/die

Tabella 7: Indicazioni e posologia degli AOD (continuazione)

Indicazione	Inizio	Insufficienza renale - Clearance (ml/min) (1)				Pasti	Insufficienza epatica – stadi Child Pugh			Osservazioni	
		≥ 50	30 - 49	15 - 29	< 15		A	B	C		
DABIGATRAN (Pradaxa®)											
Treatmento di TVP/EP	dal giorno 6	2 x 150mg	2 x 110mg							Iniziare la terapia con EBPM/ENF per i primi 5 giorni. Durata della terapia: massimo 6 mesi	
Prevenzione di recidive di TVP/EP	in seguito ad almeno 6 mesi di trattamento per TVP/EP	2 x 150mg	2 x 110mg		controindicato	controindicato	indipendente	controindicato	controindicato	controindicato	Durata della terapia: secondo linee guida
Prevenzione dell'ictus ischemico/TIA in pazienti con FA non valvolare	dal giorno 1*	2 x 150mg	2 x 110mg								In presenza di ≥ 1 fattore di rischio: 1. Clcr 30-49 ml/min, 2. età ≥ 80 anni → riduzione della dose a 2 x 110mg (se peso ≤50 kg, consulto specialistico)
EDOXABAN (Lixiana®)											
Treatmento di TVP/EP	dal giorno 6	1 x 60mg	1 x 30mg	1 x 30mg							Iniziare la terapia con EBPM/ENF per i primi 5 giorni. Riduzione della dose se ≥ 1 fattore di rischio: 1. peso ≤ 60kg; 2. co-medicaione con importanti inibitori della P-gp come ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, chinidina, verapamil
Prevenzione di recidive di TVP/EP	dal giorno 1	1 x 60mg	1 x 30mg	1 x 30mg		non raccomandato	indipendente	possibile	da valutare	controindicato	Riduzione della dose se ≥ 1 fattore di rischio: 1. peso ≤ 60kg; 2. co-medicaione con importanti inibitori della P-gp come ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, chinidina, verapamil
Prevenzione dell'ictus ischemico/TIA in pazienti con FA non valvolare	dal giorno 1*	1 x 60mg	1 x 30mg	1 x 30mg							Riduzione della dose se ≥ 1 fattore di rischio: 1. peso ≤ 60kg; 2. co-medicaione con importanti inibitori della P-gp come ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, chinidina, verapamil

¹ Funzione renale secondo formula di Cockcroft-Gault: $Cl_{cr} = [(140 - \text{età}) \times \text{peso [Kg]}] / (S_{Cr} \times 72) (\times 0,85 \text{ se donna})$.

² Malgrado nessuna controindicazione formale.

* Giorno dell'introduzione dell'AOD, tempistica esatta di introduzione dell'AOD in relazione alla data dell'evento ischemico da definire secondo consulto

Tabella 8: Interazioni farmacologiche principali

RIVAROXYABAN		APIXABAN		RACCOMANDAZIONE	
Inibitori	Induttori	Inibitori	Induttori		
Ketoconazolo	Rifampicina	Ketoconazolo	Rifampicina	Associazione da evitare, l'uso concomitante dei farmaci non è raccomandato	
Itraconazolo	Fenitoina	Itraconazolo	Fenitoina		
Ritonavir + altri antiproteasi	Carbamazepina	Ritonavir + altri antiproteasi	Carbamazepina		
	Fenobarbital *	Telaprevir	Fenobarbital		
Dronedarone	Iperico	Claritromicina	Iperico		
Telaprevir	Primidone		Primidone *		
Voriconazolo ****					
Posaconazolo ****					
Cobicistat		Voriconazolo			Associazione che richiede un monitoraggio e/o un adattamento della dose dell'anticoagulante
Ciclosporina		Conivapatan			
Naproxene		Cobicistat			
		Amiodarone ***			
		Boceprevir			
		Ciclosporina ***			
		Dronedarone			
		Chinidina ***			
		Ranolazina ***			
		Verapamil			
		Naproxene ***			
		Eritromicina			
		Pompelmo			
		Posiconazolo			

Tabella 8: Interazioni farmacologiche principali (continuazione)

DABIGATRAN		EDOXYBAN		RACCOMANDAZIONE
Inibitori	Induttori	Inibitori	Induttori	
Ketoconazolo *	Rifampicina	Voxilaprevir *	Fenitoina **	Associazione da evitare, l'uso concomitante dei farmaci non è raccomandato
Itraconazolo *	Carbamazepina		Carbamazepina	
Dronedarone *	Fenitoina		Fenobarbital **	
Ciclosporina *	Iperico		Iperico **	
Tacrolimus *			Rifampicina *	
Ritonavir + altri antiproteasi		Ketoconazolo		Associazione che richiede un monitoraggio e/o un adattamento della dose dell'anticoagulante
Chinidina		Itraconazolo		
Ranolazina		Ritonavir + altri antiproteasi		
Verapamil		Eritromicina		
Amiodarone		Claritromicina		
Claritromicina		Quinidina		
Eritromicina		Verapamil		
		Dronedarone		
		Ciclosporina		
		Ranolazina		
		Amiodarone		

Tabella non esaustiva per ulteriori informazioni contattare l'ISFSI

- * La combinazione dei due farmaci va evitata. Alcuni paesi ne controindicano l'uso concomitante.
- ** Evidenza non conclusiva; la combinazione dei due farmaci va evitata o richiede un monitoraggio. Per approfondimenti contattare il Centro del Farmaco ISFSI.
- *** Evidenza non conclusiva; la combinazione dei due farmaci richiede un monitoraggio, secondo alcune fonti la somministrazione concomitante è sicura e non richiede misure particolari.
- **** La monografia svizzera del prodotto Xarelto® ne sconsiglia la somministrazione concomitante. Secondo altre fonti la somministrazione può avvenire senza monitoraggio.

Tabella 9: Alterazioni nei valori di laboratorio dovute agli AOD

Principio attivo	Rivaroxaban (¹)	Apixaban (¹)	Dabigatran (¹)	Edoxaban (¹)
Nome commerciale	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®	Lixiana®
Quick/INR	↑/↓ (²)	↓/↑ (²)	↓/↑	↓/↑
aPTT	↑↑	↑	↑↑ (³)	↑
TT	~	~	↑↑ (³)	~
Fibrinogeno	~	~	↓	~
D-dimeri	~	~	~	~
Dosaggio specifico	Dosaggio quantitativo specifico in ng/mL (mediante anti-Xa)	Dosaggio quantitativo specifico in ng/mL (mediante anti-Xa)	Dosaggio quantitativo specifico in ng/mL (mediante tempo di trombina modificato)	Quantitativo FXa (non specifico per Lixiana®)

¹ Indicare sempre sulla richiesta il dosaggio e l'ora dell'ultima assunzione dell'AOD

² Un Quick normale non esclude un tasso alto di Xarelto® o Eliquis®

³ TT e aPTT normali escludono un tasso significativamente elevato di Pradaxa®

Tabella 10: Ultima somministrazione di un AOD prima di un intervento chirurgico elettivo e ripresa dell'AOD post-operatorio

Rischio emorragico perioperatorio *	Dabigatran				Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban			
	Stop AOD pre-op		Ripresa AOD post-op		Stop AOD pre-op		Ripresa AOD post-op	
	Basso	Alto	Basso	Alto	Basso	Alto	Basso	Alto
ClCr ≥ 80 mL/min	≥ 24 ore	≥ 48 ore			≥ 24 ore	≥ 48 ore		
ClCr 50 - 79 mL/min	≥ 36 ore	≥ 72 ore			≥ 24 ore	≥ 48 ore		
ClCr 30 - 49 ml/min	≥ 48 ore	≥ 96 ore	24h dopo l'intervento	48-72h dopo l'intervento	≥ 24 ore	≥ 48 ore	24h dopo l'intervento	48-72h dopo l'intervento
ClCr 15 - 29 ml/min	Non indicato	Non indicato			≥ 36 ore	≥ 48 ore		
ClCr < 15 ml/min	Non indicato	Non indicato			Non indicato	Non indicato		

Bridging pre-operatorio con EBPM/ENF in generale non necessario
 Procedure dal dentista possono generalmente essere effettuate senza sospendere l'AOD
 Ricontrollare la funzione renale prima di riprendere un AOD.
 *Per informazioni più specifiche consultare: mapp.iopro.org

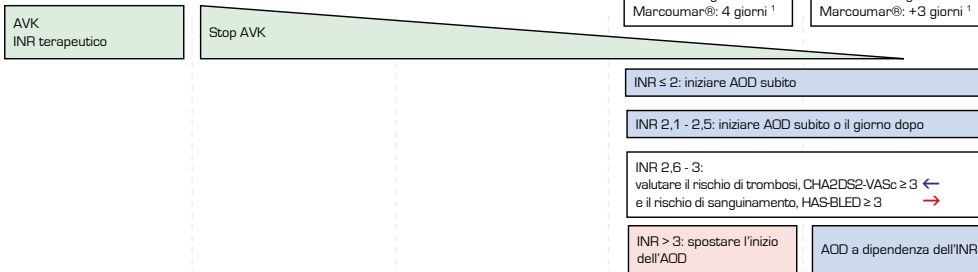
Tabella 11: Anestesia peridurale/rachicentesi

	Lasso di tempo minimo tra l'ultima dose dell'AOD e la posa o l'ablazione di un catetere	Lasso di tempo minimo tra la posa o l'ablazione di un catetere e la prima dose dell'AOD	Lasso di tempo minimo in caso di punzione traumatica
Rivaroxaban 10mg 1x/die	18 ore	6 ore	24 ore
Rivaroxaban 15-20mg 1x/die	24 ore	6 ore	24 ore
Apixaban 2,5-5mg 2x/die	> 30 ore	> 6 ore	24 ore
Dabigatran 150mg 2x/die	> 36 ore (secondo ClCr)	> 6 ore	24 ore
Edoxaban 60 mg 1x/die	> 48 ore	> 6 ore	24 ore

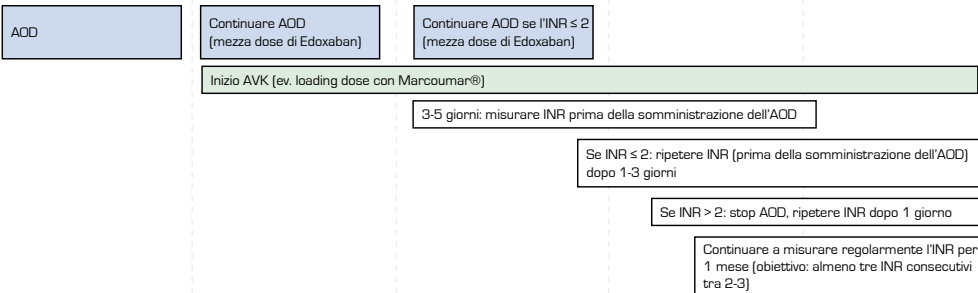
Tempo più lungo in pazienti con insufficienza renale. Per informazioni supplementari vedi le guidelines della SSAR (www.sgar-ssar.ch)

Figura 1: Cambio dell'anticoagulazione

Da AVK a AOD



Da AOD a AVK



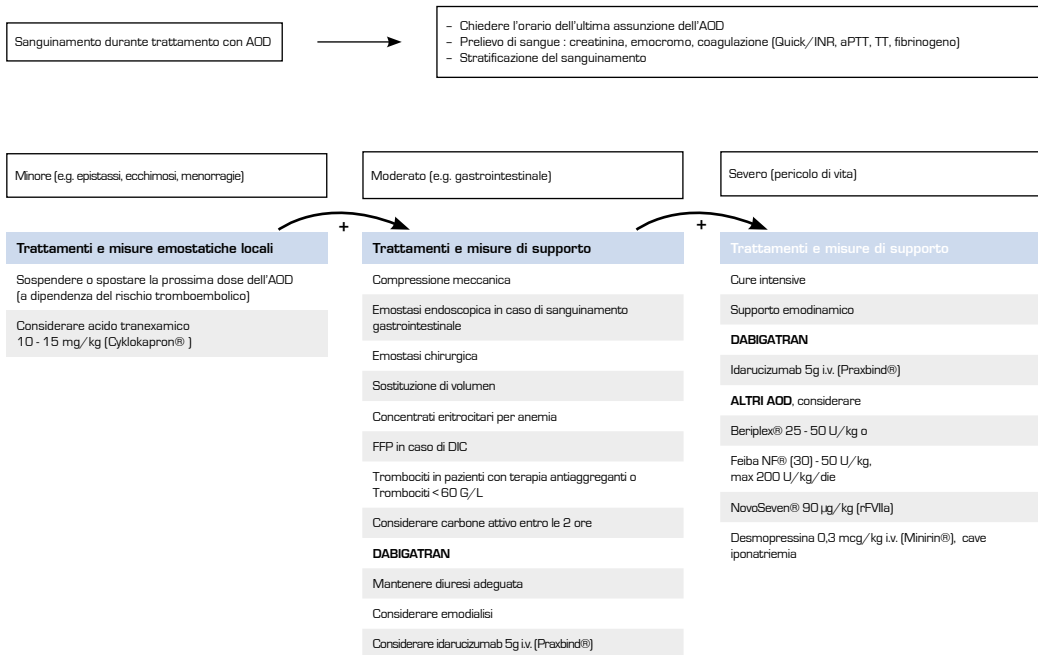
Da ENF a AOD: interrompere l'infusione di ENF e iniziare AOD 1-2h dopo l'interruzione (4h per Edoxaban)

Da EBPM, Fondaparinux a AOD: iniziare AOD nell'orario previsto per la somministrazione successiva di EBPM o fondaparinux (interrompere quest'ultimi)

Da AOD a EBPM, ENF, Fondaparinux: iniziare EBPM, ENF o fondaparinux nell'orario previsto della dose successiva dell'AOD

¹Tempistiche indicative per il controllo dell'INR. Da valutare per ogni singolo caso, anche in base all'INR di partenza.

Figura 2: Sanguinamento in pazienti trattati con AOD



Abbreviazioni

AAS: acido acetilsalicilico (Aspirina®)
aPTT: activated partial thromboplastin time
AVK: antagonisti vitamina K
ClCr: Clearance della creatinina
DIC: coagulazione intravasale disseminata
EBPM Eparina a basso peso molecolare
ENF: Eparina non frazionata
EP: Embolia polmonare
FA: Fibrillazione atriale
FANS: Farmaci antiinfiammatori non-steroidi
FE: Frazione di eiezione del ventricolo sinistro

FFP: Fresh frozen plasma
INR: International normalized ratio
ISFSI: Istituto di scienze farmacologiche della Svizzera italiana
P-gp: P-glicoproteina
SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor (antidepressivi inibitori selettivi della ricattura della serotonina)
TIA: Transient ischemic attack
TP: tempo di protrombina
TT: tempo di trombina
TVP: Trombosi venosa profonda

Referenze

Monografie degli AOD (marzo 2017) ed interazioni verificate su:

- www.swissmedicinfo.ch
- www.uptodate.com
- www.micromedexsolutions.com
- www.pharmavista.ch
- Stockley's drug interactions
- Frontera J. A. et al., Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: Executive Summary. A Statement for Healthcare Professionals From the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine, Crit Care Med. 2016; 44:2251–225.
- Raval A. N. et al., Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting. A Scientific Statement From the American Heart Association, Circulation. 2017; 135:e604-e633.
- Siegal D. M. et al., How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding, Blood. 2014; 123(8):1152-1158.
- Heidbuchel H. et al., Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation, Europace. 2015; 17:1467–1507.

