



OMCeO
ORDINE PROVINCIALE DI CHIETI
DEI MEDICI CHIRURGI E DEGLI ODONTOIATRI

"(IN)APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA...QUANTO CI COSTI?"

17 FEBBRAIO 2024 - 5 CREDITI ECM

RESPONSABILE SCIENTIFICO : DOTT.SSA MARIAPAOLA DI SEBASTIANO

**MUSEO UNIVERSITARIO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI "G. D'ANNUNZIO"
PIAZZA TRENTO E TRIESTE 1, CHIETI**

La nota 101: prescrizione dei NAO in embolia polmonare e TVP



Vincenzo Cicchitti, MD
vcicchitti@gmail.com
Cardiologia-UTIC Chieti



Allegato 1b. alla Nota AIFA 101

Scheda di valutazione e prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella profilassi e nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di EP e TVP nell'ADULTO

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di valutazione e prescrizione della fase di estensione e follow-up

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista in: _____

☐ U.O. _____ ☐ Az. Sanitaria _____ ☐ libero professionista

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: ☐ M ☐ F

Data di Nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale _____

Valutazione

☐ prevenzione delle recidive di ☐ TVP e ☐ EP
☐ fase di estensione dopo _____ mesi di trattamento

Allegato 1a. alla Nota AIFA 101
Scheda di valutazione e prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella profilassi e nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di EP e TVP nell'ADULTO

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di valutazione e prescrizione della fase di estensione e follow-up

Medico prescrittore _____

☐ U.O. _____

Paziente (nome e cognome) _____

Data di Nascita _____ Residenza _____

Valutazione

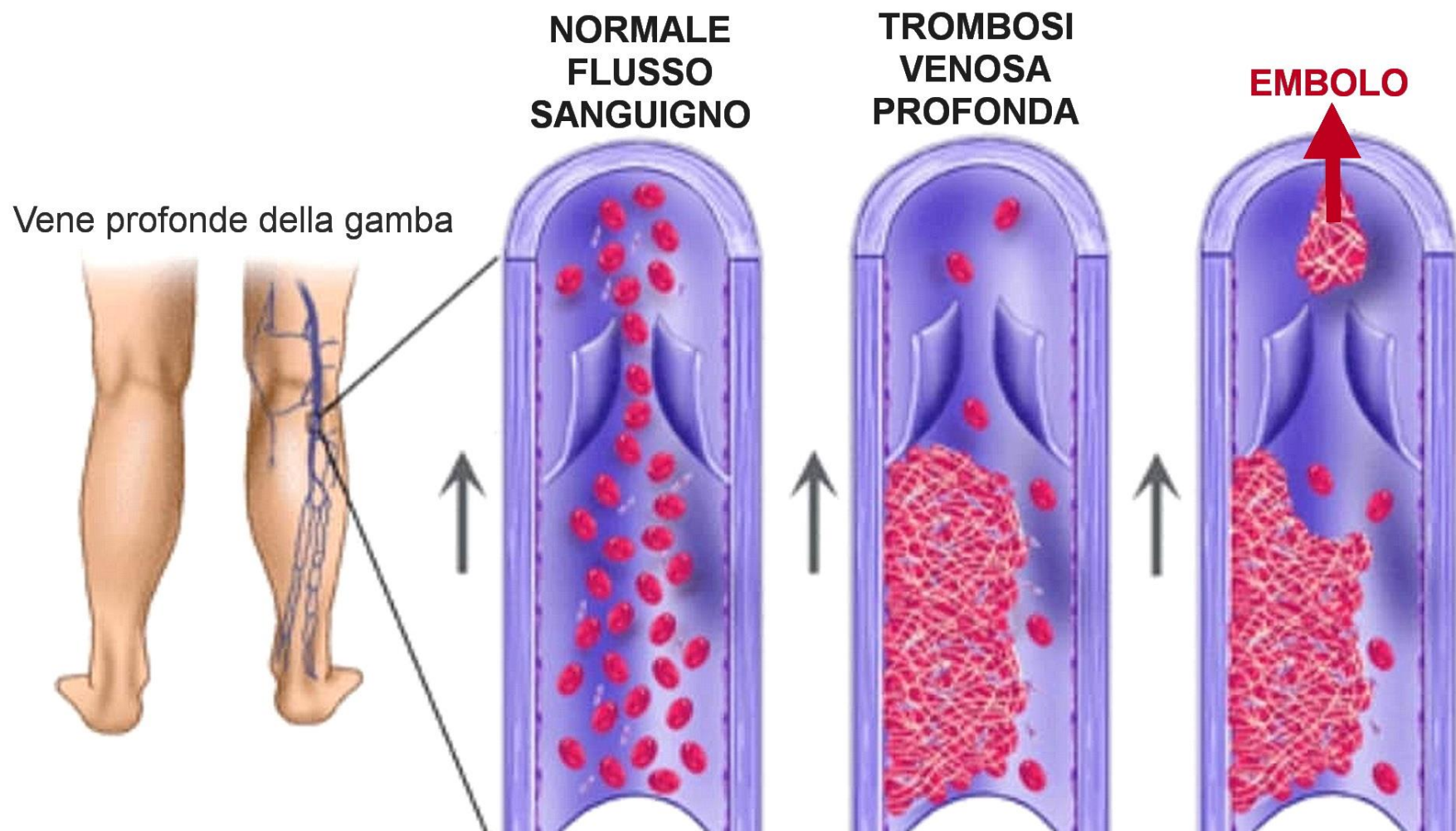
☐ diagnosi di TVP confermata da ecocolorDoppler ☐
☐ prevenzione delle recidive di TVP e EP ☐ fase iniziale ☐

Table 1 Classes of recommendations

	Definition	Wording to use
Classes of recommendations	Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.
	Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.
	Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
	Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.

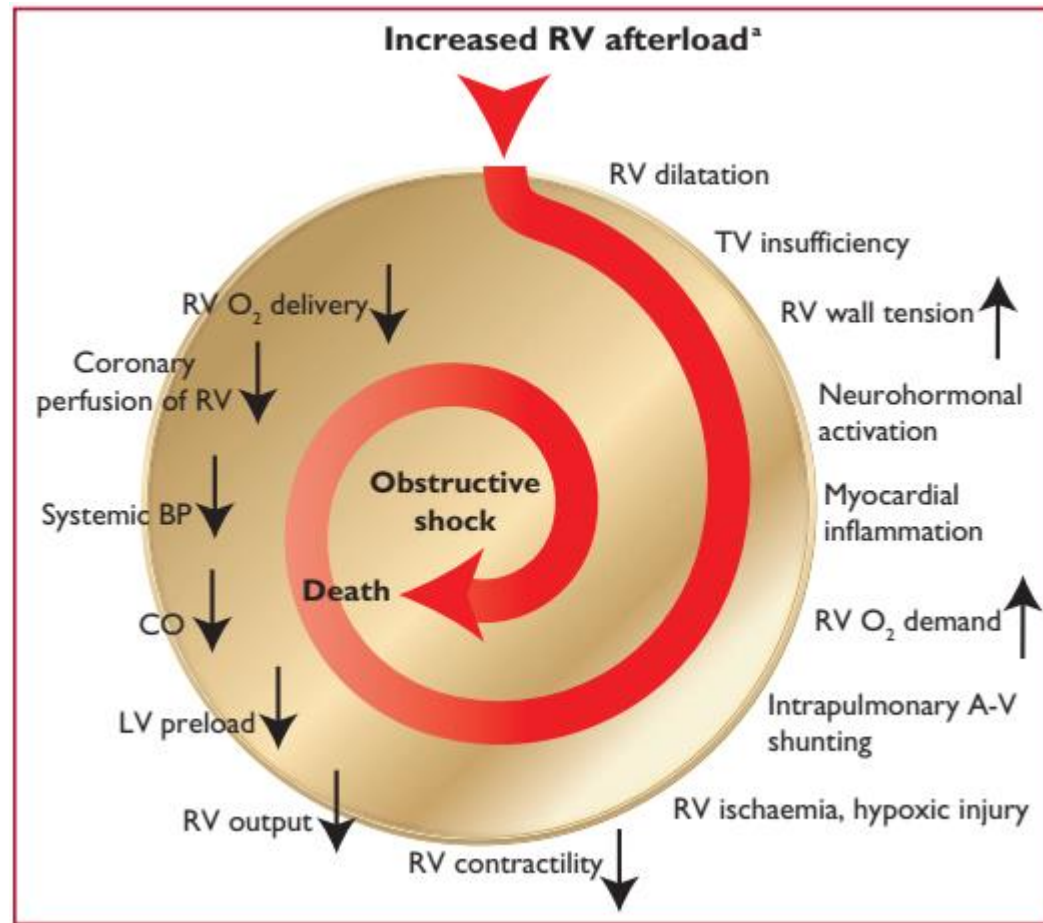
Table 2 Levels of evidence

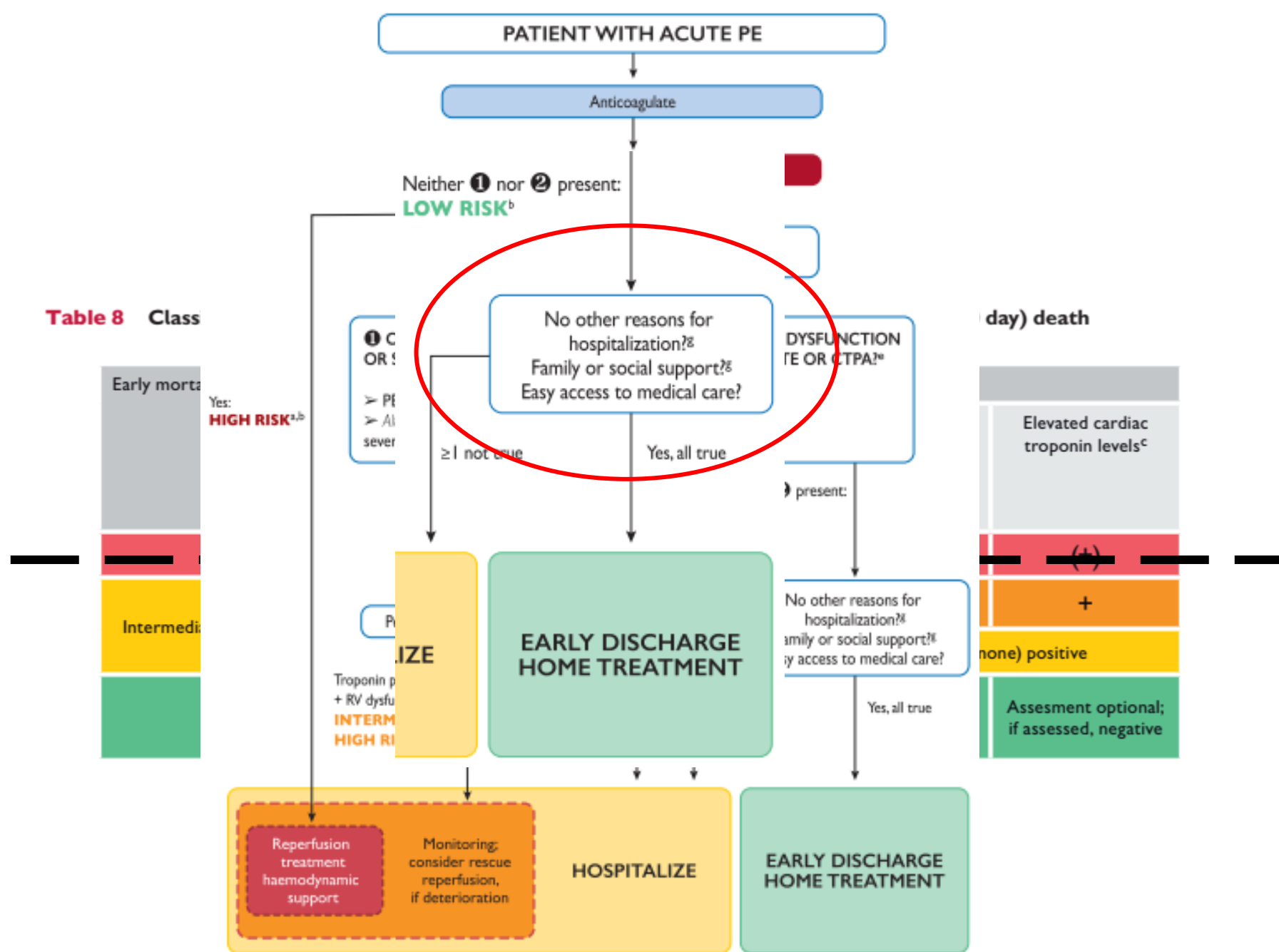
Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.





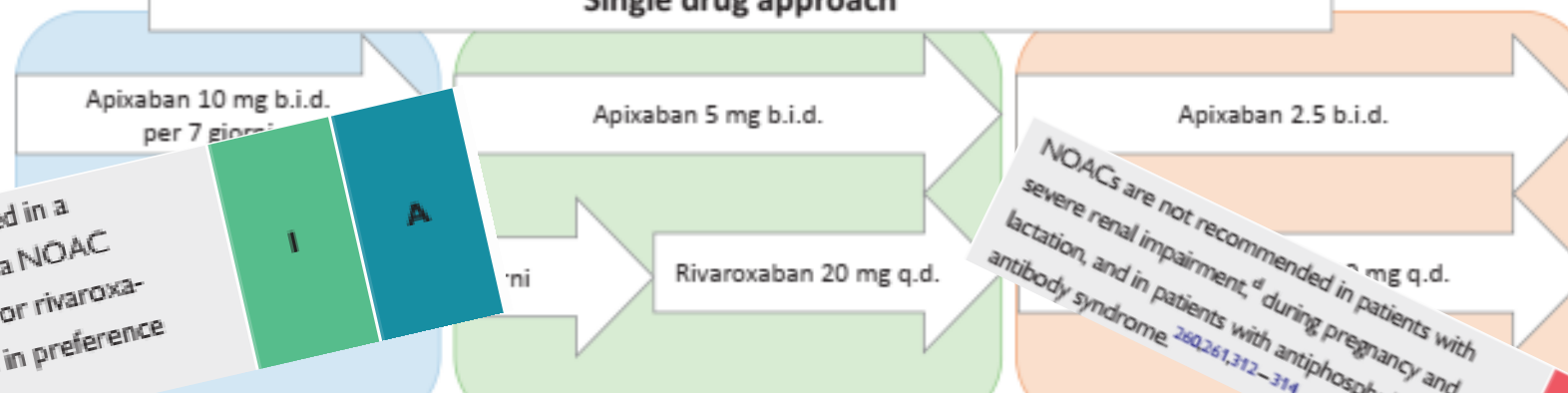

 Italian
Cardiologists
Of
Tomorrow



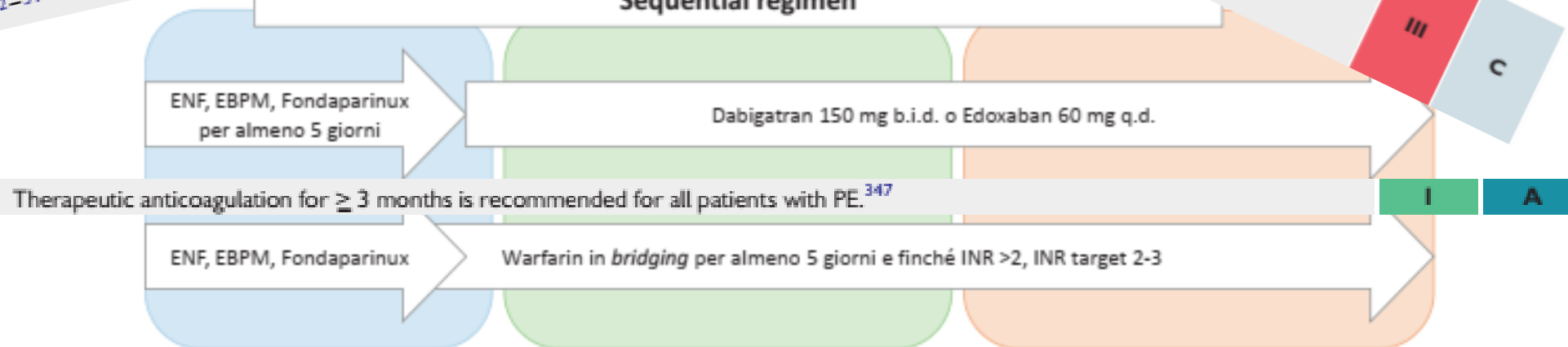


Characteristics ^a	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Target	Factor Xa	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Time to peak effect	1–2 h	1–3 h	1–2 h	2–4 h
Half-life	8–14 h	14–17 h	5–11 h	7–11 h
Renal elimination	27%	80%	50%	33%

Single drug approach



Sequential regimen



NOACs are not recommended in patients with severe renal impairment,^d during pregnancy and lactation, and in patients with antiphospholipid antibody syndrome. 260,261,312–314

Dabigatran	RE-COVER ²¹	Double-blind, double-dummy	Parenteral anticoagulant for ≥ 5 days followed by dabigatran 150 mg b.i.d. vs. parenteral anticoagulant/warfarin.	6 months	2539; acute VTE
	RE-COVER II ²²	Double-blind, double-dummy	Parenteral anticoagulant for ≥ 5 days followed by dabigatran 150 mg b.i.d. vs. parenteral anticoagulant/warfarin.	6 months	2589; acute VTE

Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT ²³	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin.	3, 6, or 12 months	3449; acute DVT
	EINSTEIN-PE ²⁴	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin.	3, 6, or 12 months	4832; acute PE

Edoxaban	Hokusai – VTE ²⁶	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin or UFH for ≥ 5 days followed by edoxaban (60 mg o.d.; 30 mg o.d. if CrCl 30–50 mL/min or body weight <60 kg) vs. enoxaparin or UFH/warfarin.	Variable, 3–12 months	8240; acute DVT and/or PE
----------	-----------------------------	----------------------------	--	-----------------------	---------------------------

Apixaban	AMPLIFY ²⁵	Double-blind, double-dummy	Apixaban (10 mg b.i.d. for 7 days, then 5 mg b.i.d.) vs. enoxaparin/warfarin.	6 months	5395; acute DVT or PE

22:40 4G 82%

TEV - Prescrizioni

PAZIENTE CON EMBOLIA POLMONARE ?

22:41 4G 82%

TEV - Prescrizioni

INSERIRE DATI

Età 75

Peso (Kg) 70

Sesso FEMMINA

USARE IL SIMBOLO . PER VALORI DECIMALI

Creatinina sierica [mg/dl] 1.2

AVANTI

22:40 4G 82%

TEV - Prescrizioni

DIAGNOSI CON ECODOPPLER DI TROMBOSI VENOSA PROFONDA ?

22:41 4G 82%

TEV - Prescrizioni

CHILD-PUGH B ?

No ☐

CHILD-PUGH C ?

No ☐

AVANTI



Riepilogo dati inseriti:

Età: 75 anni

Peso (Kg): 70 Kg

Sesso: FEMMINA

Creatinina sierica [mg/dl]: 1.2 mg/dl

PAZIENTE CON EMBOLIA POLMONARE ?:
NO

DIAGNOSI CON ECODOPPLER DI
TROMBOSI VENOSA PROFONDA ? : SI
GRAVIDANZA/ALLATTAMENTO ? : NO
ASSUME ALTRI ANTICOAGULANTI ? : NO

ALTERAZIONE EPATICA CON
COAGULOPATIE ? : NO

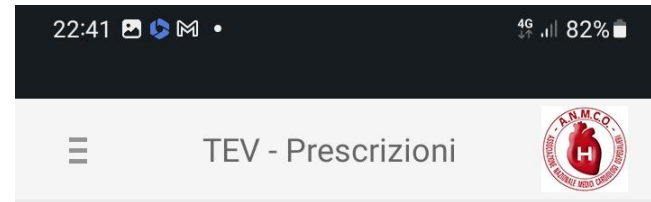
CHILD-PUGH B ? : NO

CHILD-PUGH C ? : NO

Clearance creatinina: 44.7627

RICOMINCIA

EMAIL



APIXABAN:

Dal giorno 1 al giorno 7: 10 mg due volte al giorno; non necessaria terapia parenterale.

Dal giorno 8 in avanti: 5 mg due volte al giorno.

DABIGATRAN:

Almeno 5 giorni anticoagulante parenterale.

A seguire 150 mg due volte al giorno, considerare* 110 mg due volte al giorno.

EDOXABAN:

Almeno 5 giorni anticoagulante parenterale.

A seguire 30 mg una volta al giorno.

RIVAROXABAN:

Giorno 1-21: 15 mg due volte al giorno; non necessaria terapia parenterale.

Giorno 22 e successivi: 20 mg una volta al giorno.

Una riduzione della dose da 20 mg una volta al giorno a 15 mg una volta al giorno dev'essere presa in considerazione solo se la valutazione del rischio di sanguinamenti per il paziente é maggiore del rischio di recidive di TVP ed EP*.



Table 11 Categorization of risk factors for venous thromboembolism based on the risk of recurrence over the long-term

Estimated risk for long-term recurrence ^a	Risk factor category for index PE ^b	Examples ^b
Low (<3% per year)	Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the index VTE event (compared to patients without the risk factor)	• Surgery with general anaesthesia for >30 min • Confined to bed in hospital (only "bathroom privileges") for ≥3 days due to an acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness • Trauma with fractures
Intermediate (3–8% per year)	Transient or reversible factors associated with ≤10-fold increased risk for first (index) VTE	• Minor surgery (general anaesthesia for <30 min) • Admission to hospital for <3 days with an acute illness • Oestrogen therapy/contraception • Pregnancy or puerperium • Confined to bed out of hospital for ≥3 days with an acute illness • Leg injury (without fracture) associated with reduced mobility for ≥3 days • Long-haul flight
	Non-malignant persistent risk factors	• Inflammatory bowel disease • Active autoimmune disease
	No identifiable risk factor	
High (>8% per year)		• Active cancer • One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor • Antiphospholipid antibody syndrome

©ESC 2019

Patients in whom discontinuation of anticoagulation after 3 months is recommended		
For patients with first PE/VTE secondary to a major transient/reversible risk factor, discontinuation of therapeutic oral anticoagulation is recommended after 3 months. ^{331,340,341}	I	B
Patients in whom extension of anticoagulation beyond 3 months is recommended		
Oral anticoagulant treatment of indefinite duration is recommended for patients presenting with recurrent VTE (that is, with at least one previous episode of PE or DVT) not related to a major transient or reversible risk factor. ³⁵⁸	I	B
Oral anticoagulant treatment with a VKA for an indefinite period is recommended for patients with antiphospholipid antibody syndrome. ³⁵⁹	I	B
Patients in whom extension of anticoagulation beyond 3 months should be considered ^{c,d}		
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE and no identifiable risk factor. ^{330,331,347,351 – 353}	IIa	A
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE associated with a persistent risk factor other than antiphospholipid antibody syndrome. ^{330,352,353}	IIa	C
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE associated with a minor transient or reversible risk factor. ^{330,331,352}	IIa	C
NOAC dose in extended anticoagulation ^e		
If extended oral anticoagulation is decided after PE in a patient without cancer, a reduced dose of the NOACs apixaban (2.5 mg b.i.d.) or rivaroxaban (10 mg o.d.) should be considered after 6 months of therapeutic anticoagulation. ^{352,353}	IIa	A

Supplementary Table 14 Prediction models for quantifying bleeding risk

Prediction model	Parameters	Points	Categories of bleeding risk	Validation status
OBRI ⁴⁴	Age ≥ 65 years	1	0: low	Validation showed modest accuracy in VKA cohorts (reviewed in Klok et al. ⁴⁵) No data in patients treated with NOACs
	History of stroke	1	1–2: intermediate	
	History of gastrointestinal bleeding	1	3–4: high	
	Recent myocardial infarction, renal insufficiency, diabetes, or anaemia	1		
Kuijjer et al. ⁴⁶	Age ≥ 60 years	1.6	0: low	
	Female sex	1.3	1–3: intermediate	
	Malignancy	2.2	≥ 3 : high	
VTE-BLEED ⁵⁰	Active cancer	1.5	0–1: low	Validated in <i>post hoc</i> analysis of RCTs testing NOACs vs. VKAs after initial LMWH treatment ^{50,51}
	Male patient with uncontrolled hypertension	2	≥ 2 : high	
	Anaemia	1		
	History of bleeding	1.5		
	Age ≥ 60 years	1.5		
	Renal dysfunction (CrCl 30–60 mL/min)	1.5		
	Previous stroke	1		
	Bleeding history or predisposition	1		
	Labile INR (time in therapeutic range $<60\%$)	1		
	Age >65 years	1		
	Concomitant drugs or alcohol	1		
VTE-BLEED ⁵⁰	Active cancer	1.5	0–1: low	Validated in <i>post hoc</i> analysis of RCTs testing NOACs vs. VKAs after initial LMWH treatment ^{50,51}
	Male patient with uncontrolled hypertension	2	≥ 2 : high	
	Anaemia	1		
	History of bleeding	1.5		
	Age ≥ 60 years	1.5		
	Renal dysfunction (CrCl 30–60 mL/min)	1.5		

Variabili predittive	Solo nel sesso femminile: Età ≥ 65 anni; segni di SPT; BMI ≥ 30 kg/m ² D-dimero ≥ 250 µg/l durante TA
Punteggio score	0-6
Rischio recidiva annuo	
Basso	≤ 1 punto 1.6%
Intermedio	≥ 2 punti 14.1%
Alto	Uomini 13.7%

DIMISSIONE dopo EP +/- TVP

- Anamnesi: pregressi episodi TEV, fattori di rischio minori/maggiori transitori/permanenti*
- Presentazione: TVP e/o EP
- Stratificazione rischio: basso, intermedio-basso/alto, alto
- Obesità: BMI > 30 Kg/m²
- Laboratorio: anemia, eGFR, NT-proBNP
- Neoplasia: attiva**, pregressa < 5 anni
- Ecocardiogramma: funzione ventricolare destra, velocità tricuspidalica

ANTICOAGULANTE FASE ACUTA

DOAC: 1° SCELTA

AVK: eGFR < 15 ml/min, protesi valvolare/i meccanica, stenosi mitralica $>$ moderata, SAA
EBPM: PLT < 50000 /mm³, neoplasia alto rischio sanguinamento (S.N.C., g.i.)

- HERDOO₂ (se donne), incluso D-dimero in terapia
- VTE-BLEED score (per rischio emorragico basso)
- Doppler venoso arti inferiori (residuo trombotico, se TVP)
- Screening trombofilico casi selezionati (< 50 a, familiarità TEV)
- Esami ematici (emocromo, eGFR, ALT, AST, valuta BNP)

Follow up
3 o 6 mesi

Decisione condivisa
con il paziente

PROSEGUE ANTICOAGULANTE
Rischio recidiva $> 3\%$ annuo

SOSPENDE ANTICOAGULANTE
Rischio recidiva $< 3\%$ annuo

Dose ridotta (dopo 6 mesi)

- Uomini con TEV non provocato
- Donne con TEV non provocato ed HERDOO₂ > 2
- TEV provocato da f.d.r. minori (permanenti/transitori)
- TEV provocato da f.d.r. maggiori permanenti

Dose piena

- Recidiva di TEV non provocato
- SAA (AVK)
- Trombofilie maggiori
- Neoplasia in fase attiva**

RIVALUTAZIONE RISCHIO ANNUALE

*MAGGIORI PERMANENTI

SAA
Trombofilie maggiori
Neoplasia attiva**

MINORI PERMANENTI

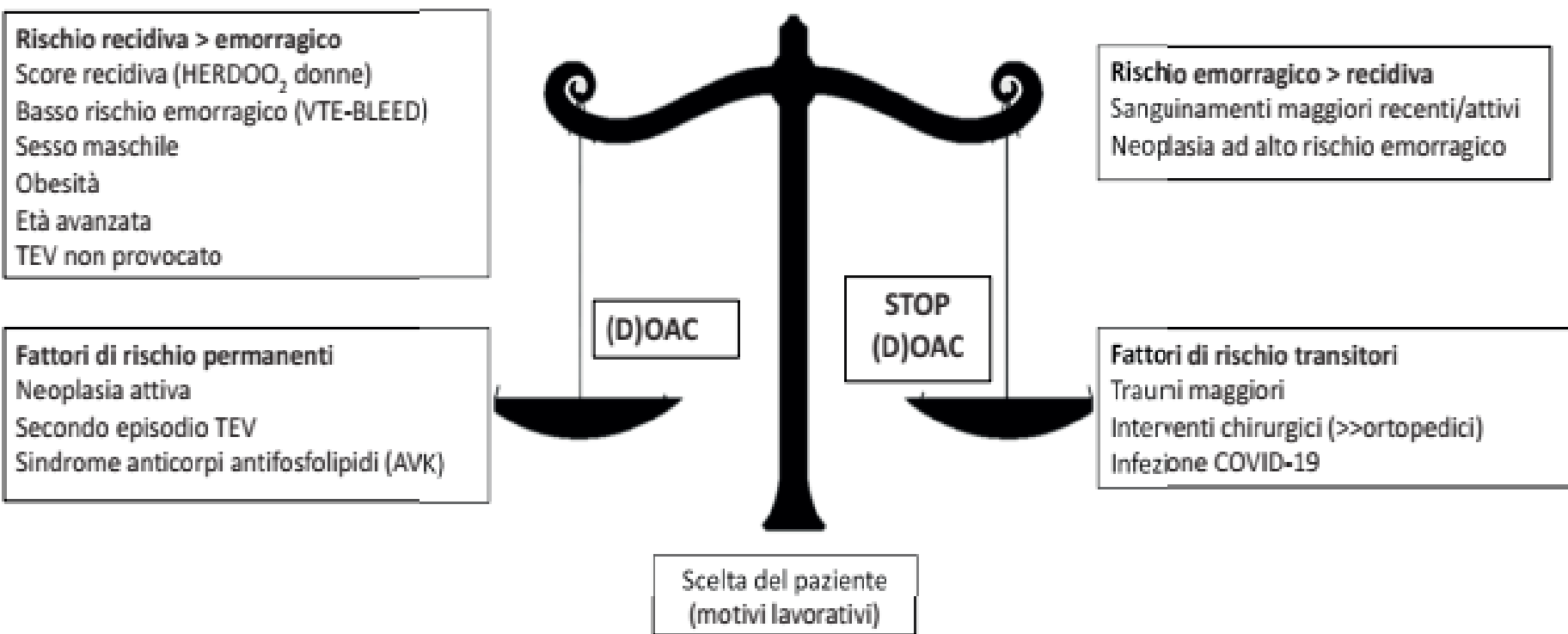
Malattia infiammatoria intestinale
Paresi o paralisi arti inferiori
Scompenso cardiaco cronico
eGFR < 50 ml/min
Trombofilie minori
Familiarità per TEV

MAGGIORI TRANSITORI

Chirurgia in anestesia generale
Trauma maggiore con fratture
Infezione COVID-19

MINORI TRANSITORI

Immobilizzazione prolungata/forzata
Viaggio > 8 ore
Gravidanza
Estrogeni/contraccettivi
Trauma arti inferiori con limitazione motoria





With permission of M. Marini



Valutazione

☐ diagnosi di TVP confermata da ecocolorDoppler ☐ terapia TVP ☒ terapia post-dimissione di EP
☐ prevenzione delle recidive di TVP e EP ☐ fase iniziale ☐ fase di prevenzione a lungo termine

Valutazione del rischio del trattamento con anticoagulanti orali

Controindicazioni al trattamento con anticoagulanti orali: ☐ Sì ** ☐ No

Rischio emorragico: ☐ basso ☒ intermedio ☐ alto; neoplasia in fase attiva ☐ sì ☐ no

** in presenza di una condizione in cui il trattamento anticoagulante orale è fortemente sconsigliato, in caso di gravidanza e nella fascia di età pediatrica il paziente deve essere gestito in ambiente specialistico.

Sede della TVP:

☐ arti inferiore, distale ☐ arti inferiori, prossimale ☐ arti superiori ☐ altro _____

Rischio di ricorrenza:

☐ basso ☐ intermedio ☐ alto

Funzionalità epatica: Child-Pugh ☐ A ☐ B ☐ C

Funzionalità renale: creatinina _____ mg/dl VFG: _____ ml/min

Gravidanza ☐ NO ☐ Sì

Trattamento precedente con altri anticoagulanti:

☐ eparina non frazionata ☐ EBPM ☐ fondaparinux ☐ warfarin ☐ acenocumarolo

☐ dabigatran ☐ apixaban ☐ edoxaban ☐ rivaroxaban

Trattamento concomitante con: ☐ ≥ 1 antiaggregante

Farmaco e dose richiesta

- ☐ Warfarin a dosaggi terapeutici per INR target 2-3 (dopo 5-7 giorni di anticoagulante parenterale)
per ☐ 3 mesi ☐ 6 mesi
- ☐ Acenocumarolo a dosaggi terapeutici per INR target 2-3 (dopo 5-7 giorni di anticoagulante parenterale)
per ☐ 3 mesi ☐ 6 mesi
- ☐ Apixaban ☐ 10 mg 2 volte al dì fino al _____
(dal giorno 1 al giorno 7)
☐ 5 mg 2 volte al dì dal _____ per ☐ 3 mesi ☐ 6 mesi
(a partire dal giorno 8)
- ☐ Rivaroxaban ☐ 15 mg 2 volte al dì fino al _____
(dal giorno 1 al giorno 21)
☐ 20 mg 1 volta al dì dal _____ per ☐ 3 mesi ☐ 6 mesi
(a partire dal giorno 22)
☐ 15 mg[#] 1 volta al dì dal _____ per ☐ 3 mesi ☐ 6 mesi
(a partire dal giorno 22)
- ☐ Dabigatran dopo almeno 5 giorni di anticoagulante parenterale
☐ 150 mg 2 volte al dì per ☐ 3 mesi ☐ 6 mesi
☐ 110 mg[#] 2 volte al dì per ☐ 3 mesi ☐ 6 mesi
- ☐ Edoxaban dopo almeno 5 giorni di anticoagulante parenterale
☐ 60 mg 1 volta al dì per ☐ 3 mesi ☐ 6 mesi
☐ 30 mg[#] 1 volta al dì per ☐ 3 mesi ☐ 6 mesi

Farmaco e dose richiesta

- ☐ Warfarin a dosaggi terapeutici per INR target 2-3
Durata complessiva: ☐ 9 mesi ☐ 12 mesi ☐ 18 mesi ☐ 24mesi ☐ tempo indefinito
- ☐ Acenocumarolo a dosaggi terapeutici per INR target 2-3
Durata complessiva: ☐ 9 mesi ☐ 12 mesi ☐ 18 mesi ☐ 24mesi ☐ tempo indefinito
- ☐ Apixaban ☐ 2,5 mg 2 volte al dì
Durata complessiva: ☐ 9 mesi ☐ 12 mesi ☐ 18 mesi ☐ 24mesi ☐ tempo indefinito
- ☐ Rivaroxaban ☐ 10 mg 1 volta al dì
☐ 20 mg[#] 1 volta al dì
Durata complessiva: ☐ 9 mesi ☐ 12 mesi ☐ 18 mesi ☐ 24mesi ☐ tempo indefinito
- ☐ Dabigatran ☐ 150 mg due volte
☐ 110 mg[#] due volte al dì
Durata complessiva: ☐ 9 mesi ☐ 12 mesi ☐ 18 mesi ☐ 24mesi ☐ tempo indefinito
- ☐ Edoxaban ☐ 60 mg 1 volta al dì
☐ 30 mg[#] 1 volta al dì
Durata complessiva: ☐ 9 mesi ☐ 12 mesi ☐ 18 mesi ☐ 24mesi ☐ tempo indefinito



With permission of M. Marini

Take-home message

- **Farmaci** diversi, **schemi terapeutici** diversi
- Il trattamento della **fase acuta** va distinto dalla **profilassi delle recidive**
- Il **trattamento esteso** va adattato al profilo del paziente
- L'**assessment** ed il **re-assesment** del rischio beneficio vanno riproposti periodicamente



Grazie del Vostro tempo



Vincenzo Cicchitti, MD
vcicchitti@gmail.com
Cardiologia-UTIC Chieti

