



DIREZIONE GENERALE
CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

SETTORE ASSISTENZA FARMACEUTICA
LA RESPONSABILE
ELISA SANGIORGI

*Alle Direzioni Sanitarie
Ai Dipartimenti di Cure primarie
Ai Servizi/Dipartimenti Farmaceutici
delle Aziende Sanitarie della Regione
Emilia-Romagna
Indirizzo/i PEC*

*Con richiesta di diffusione a tutti i medici
prescrittori*

Oggetto: aggiornamento della Nota AIFA 97 (prescrizione in regime SSN degli anticoagulanti orali – NAO/DOAC e AVK – per la terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare)

Gentilissimi,

con la presente si trasmette l'aggiornamento della Nota AIFA 97 ai fini della diffusione a tutti i prescrittori.

L'aggiornamento pubblicato nella G.U. n. 144 del 24.06.2026 è in vigore da giovedì 9 luglio 2026 e presenta come elemento di novità l'abolizione della Scheda di prescrizione per i farmaci ricompresi in Nota.

Pertanto, decade l'obbligo di compilazione della Scheda – in formato cartaceo e informatizzato su SOLE / Tessera sanitaria e le prescrizioni potranno essere effettuate mediante ricetta DEMA, senza necessità di indicare il numero progressivo della Scheda.

Restano invariate le modalità prescrittive per le altre indicazioni degli anticoagulanti, non ricomprese in Nota 97.

Si coglie l'occasione per ritrasmettere con la presente Nota il Documento regionale "Domande e risposte per la scelta degli anticoagulanti orali diretti (DOAC)", approvato dalla Commissione Regionale del Farmaco nella riunione del 21 maggio us.

Il Documento, strutturato per quesiti e risposte, affronta i diversi ambiti clinici di prescrizione degli anticoagulanti orali diretti, tenendo conto delle prove di efficacia e sicurezza disponibili.

A seguito della "genericazione" dei principi attivi rivaroxaban e dabigatran, la differenza di costo/terapia tra i diversi NAO/DOAC risulta rilevante.

Viale A. Moro, 21
40127 Bologna

051 527. 7285

E-mail: farmacidm@regione.emilia-romagna.it
PEC: farmacidm@postacert.regione.emilia-romagna.it



Pertanto, per garantire una maggiore sostenibilità del sistema sanitario si raccomanda di privilegiare il DOAC con il miglior rapporto costo-opportunità, in assenza di specifiche motivazioni cliniche che rendano preferibile un diverso DOAC.

Si ricorda che tale raccomandazione è oggetto di specifico obiettivo nelle Linee di programmazione 2026.

Cordiali saluti

per Elisa Sangiorgi
Aurora Puccini
(firmato digitalmente)

Allegato/i: se presente/i

Allegato 1. Aggiornamento della Nota AIFA 97

Allegato 2. Documento regionale "Domande e risposte per la scelta degli anticoagulanti orali diretti (DOAC)"

AUSLRE Protocollo n° 2026/0106536 del 10/07/2026 Pagina 3 di 3

LA PRESENTE COPIA E' CONFORME ALL'ORIGINALE.

**Elenco firme associate al file con impronta SHA256 (hex):
934EEC2536094D9C81DB96BA4D61671FBD5A5F73960ADD82237370CB84F854F0**

Firma di Aurora Puccini. Data firma: 10/07/2026

NOTA 97

Farmaci inclusi nella Nota AIFA: AVK: • Warfarin • Acenocumarolo NAO/DOAC: • Dabigatran • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban	La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla FANV e al rispetto del percorso decisionale illustrato ai punti A, B, C, D. Il regime di fornitura delle altre indicazioni di AVK e NAO/NOAC rimane invariato. PERCORSO DECISIONALE A. La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente. B. 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^{2,3}. Le tab. 1 e 2 illustrano come calcolare lo score e qual è il rischio trombo-embolico associato. Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA₂DS₂-VASc <table> <tr> <td>Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Ipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Età ≥75 anni</td><td>+2</td></tr> <tr> <td>Età 65-74 anni</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dl o trattamento con antidiabetici</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso</td><td>+2</td></tr> <tr> <td>Vasculopatia Cardiopatia ischemica, Arteriopatia periferica</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Sesso Femminile</td><td>+1</td></tr> <tr> <td>Nessuno dei precedenti</td><td>0</td></tr> </table> Tab. 2 Rischio cardioemblico⁴ per punteggio CHA₂DS₂-VASc₂ totale <table> <tr> <th>Punteggio CHA₂DS₂-VASc₂ totale</th><th>Eventi cardioembolici per 100 pz./anno (IC)</th></tr> <tr> <td>0</td><td>0.78 (0.58-1.04)</td></tr> <tr> <td>1</td><td>2.01 (1.70-2.36)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>3.71 (3.36-4.09)</td></tr> <tr> <td>3</td><td>5.92 (5.53-6.34)</td></tr> <tr> <td>4</td><td>9.27 (8.71-9.86)</td></tr> <tr> <td>5</td><td>12.56 (14.35-16.24)</td></tr> <tr> <td>6</td><td>19.74 (18.21-21.41)</td></tr> <tr> <td>7</td><td>21.50 (18.75-24.64)</td></tr> <tr> <td>8</td><td>22.38 (16.29-30.76)</td></tr> <tr> <td>9</td><td>23.64 (10.62-52.61)</td></tr> </table> Punteggio CHA₂DS₂-VASc₂ ≤4: basso/moderato rischio tromboembolico (TE) >4: alto rischio TE.	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	Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc ₂ totale	Eventi cardioembolici per 100 pz./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	12.56 (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)
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																																								
Punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc ₂ totale	Eventi cardioembolici per 100 pz./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	12.56 (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)																																								

Tab. 3 Fattori di rischio emorragico				
Modificabili	Parzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
ipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR<60% o INR instabile per paz. in AVK	insuff. renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	growth differentiation factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insuff. epatica	pregresso stroke	fattori genetici	ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)
Alcolismo	Piastrinopenia Piastripatia ^{oo}	dialisi/ trapianto renale		

^{oo}Difetto funzionalità piastrinica

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 non considerati da tali strumenti^{5,6,7,8,9}.

La Tab. 3 elenca i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico, inclusi nei diversi strumenti e distinti in modificabili, potenzialmente modificabili, non modificabili e legati a biomarker.

C. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOVRÀ ESSERE:

- 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.

D. LA SCELTA DELL'ANTICOAGULANTE DA UTILIZZARE

Gli anticoagulanti orali inibitori della vit. K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV¹⁰.

	Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei NAO/DOAC, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti ed attento follow-up^{11,12,13,14}. In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di ictus/embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica. Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro - intestinale rispetto agli AVK¹⁵. In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, i quattro DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) possono essere considerati globalmente sovrapponibili^{16,17}. I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti: 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. La diagnosi di fibrillazione atriale valvolare comprende i portatori di valvulopatia su base reumatica, sostanzialmente la stenosi mitralica moderata o grave. Non sembra esserci correlazione fra la scelta dell'anticoagulante e il rischio trombo embolico nella insufficienza mitralica e nella valvulopatia aortica.
--	---

	IN SINTESI: La terapia anticoagulante nella FANV deve essere personalizzata considerando innanzitutto il rischio trombo-embolico ed emorragico individuale, ma anche le caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto in particolare della presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. le terapie farmacologiche concomitanti, la storia clinica, le patologie concomitanti e la compliance al trattamento). In particolare, la prescrizione di una terapia anticoagulante richiede una più accurata valutazione nei soggetti anziani/grandi anziani. Si tratta infatti di una popolazione ad alto rischio sia embolico sia emorragico, a maggior rischio di repentine variazioni nella funzionalità renale anche di notevole entità sia per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, scompenso cardiaco, ecc.) sia per gli effetti di trattamenti concomitanti (ACE inibitori, sartani, diuretici, ecc.) In questi soggetti è necessario uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per cogliere tempestivamente variazioni che richiedano una rivalutazione del tipo e/o del dosaggio del farmaco anticoagulante utilizzato¹⁹. Si veda l'Allegato 1 per • Caratteristiche farmacologiche di AVK e NAO/DOAC; • Controindicazioni/avvertenze d'uso; • Dosaggi e modalità di somministrazione e follow-up; • Passaggio da AVK a NAO/DOAC; • Passaggio da NAO/DOAC ad AVK; • Avvertenze particolari; • Domande frequenti. Si veda l'Allegato 2 per • Raccomandazioni pratiche sulla gestione in occasione di procedure diagnostiche/chirurgiche: - in pazienti in trattamento con AVK - in pazienti in trattamento con NAO/DOAC
--	---

Bibliografia

1. Kirchhof P. et Al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964>.
2. Lip GY et Al. Refining clinical riskstratification for predicting stroke and thromboembolism in atrialfibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heartsurvey on atrial fibrillation.Chest 2010;137:263-72.
3. Larsen TB, Lip GY. Et Al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016;353:i3189 <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i3189.long>
4. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124 <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d124.long>.
5. Gage BF et Al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151:713–19.
6. Pisters R et Al A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093100.7.
7. Fang MC et Al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J Am Coll Cardiol 2011;58:395–401.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711015713?via%3Dihub>.
8. O'Brien EC. Et Al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. Eur Heart J 2015;36:3258–64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670965/>.
9. Hijazi Z. et Al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. Lancet 2016; 387:2302–11.
10. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation European Heart Journal 2018; 39, 1330–1393 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>.
11. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905561>.
12. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. NEngl J Med 2011;364:806–17. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007432>.
13. Giugliano RP et Al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 2013; n engl j med 369;22: 2093-104. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1310907>.
14. Patel MR. et Al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1009638>.
15. López-López JA. Et Al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. BMJ. 2017 Nov 28;359: j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058.
16. Almutairi et Al. Effectiveness and Safety of Non–vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses Clinical Therapeutics 2017; 39(7):1456-78.e36. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
17. Lip G et Al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. Int J Cardiol. 2016 Feb 1;204:88-94.
18. Gallagher AM. Et Al. Risks of stroke and mortality associ-ated with suboptimal anticoagulation in atrial fibril-lation patients. Thromb Haemost 2011;106:968-77.
19. Bai Y. Et Al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. Age Ageing 2018;47:9-17.
<https://academic.oup.com/ageing/article/47/1/9/4107850>.

Allegato 1**Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella FANV****Inibitori della Vitamina K (AVK)**

- Warfarin (Coumadin®) cp da 5 mg
- Acenocumarolo (Sintrom®) cp da 1 e da 4 mg

Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC)

- Dabigatran (Pradaxa®) cp da 110 mg e 150 mg
- Apixaban (Eliquis®) cp da 2,5 mg e 5 mg
- Edoxaban (Lixiana®) cp da 30 mg e 60 mg
- Rivaroxaban (Xarelto®) cp da 20 mg e 15 mg

Tabella 1 - Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO^{1,2,3}

Principio attivo	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	fatt. K dip: (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
Profarmaco	No	Sì	No	No	No
Biodisponibilità	Elevata	3-7%	66% a digiuno 100% con i pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	-	Sì	parziale	No	No
Metabolizzazione da CYP3A4	Sì	No	Sì (32%)	Sì (15%)	Sì (<10%)
Effetto del cibo sull'efficacia	Forte	Assente	Presente (assumere con i pasti)	Assente	Assente
Emivita plasmatica T 1/2	8-11 h (aceno- cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) alle proteine plasmatiche	98%	35%	85%	90%	55%
Tmax (h)	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio alla scomparsa dell'effetto (funzione renale conservata)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

1. Schede tecniche reperibili sul sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>.
2. 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 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.
3. Di Minno A et Al: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):193-203. doi:10.1016/j.blre.2017.02.

NOTA 97

Principali controindicazioni/avvertenze al trattamento anticoagulante con AVK o NAO/DOAC

Di seguito vengono elencate le principali condizioni che, **dal punto di vista clinico**:

- sconsigliano fortemente l'inizio di una terapia anticoagulante con AVK o NAO/DOAC:
 - una emorragia maggiore in atto
 - una diatesi emorragica congenita nota
 - la gravidanza
 - una ipersensibilità documentata al farmaco
- impongono una particolare attenzione nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento:
 - ulcera gastrointestinale in corso o recente
 - presenza di neoplasie ad elevato rischio di sanguinamento
 - recente lesione cerebrale o spinale
 - intervento chirurgico maggiore recente, specie se a livello cerebrale, spinale od oftalmico o trauma recente.
 - recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale
 - varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori o intracerebrali
 - piastrinopenia/piastrinopatia
 - ipertensione arteriosa grave/non controllata
 - altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (es. pericardite, endocardite in atto, ecc)

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci:

<https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

Per la gestione delle terapie anticoagulanti con AVK e NAO/DOAC in corso di procedure chirurgiche o manovre invasive si rimanda all'allegato 2.

NOTA 97

AVK (warfarin e acenocumarolo)

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico la cui 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. Ai fini di garantire un controllo ottimale della terapia deve essere, quindi, attuata la determinazione periodica dell'attività anticoagulante. 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 nell'assunzione della terapia.

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 dell'interruzione del trattamento, scompare mediamente in 3-5 giorni.

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP**Dosaggi**

Le dosi sono personalizzate in rapporto al valore di INR, che nella FANV deve essere mantenuto in un range fra 2 e 3.

Modalità di somministrazione

Sia per warfarin che per acenocumarolo è prevista la monosomministrazione quotidiana, preferibilmente lontano dai pasti.

Follow-up

Essendo warfarin e acenocumarolo farmaci a basso indice terapeutico ai fini del mantenimento dell'attività farmacologica nel range in cui è presente il rapporto ottimale fra efficacia anticoagulante e rischio di sanguinamento la dose del farmaco deve essere ridefinita periodicamente sulla base della determinazione dell'INR.

L'intervallo fra le determinazioni di INR dipenderà dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia anticoagulante.

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

AVVERTENZE PARTICOLARI

Dieta

Considerato il meccanismo d'azione e la elevata presenza della vitamina K in molti alimenti, per un miglior controllo è opportuna una dieta regolare in modo che la dose del farmaco possa essere adattata alle abitudini alimentari.

Interazioni farmacologiche

Gli AVK interagiscono con numerose classi di farmaci e anche con preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione di tutte le possibili interazioni farmacologiche di significato clinico e il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

DOMANDE FREQUENTI

...è stata dimenticata una dose?

In caso di dimenticanza, la dose può essere assunta il giorno stesso appena il paziente si ricorda o eventualmente il giorno successivo. Va comunque ricordato al paziente che deve informare il medico del fatto che ha saltato una o più somministrazioni in modo che poter valutare se anticipare il controllo dell'INR.

...vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Nel caso di incertezza nella assunzione della dose può eventualmente essere assunta la metà della dose stabilita e se del caso anticipato il controllo di INR.

...si sospetta un sovradosaggio?

È consigliabile un controllo d'urgenza dell'INR. Nel caso di INR francamente alterato si dovrà agire di conseguenza anche in rapporto alla presenza o al sospetto di complicanze emorragiche.

L'antidoto è rappresentato dalla vitamina K.

NOTA 97

NAO/DOAC

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico che richiedono la somministrazione di dosi giornaliere costanti e non necessitano di controlli periodici dell'attività anticoagulante.

È importante ricordare che INR e PTT non vanno utilizzati per la gestione della terapia e delle complicanze emorragiche dei NAO/DOAC.

È comunque 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.

DOSAGGI, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOLLOW-UP

Poiché l'effetto clinico dei NAO /DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione, la modalità di assunzione di questi farmaci non necessita di continui aggiustamenti posologici e di controlli regolari dei parametri coagulativi (INR).

Le dosi e le modalità di somministrazione sono presentate in dettaglio nella Tabella 2 e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto:

- all'età,
- al peso,
- ai farmaci associati,
- alla funzione renale.

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

NOTA 97

Tabella 2 - Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nella FANV

	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 10, 15 e 20 mg
Posologia standard	150 mg x2/die	5 mg x2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
Posologia in popolazioni particolari	▪ età >80 anni oppure, se associato a verapamil: 110 mgx2 /die ▪ fra i 75 e 80 anni - 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/die) Controindicato se: VFG*<30 ml/min	▪ In presenza di 2 delle seguenti caratteristiche: - Età >80 anni, - 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: ▪ Insuff. renale moderata o grave (VFG* 15-50 ml/min) ▪ peso <60 Kg ▪ associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) 30 mg/die Non raccomandato se: VFG*<15 ml/min o in dialisi	In caso di: ▪ Insuff. renale moderata ▪ (VFG* 30-49 ml/min) oppure ▪ insuff. renale grave (VFG* 15-29 ml/min) 15 mg/die Usare con cautela se: VFG* 15-29 ml/min Non raccomandato se: VFG VFG*<15 ml/min
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: idaricizumab	Si: andexanet	Si: andexanet	Si: andexanet

*calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici

Follow-up

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli (almeno semestrali) della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

La somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di copatologie (es. febbre, scompenso cardiaco, disidratazione, ecc.).

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

NOTA 97

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

PASSAGGIO DA AVK A NAO/DOAC

Secondo i suggerimenti della “practical guide” della EHRA 2018⁴, più conservativi rispetto alle schede tecniche (RCP) di alcuni singoli farmaci.

Per passare da un AVK ad un NAO/DOAC debbono essere seguite le seguenti regole:

- Sospendere l'AVK, SENZA sostituirlo con eparina
- Dopo 2-3 giorni di sospensione fare il 1° controllo di INR
 - Se INR >2,5 continuare i controlli di INR dopo 1-3 giorni
 - Se INR è fra 2 e 2,5 iniziare il NAO dopo 24 ore
 - Se INR è <2 iniziare il NOA subito*

*Per apixaban e dabigatran l'RCP raccomanda di passare al NAO/DOAC quando INR<2.

Il farmaco dovrà essere utilizzato alla dose standard o a dose ridotta in base alle caratteristiche del paziente senza alcuna dose di carico.

PASSAGGIO DA NAO/DOAC AD AVK

Per passare da un NAO/DOAC ad un AVK debbono essere seguite le seguenti regole:

- Somministrare NAO/DOAC + AVK in associazione, utilizzando il NAO/DOAC alle dosi indicate per le caratteristiche cliniche del paziente (metà dose per Edoxaban) e AVK alle dosi che si usano abitualmente quando si inizia un trattamento
- Controllare INR dopo 3 giorni di associazione, (prima dell'assunzione del DOAC di quella giornata)
- Se INR >2:
 - sospendere il NAO/DOAC e proseguire con AVK
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni per aggiustare il dosaggio dell'AVK
- Se INR <2:
 - proseguire con AVK + DOAC (alle stesse dosi con cui si è iniziato)
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni

Dopo la sospensione del NAO/DOAC, prevedere controlli ravvicinati dell'INR (orientativamente, almeno 2-3 volte nelle prime 2 settimane fino a stabilità di INR).

⁴ The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation European Heart Journal 2018; 39, 1330–1393
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>

AVVERTENZE PARTICOLARI

Dieta

Non sono segnalate particolari attenzioni rispetto alla dieta.

L'assorbimento dei NAO/DOAC 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.

Interazioni farmacologiche

I NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione delle possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

DOMANDE FREQUENTI

...è stata dimenticata una dose?

La dose mancante può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore; dopo tali orari la dose va saltata.

...vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Farmaci che si assumono ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva; farmaci che si assumono ogni 24 ore, assumere una dose aggiuntiva.

...è stata assunta una dose doppia?

Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore saltare la dose successiva, per i farmaci che si assumono ogni 24 h continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia.

...si sospetta un'overdose? È consigliabile un periodo di osservazione, in ospedale se si sospetta l'assunzione di dosi elevate oppure un accumulo del farmaco per una improvvisa modificazione della funzione renale.

NOTA 97

Allegato 2 – Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV

Se un paziente in trattamento con un anticoagulante orale deve sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche, la decisione di come gestire il trattamento anticoagulante richiede un accurato bilanciamento fra il rischio emorragico della procedura diagnostica/chirurgica ed il rischio trombotico conseguente alla eventuale sospensione dell'anticoagulante. La definizione del bilancio fra i benefici ed i rischi dovrà, essere fatta caso per caso.

La Tabella 1 riporta una classificazione delle principali procedure diagnostiche/chirurgiche sulla base del rischio emorragico associato. Il rischio trombo embolico è definito dal punteggio CHA2DS2-VASc.

Tabella 1 - Classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio emorragico

Rischio emorragico Basso	Rischio emorragico Alto
▪ Estrazione dentaria (fino a 3 denti)* ▪ Chirurgia parodontale* ▪ Impianti odontoiatrici* ▪ Interventi per cataratta o glaucoma* ▪ Chirurgia cutanea minore* ▪ Endoscopie senza biopsia o resezione* ▪ Endoscopie con biopsia ▪ Biopsie prostatiche o vescicali ▪ Studi elettrofisiologici, ablazione con ▪ radiofrequenze, angiografie ▪ Impianto di pacemaker	▪ Anestesia lombare, epidurale ▪ Puntura lombare, neurochirurgia ▪ Legatura varici esofagee ▪ Polipectomia endoscopica ▪ Sfinterotomia e dilatazione stenosi ▪ Chirurgia toracica, addominale ▪ Chirurgia ortopedica maggiore ▪ Biopsie epatiche, renali ▪ Resezione prostatica trans-uretrale ▪ Litotrissia extracorporea con ultrasuoni
* In questi casi il rischio è considerato molto basso, se è possibile una buona emostasi locale	

NOTA 97

Pazienti in trattamento con AVK

Gli AVK, a causa della lunga durata d'azione, possono richiedere, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento associato, una modifica temporanea della posologia, la sospensione o il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("*bridging*"), sfruttando la breve durata d'azione di queste ultime. Questa modalità (anche se non sostenuta da studi randomizzati) è da anni prassi comune e si è dimostrata sicura ed efficace quando applicata in modo appropriato. Le Eparine a Basso peso molecolare sono autorizzate per tale indicazione secondo la L. 648, di cui dovranno essere seguite le modalità prescrittive.

In particolare, secondo le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP; Chest 2012):

- se il paziente in AVK viene sottoposto a procedure diagnostiche/chirurgiche a **rischio di sanguinamento basso o molto basso** la terapia anticoagulante può essere proseguita, avendo cura di verificare che INR sia in range o leggermente sotto range (un valore tra 1,5 e 2 è considerato accettabile nella maggior parte dei casi);
- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento e presenta un rischio tromboembolico basso** (CHA2DS2-VASc orientativamente < 4), l'anticoagulante deve essere interrotto 5 giorni prima della procedura. Non è necessario effettuare il *bridging*, fatta eccezione per gli interventi che richiedono la somministrazione di eparina nel perioperatorio per la profilassi del tromboembolismo venoso;
- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento e presenta un rischio trombo embolico elevato** (CHA2DS2- VASc orientativamente > 4), deve essere effettuato il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("*bridging*"), secondo un protocollo definito a livello locale e nel rispetto di quanto stabilito dalla L. 648/96 per questa indicazione delle eparine a basso peso molecolare.

Se non è stato effettuato il *bridging* con eparina riprendere l'AVK la mattina del giorno dopo la procedura, salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nel caso sia stato effettuato un *bridging* seguire i protocolli concordati localmente.

Pazienti in trattamento con NAO/DOAC

Le raccomandazioni della "practical guide" EHRA 2018, basate sul parere di esperti e indirizzate ai pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare in profilassi anticoagulante suggeriscono di valutare:

- le caratteristiche del paziente (funzione renale, età, terapie concomitanti, storia di complicanze emorragiche);
- il NAO in uso;
- il rischio emorragico legato alla procedura/intervento chirurgico (Tabella 1).

Nei pazienti in trattamento con NAO/DOAC il *bridging* con l'eparina non è mai necessario, nel caso si debba passare all'eparina o viceversa si può passare da un farmaco all'altro alla fine del rispettivo effetto.

NOTA 97

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico basso

Nei pazienti con **normale funzione renale** gli esperti suggeriscono di programmare la procedura a rischio emorragico basso almeno 24 ore dopo l'assunzione del NAO.

Nei pazienti con **funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata tenendo conto della funzione renale e del farmaco in corso:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG <80 ml/min almeno 36 h dopo l'ultima dose
 - se VFG tra 50 e 30 ml/min almeno 48 h dopo l'ultima dose
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban e edoxaban**:
 - per VFG 30-80 ml/min almeno 24 h dopo l'ultima dose
 - per VFG tra 15 e 30 ml/min almeno 36 h dopo l'ultima dose

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 24 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nei pazienti sottoposti ad interventi a basso rischio emorragico in cui è possibile una buona emostasi locale (la Tabella 1 ne presenta alcuni esempi), le linee guida della EHRA 2018 suggerisce di non interrompere il NAO, ma di sfruttare la fase temporale di minima azione del farmaco che corrisponde al momento che precede la somministrazione della dose successiva.

I pazienti dovrebbero essere tenuti in osservazione finché le perdite ematiche legate alla procedura si sono risolte.

La ripresa del NAO è consigliata 6-8 ore dopo il termine della procedura. In pratica si può programmare l'intervento dopo 18-24 ore dall'ultima assunzione di farmaco. In questo modo in pratica si salterà l'assunzione di una dose per i NAO/DOAC ad assunzione bigiornaliera (dabigatran e apixaban), e nessuna dose per quelli a monosomministrazione.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico alto

Per i pazienti a rischio elevato di emorragia è di fondamentale importanza che ogni realtà locale operi in stretta collaborazione con gli esperti dei centri prescrittori per condividere percorsi comuni e consentire che si attuino le procedure ottimali di sospensione e ripresa dei NAO.

Per tale scenario le linee guida della EHRA riportano i seguenti criteri di sospensione:

Nei pazienti con **normale funzione renale** programmare la procedura a rischio emorragico **alto** almeno 48 ore dopo l'ultima dose di NAO.

Nei pazienti con **funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG tra 50 e 79 ml/min almeno 72 h dopo l'ultima dose
 - se VFG tra 30 e 49 ml/min almeno 96 h dopo l'ultima dose
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban e edoxaban**:
 - per VFG tra 15 e 80 ml/min almeno 48 h dopo l'ultima dose

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 48 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.



Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

Commissione Regionale del Farmaco (CRF RER)

(D.G.R. 1540/2006, 1190/2025, Det. 15332/2025)

Documento PTR relativo a:

DOMANDE E RISPOSTE PER LA SCELTA DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOAC)

Documento di indirizzo regionale
a cura della CRF, con il contributo del
Gruppo di Lavoro regionale sugli anticoagulanti

in attesa di attribuzione del numero

Aprile 2026

Gruppo di Lavoro regionale sugli anticoagulanti

Alessio Bertini, Medicina d'urgenza AUSL Bologna
Chiara Biasoli, Ematologa AUSL Romagna
Pietro Brasiliani, MMG AUSL Bologna
Gianni Casella, Centro TAO AUSL Bologna
Benilde Cosmi, Ematologa AUSL Bologna
Giovanni Maria Centenaro, MMG AUSL Piacenza
Lisa Daya, Farmacista AUSL Modena
Raffaella De Givanni, Internista AUSL Romagna
Marcello Galvani, Cardiologo
Primiano Iannone, Internista AUSL Bologna
Davide Imberti, Internista AUSL Piacenza
Vincenzo Immordino, MMG AUSL Romagna
Francesco La Vecchia, Cardiologo territoriale AUSL Romagna
Nicola Magrini, Coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco (coordinamento)
Marco Marietta, Ematologo AOU Modena
Giorgio Mazzi, Direzione Presidio ospedaliero AUSL Reggio Emilia
Alessandro Navazio, Cardiologo AUSL Reggio Emilia
Maura Pugliatti, Neurologa AOU Ferrara
Lucia Rossi, Farmacista AUSL Romagna
Anna Chiara Tardi, Farmacista AUSL Bologna
Stefano Urbinati, Cardiologo AUSL Bologna
Andrea Zini, Neurologo AUSL Bologna

Segreteria scientifica: Roberta Giroladini, Annamaria Potenza, Settore Assistenza Farmaceutica R-ER

AUSLRE Protocollo n° 2026/0106536 del 10/07/2026 (Allegato) Pagina 3 di 7

1. Ci sono differenze di efficacia e sicurezza tra i DOAC per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare?

Le Linee Guida^{a,b,c} internazionali sulla fibrillazione atriale non valvolare (FANV) sono concordi nell'affermare che gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono raccomandati rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA) per ridurre il rischio di stroke ischemico, tromboembolismo sistemico, mortalità e sanguinamenti intracranici.

Le Linee Guida non formulano raccomandazioni specifiche sulla scelta preferenziale di un DOAC rispetto agli altri.

La Nota AIFA 97^d afferma che "In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, i quattro DOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban) possono essere considerati globalmente sovrapponibili".^{e,f}

Si sottolinea che la terapia anticoagulante con DOAC può essere iniziata sin da subito, al momento della diagnosi di FANV. Benché ampiamente utilizzata, la terapia con EBPM è sconsigliata in quanto priva di indicazione approvata.

2. Quale DOAC scegliere nel paziente con FANV e sindrome coronarica acuta (SCA) o sottoposto ad angioplastica coronarica percutanea (PCI)?

Le Linee Guida internazionali^{1,2} raccomandano l'utilizzo di DOAC rispetto a VKA quando usati in combinazione con la terapia antiaggregante, per mitigare il rischio di sanguinamento e prevenire il tromboembolismo, ma non formulano raccomandazioni specifiche sulla scelta preferenziale di un farmaco rispetto agli altri.

Le Linee Guida ESC 2024¹ raccomandano l'utilizzo di dosi piene di DOAC anche quando usati in combinazione con la terapia antiaggregante, ma suggeriscono di considerare dosi ridotte di Rivaroxaban (15 mg anziché 20 mg) e Dabigatran (110 mg x 2 anziché 150 mg x 2) nei pazienti in cui prevale il rischio di sanguinamento rispetto al rischio di trombosi dello stent o di stroke ischemico.

3. Quale DOAC scegliere nel paziente con FANV e precedente sanguinamento o ad alto rischio di sanguinamento?

Le Linee Guida ESC 2024¹ e ACC/AHA/ACCP/HRS 2023² non formulano raccomandazioni specifiche sulla scelta preferenziale di un farmaco rispetto agli altri in questa tipologia di pazienti, stante la mancanza di evidenze forti su una maggior sicurezza di un DOAC rispetto ad un altro. In questi pazienti è sempre fortemente raccomandabile una valutazione accurata e ripetuta nel tempo del bilancio individuale fra rischio emorragico e trombotico.

^a 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal 2024;45:3314–3414

^b 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149:e1–e156.

^c Lip GYH et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2018; 154(5):1121-1201

^d Nota AIFA 97. <https://www.aifa.gov.it/nota-97>

^e Almutairi et Al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses Clinical Therapeutics 2017; 39(7):1456-78.e36. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358.

^f Lip G et Al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. Int J Cardiol. 2016 Feb1;204:88-94.

AUSLRE Protocollo n° 2026/0106536 del 10/07/2026 (Allegato) Pagina 4 di 7

4. Ci sono differenze di efficacia e sicurezza tra i DOAC nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e della embolia polmonare (EP)?

Le Linee Guida internazionali^{6,h} sono concordi nell'affermare che i DOAC sono raccomandati rispetto alla terapia anticoagulante standard (EBPM/VKA) nel trattamento del tromboembolismo venoso. I DOAC sono infatti risultati più sicuri di EBPM/VKA nella riduzione del rischio di sanguinamenti maggiori, con un'efficacia sovrapponibile nel trattamento del TEV, riduzione delle recidive e mortalità^{i,j}.

Le Linee Guida non formulano raccomandazioni specifiche sulla scelta preferenziale di un farmaco rispetto agli altri.

Va, comunque, osservato che:

- La possibilità di impiegare dosi ridotte, registrate per alcuni DOAC per la profilassi secondaria del TEV, dopo il periodo di trattamento iniziale rappresenta un'opportunità di cui tenere conto nella scelta iniziale del DOAC. Tuttavia, il rapporto rischio/beneficio del trattamento esteso è poco definito per molte categorie di pazienti, *in primis* i grandi anziani, e va quindi accuratamente valutato individualmente da esperti di tali patologie;
- Solo per edoxaban e dabigatran è previsto l'uso iniziale di un anticoagulante per via parenterale per almeno 5 giorni, mentre per apixaban e rivaroxaban la terapia può essere avviata direttamente con il DOAC;
- E' stato recentemente pubblicato uno studio randomizzato che ha confrontato Rivaroxaban e Apixaban per i primi tre mesi di trattamento del TEV in oltre 2.700 pazienti con embolia polmonare sintomatica acuta o trombosi venosa profonda prossimale [studio COBRRA, marzo 2026^k]. Nello studio il rischio di sanguinamento clinicamente rilevante è risultato significativamente inferiore con Apixaban rispetto a Rivaroxaban durante il periodo di trattamento di 3 mesi (3,3% dei pazienti vs 7,1% rispettivamente, RR 0,46, 95% CI 0,33–0,65; NNH 26). La maggior parte dei sanguinamenti si è verificata nel primo mese di trattamento, nel quale gli schemi di trattamento dei due DOAC erano diversi, con dosi elevate di Rivaroxaban prescritte per un periodo più lungo (21 giorni) rispetto ad Apixaban (7 giorni)^l. Anche per queste considerazioni i risultati dello studio COBRRA non appaiono trasferibili ai pazienti con fibrillazione atriale, per i quali mancano ancora confronti diretti fra i vari DOAC.

5. Quale DOAC scegliere nel paziente con trombosi associata a cancro (CAT)?

Le Linee Guida internazionali ESMO 2023^m, ASCO 2023ⁿ, AIOM 2024^o raccomandano l'uso di **apixaban**, **edoxaban**^p o **rivaroxaban** (non il dabigatran) rispetto alle EBPM nei pazienti con trombosi associata a cancro (CAT).

L'uso di EBPM è consigliato in caso di difficoltà o impossibilità ad assumere terapie orali, per pazienti ad alto rischio di sanguinamento, in particolare in presenza di neoplasie dell'apparato gastrointestinale e genitourinario, in caso di trombocitopenia da chemioterapia o di rischio di interazioni farmacologiche.

Le differenze nel profilo di sicurezza dei DOAC evidenziate nei vari RCT sono di modesta entità assoluta e rilevanza clinica, e pertanto non costituiscono un elemento prioritario su cui basare la scelta della molecola.

⁶ Stevens Sm et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2021;160(6):e545-e608.

^h 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal 2020;41:543-603

ⁱ Li M et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 4. Art. No.: CD010957

^j Wang X et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 4. Art. No.: CD010956

^k Castellucci LA et al for the COBRRA Trial Investigators. N Engl J Med 2026;394:1051-60.

^l come da RCP dei singoli farmaci

^m Falanga A et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol 2023;34(5):452-467

ⁿ Key NS et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2023;41(16):3063-3071

^o AIOM. Linee Guida tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi. Edizione 2024

^p sulla base della scheda tecnica l'uso di edoxaban nel trattamento del TEV è consentito nel medio-lungo termine dopo il trattamento iniziale con EBPM

AUSLRE Protocollo n° 2026/0106536 del 10/07/2026 (Allegato) Pagina 5 di 7

6. Ci sono differenze di efficacia e sicurezza tra i DOAC (apixaban, dabigatran e rivaroxaban), per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi nei pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia protesica di anca e ginocchio?

Le Linee Guida internazionali^{4,6,5} sulla profilassi perioperatoria del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia protesica di anca o ginocchio raccomandano la profilassi con EBPM, DOAC o ASA. In particolare, le Raccomandazioni italiane Intersocietarie di buona pratica clinica raccomandano l'uso preferenziale di ASA¹⁸. Tuttavia, il RCP dell'ASA non riporta tra le indicazioni terapeutiche la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica, pertanto il suo utilizzo si configura come off-label.

Non sono disponibili studi testa a testa che abbiano comparato efficacia e sicurezza dei vari DOAC per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica e i confronti indiretti non hanno evidenziato differenze.

7. Quale DOAC scegliere in caso di alterazione della funzionalità renale?

Come riportato nel testo della Nota AIFA 97, anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari DOAC, per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso³. Sulla base di quanto riportato nelle schede tecniche:

- Tutti i DOAC sono controindicati o non raccomandati in caso di **insufficienza renale molto grave** (VFG < 15 ml/min)
- Dabigatran è controindicato anche in caso di **insufficienza renale grave** (VFG 15-29ml/min)
- Per gli altri DOAC sono previste riduzioni di dosaggio o valutazioni caso per caso in relazione all'indicazione d'uso (FANV o TEV), al grado di insufficienza renale e alla presenza di altri fattori (es. peso, età)
- Va ricordato che i valori di VFG indicati sono calcolati secondo la formula di Cockcroft-Gault, utilizzata negli studi registrativi per questi farmaci.

Tabella 1. Indicazioni delle schede tecniche rispetto alle dosi da utilizzare in caso di compromissione renale

Insufficienza renale	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Lieve (VFG 50-80 ml/min)	FANV: Dose ridotta	Dose piena	Dose piena	Dose piena
Moderata (VFG 30-49 ml/min)	se creatinina sierica $\geq 1,5$mg/dL (133 mmol/L) associata a età ≥ 80 anni o peso ≤ 60kg TEV: Dose piena	Valutare dose ridotta in pazienti ad elevato rischio di sanguinamento	Dose ridotta	FANV: Dose ridotta TEV: valutare dose ridotta in pazienti ad elevato rischio di sanguinamento
Grave (VFG 15-29 ml/min)	FANV: Dose ridotta TEV: usare con cautela	Controindicato		
Molto grave (VFG <15 ml/min)	Non raccomandato	Controindicato	Non raccomandato	Sconsigliato

⁴ Jenny JY et al. European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update. Chapter 13: Nonambulatory orthopaedic surgery. Eur J Anaesthesiol 2024; 41:622–626

⁶ NICE Guideline. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. Published: 21 March 2018. Last updated: 13 August 2019 www.nice.org.uk/guidance/ng89

⁵ American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3898-3944.

¹⁸ Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET). Tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia (aprile 2025). https://siot.it/wp-content/uploads/2025/12/rbpca-00066_siot_apr2025.pdf

AUSLRE Protocollo n° 2026/0106536 del 10/07/2026 (Allegato) Pagina 6 di 7

8. Quale DOAC scegliere in caso di pesi estremi?

Le Linee Guida non formulano raccomandazioni specifiche sulla scelta del DOAC nei pesi estremi, tuttavia:

- Nei **pesi estremamente bassi** le schede tecniche prevedono una riduzione di dosaggio per **edoxaban** e **apixaban** (per quest'ultimo se il basso peso è associato a età ≥ 80 anni o creatinina sierica $\geq 1,5\text{mg/dL}$ o ≥ 133 mmol/L); per dabigatran, vi sono dati limitati in pazienti adulti con peso corporeo < 50 kg.

Indicazioni delle schede tecniche rispetto alle dosi da utilizzare in caso di basso peso corporeo

Peso corporeo	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
≤ 60 Kg	TEV: Dose piena FANV: Dose ridotta se associato a creatinina sierica $\geq 1,5\text{mg/dL}$ (133 mmol/L) o età ≥ 80 anni	Raccomandato stretto controllo clinico in pazienti con peso $< 50\text{kg}$	Dose ridotta	Dose piena
≥ 120 Kg	nessuna indicazione			

- Nei **pesi estremamente alti** le schede tecniche non formulano raccomandazioni specifiche, tuttavia alcune Linee Guida¹⁴ considerano appropriato l'uso di qualsiasi DOAC fino a un BMI di 40 kg/m^2 o un peso di 120 Kg ; i dati sono meno robusti per BMI $\geq 40\text{ Kg/m}^2$. Per BMI $> 50\text{ Kg/m}^2$ è ragionevole valutare l'uso di VKA.

9. Quale DOAC scegliere in caso di patologia epatica cronica?

Le Linee Guida non controindicano l'uso dei DOAC a dosi piene (in assenza di altri fattori che richiedono la riduzione posologica) nei pazienti in classe Child Pugh A.

Per i pazienti in classe Child-Pugh B è raccomandata particolare cautela nell'uso di Apixaban, Dabigatran ed Edoxaban, mentre Rivaroxaban è sconsigliato.

Tutti i DOAC non sono raccomandati nei pazienti in classe Child-Pugh C.

10. Quale DOAC scegliere in caso di farmaci interagenti?

I DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione delle possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento ai seguenti link, indicati anche nell'Allegato 3 alla Nota 97 AIFA: <https://www.intercheckweb.it>; https://www.drugs.com/drug_interactions.html.

¹⁴ Martin KA et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2021;19:1874–1882

¹⁵ Steffel J et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace 2021;23:1612–1676

11. Scelta del DOAC: in sintesi

In generale, i dati degli studi clinici indicano una efficacia analoga dei vari DOAC rispetto al warfarin senza sostanziali eterogeneità nei risultati e nel profilo benefici-rischi, con la possibile differenza del trattamento acuto della TEV dove un recente studio indipendente di grandi dimensioni ha evidenziato un rischio di sanguinamenti maggiori per rivaroxaban rispetto ad apixaban, possibilmente correlato all'utilizzo di dosaggi più elevati e per periodi di tempo più prolungati per rivaroxaban.

Non esistono studi clinici di confronto diretto nelle altre indicazioni approvate, in particolare la fibrillazione atriale, e pertanto per queste indicazioni i vari DOAC sono tutt'ora da considerarsi sovrapponibili per efficacia e sicurezza.

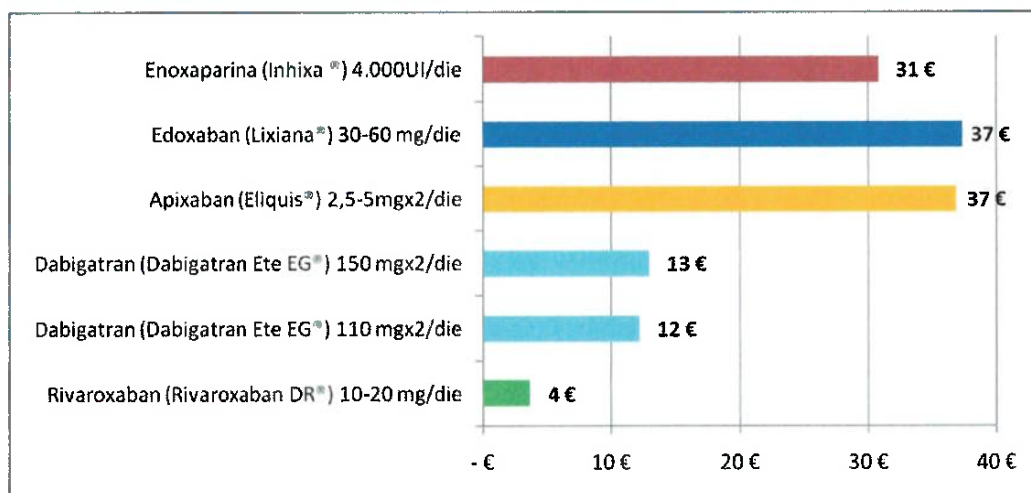
Anche gli studi osservazionali da databases amministrativi non mostrano rilevanti differenze tra i vari DOACs, in quanto le differenze rilevate appaiono contraddittorie tra i vari studi effettuati e non hanno portato a modificare le raccomandazioni delle linee-guida che considerano tutt'ora i DOACs sostanzialmente sovrapponibili.

Sulla base delle evidenze disponibili e di quanto riportato nelle schede tecniche dei farmaci, alcuni elementi clinici possono orientare la scelta del farmaco; in particolare è preferibile:

- l'uso di **apixaban**, **edoxaban** o **rivaroxaban** nei pazienti con insufficienza renale moderata-severa (VGF 15-49 ml/min) anche se dabigatran 110 mg può essere utilizzato fino a VGF 30 ml/min
- l'uso di **rivaroxaban** e **edoxaban** nei pazienti per i quali è consigliabile la monosomministrazione giornaliera

Per garantire una maggiore sostenibilità del sistema sanitario occorre privilegiare il DOAC con il miglior rapporto costo-opportunità, in assenza di specifiche motivazioni cliniche. A titolo indicativo, Rivaroxaban ha un costo mensile di 4 Euro a seguito della gara regionale, a fronte di un costo di Apixaban ed Edoxaban quasi 10 volte superiore.

DOAC: Costo del trattamento per 28 giorni (agg. Febbraio 2026)



Documento approvato dalla Commissione Regionale del Farmaco nella seduta del 23 aprile e aggiornato nella seduta del 21 maggio 2026

Si ringrazia per il supporto nella stesura e revisione del testo:

Chiara Blasoli - SSI Presa in carico delle malattie emorragiche e tromboemboliche AUSL Romagna