

CONGRESSO NAZIONALE
78
FIMMG-METIS 2021

MEDICINA GENERALE CONVENZIONATA, DIRITTO DELL'INDIVIDUO.

**RESIDENZIALE
E VIDEOCONFERENZA**
4 OTTOBRE 2021
9 OTTOBRE 2021

FAD ASINCRONE
12 OTTOBRE 2021
15 NOVEMBRE 2021



SCelta FIDUCIARIA
PROSSIMITÀ
DOMICILIARITÀ

FIMMG[®]
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Metis[®]
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI
DI MEDICINA GENERALE

LA NOTA 97

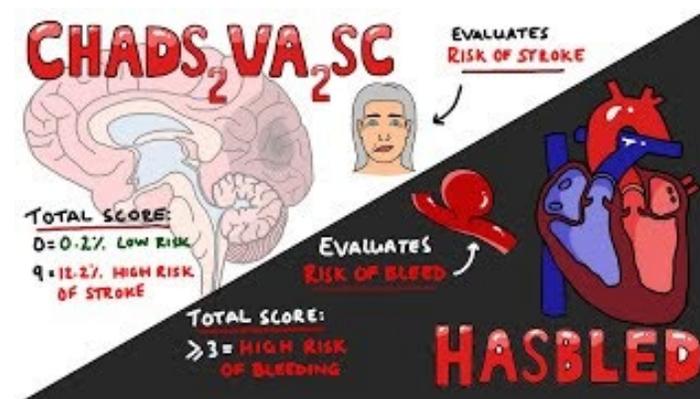
Prescrizione della terapia
anticoagulante orale nei pazienti con
Fibrillazione Atriale Non Valvolare
(FANV)

Salvatore Bauleo

Fimmg Bologna



Grazie alla istituzione della nota AIFA i MMG hanno finalmente la possibilità dell'accesso diretto alla prescrizione in regime di rimborsabilità di tutti i farmaci anticoagulanti orali (DOACs oltreché AVK) nei pazienti portatori di FANV.



- La FA è l'aritmia sostenuta di più frequente riscontro.
- Nel setting delle cure primarie si registra una prevalenza del 2% della popolazione assistita.
- La prevalenza aumenta rapidamente con l'età, superando il 10% negli over 85. Ogni MMG ha circa 20 pazienti affetti da FA e 2-3 nuovi casi l'anno ogni 1000 assistiti. La FA è indipendentemente associata ad un incremento della mortalità di 2 volte nelle donne e 1,5 volte negli uomini e ad un incremento di 5 volte del rischio di ictus cerebrale



ISTITUZIONE

Determina del DG
AIFA n° 653/2020, per
la durata di 120 giorni
(12 giugno 2020)

Determina del DG
AIFA n° 1034/2020 in
via definitiva (14
ottobre 2020)



Prescrizione
NAO

**A carico del SSN
solo nei casi di
FANV**

**Nel rispetto del
percorso
decisionale
articolato in 4 punti**

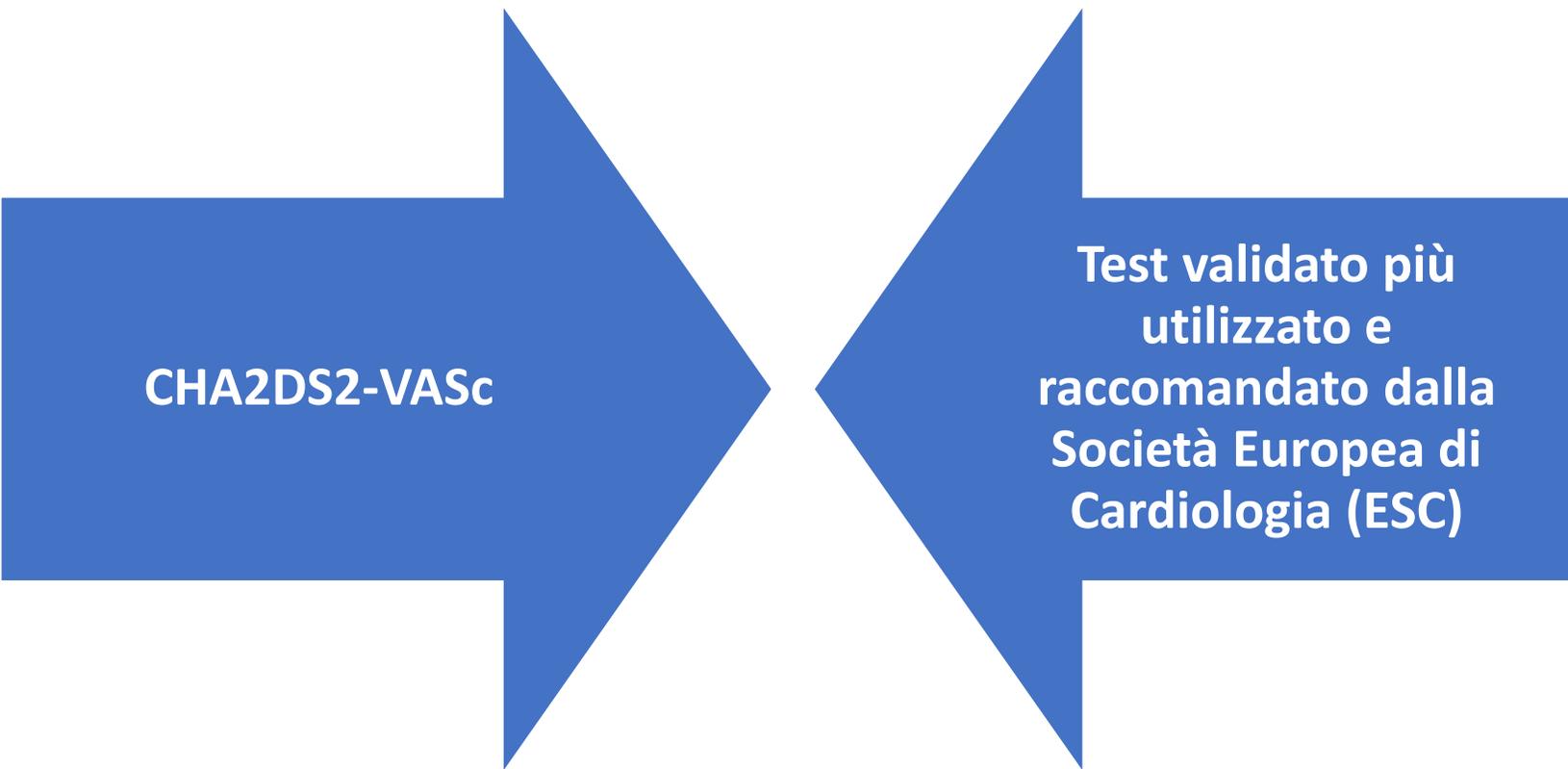


Percorso decisionale

Diagnosi di FANV: sempre confermata da ECG e valutazione clinica del paziente

Decisione di iniziare un trattamento: sempre prima valutazione del rischio tromboembolico (CHA2DS2 VASc) e del rischio emorragico (fattori di rischio)

Rischio tromboembolico



CHA2DS2-VASc

Test validato più
utilizzato e
raccomandato dalla
Società Europea di
Cardiologia (ESC)



Tabella CHA2DS2-VASc

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

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

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



Punteggio CHA2DS2-VASC

- ≤ 4 basso/moderato rischio TE
- > 4 alto rischio TE

LA TERAPIA DEVE ESSERE INIZIATA

- In tutti i maschi con punteggio ≥ 2
- In tutte le femmine con punteggio ≥ 3
- Ovviamente la scelta terapeutica finale dovrà tenere conto della valutazione clinica, della presenza di fattori rischio emorragico e della loro gravità



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.
- 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.

modificabili	potenzialmente 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 Piastrinopatia ^{oo}	dialisi/trapianto renale		

^{oo}Difetto di funzionalità piastrinica





Scelta del farmaco per la TAO



NAO/DOAC

- Sono da preferirsi in
- pazienti già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR
- pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla



AVK

- Sono da preferirsi in
- pazienti con grave riduzione della funzionalità renale ((VFG <15mL/min)
- pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC



- **Unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari meccaniche cardiache e/o fibrillazione atriale valvolare**
- **FAV: comprende portatori di valvulopatia su base reumatica (stenosi mitralica)**
- **No correlazione fra scelta di anticoagulante e rischio tromboembolico in insufficienza mitralica e valvulopatia aortica**



In sintesi....

La terapia va personalizzata considerando

- **Rischio tromboembolico ed emorragico individuale**
- **Caratteristiche di ciascun paziente**
- **Fattori vari (terapie, storia clinica, patologie)**



In sintesi...

Particolare attenzione in pazienti anziani

- **Alto rischio embolico ed emorragico**
- **Repentine variazione della funzionalità renale**
- **(febbre, disidratazione, scompenso cardiaco)**
- **Trattamenti concomitanti (ACE inibitori, ARB, diuretici, ecc.)**



Allegato 1. alla Nota AIFA 97

Scheda di valutazione, prescrizione e follow up della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con FANV

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

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore _____

Tel _____ specialista in: _____

U.O. _____

Az. Sanitaria _____ libero professionista

Paziente (nome e cognome)

_____ Sesso: M F Data

di Nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale



Verificata la presenza delle seguenti condizioni

- A) diagnosi clinica e elettrocardiografica di FANV
- B) e C) risultato del bilancio fra rischio trombo-embolico e rischio emorragico:

favorevole per

- C) Punteggio CHA2DS2-VASc _____

Rischio emorragico

Creatinina (mg/dL) _____ VFG (mL/min) _____ Hb (g/dL) _____

D) proposta di strategia terapeutica

AVK : Warfarin acenocumarolo target di INR: _____

dabigatran 150 mg x 2 /die 110 mg x 2/die

apixaban 5 mg x 2/die 2,5 mg x 2 /die

 edoxaban 60 mg/die 30 mg /die

 rivaroxaban 20 mg /die 15
mg/die _____

Data prevista per il Follow up: _____

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data di valutazione _____

Timbro o Firma del _____



Sezione 2: scheda di follow-up

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista

in: _____

Paziente (nome e cognome) _____

Sesso: M F Data di Nascita _____

Residenza _____ Codice Fiscale _____

Da compilare a cura del paziente

Rispetto al precedente controllo:

L'assunzione del farmaco è stata: regolare irregolare

_____ motivare le ragioni dell'uso irregolare

Sono comparse manifestazioni emorragiche? NO SÌ

_____ se sì indicare quali

È stato/a ricoverato/a in ospedale? NO SÌ _____ se sì

indicare i motivi

Sono state modificate le altre terapie in corso? NO SÌ

_____ se sì indicare come



A cura del Medico prescrittore

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? NO SÌ

_____ se sì indicare quali

Solo per NAO: Creatinina (mg/dL) _____ VFG (mL/min) _____ Altro:

Terapia confermata SÌ NO _____ Indicare le
modifiche

Data prevista per il Follow up: _____

È opportuno eseguire il follow-up ogni 6-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche del
paziente

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico



Al. 2 alla Nota AIFA 97

Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella FANV

Inibitori della Vit 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

Tab. 3 Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO^{1,2,3}

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	fatt vit. K dip. (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
Pro farmaco	no	sì	no	no	no
Bio-disponibilità	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% col pasto	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	–	Sì	Parziale	No	No
Metabolizzazione da citocromo CYP3A4	Sì	No	Sì (32%)	Sì (15%)	<10%
Effetto del cibo sull'efficacia	forte	assente	presente (assumere col pasto)	assente	assente
Emivita Plasmatica T1/2	8-11 h (acenocumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (glovrano) 11-13 ore (aradano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) con le proteine plasmatiche	98	35	85	90	55
Tmax (h) per raggiungere il picco di concentrazione	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio scomparsa di effetto (con normale funzione renale)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

¹ Scheda tecnica reperibile sul sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/trovare-farmaco>

² Fieldouche 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. European. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/eurheart/ehv308. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/17/10/1467/2482018>

³ Di Minno A et AL: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):195-209. doi: 10.1016/j.blre.2017.02. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959632816300527?via=ihl>



Allegato 2: controindicazioni e avvertenze per la TAO con AVK o NAO/DOAC

Uso fortemente sconsigliato

- emorragia maggiore in atto
- diatesi emorragica congenita
- gravidanza
- ipersensibilità al farmaco



Allegato 2: controindicazioni e avvertenze per la TAO con AVK o NAO/DOAC

- **Ulcera gastrointestinale**
- **Neoplasie**
- **Recente lesione cerebrale o spinale**
- **Intervento chirurgico maggiore recente**
- **Recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale**
- **Varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi, anomalie vascolari maggiori o intracerebrali**
- **Piastrinopenia/piast rinopatia**
- **Ipertensione arteriosa grave/non controllata**
- **Altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (peri cardite, endocardite in atto, ecc.)**

AVK (warfarin e
acenocumarolo)

- **Dosaggi: 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**



AVK

- **Follow-up (da registrare in cartella informatizzata e su scheda di prescrizione)**
- **essendo warfarin e acenocumarolo farmaci a basso indice terapeutico ai fini del mantenimento dell'attività farmacologica la dose del farmaco deve essere ridefinita periodicamente sulla base della determinazione dell'INR**
- **intervallo fra le determinazioni di INR: stabilità dei valori stessi, condizioni del paziente, funzione epatica e renale, terapie associate e compliance**
- **controllo periodico: 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**



AVK: avvertenze particolari

- **Dieta:** considerato il meccanismo d'azione e la elevata presenza della vit K in molti alimenti, è opportuna dieta regolare in modo che la dose del farmaco possa essere adattata alle abitudini alimentari
- **Interazioni farmacologiche:** 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 ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al link:

• <https://www.intercheckweb.it>
https://www.drugs.com/drug_interactions.htm



Domande frequenti

- **...è stata dimenticata una dose? la dose può essere assunta il giorno stesso appena il paziente si ricorda o eventualmente il giorno successivo; comunque informare il medico del fatto che ha saltato una o più somministrazioni in modo da poter valutare se anticipare il controllo dell'INR**
- **vi è incertezza sull'assunzione della dose? può essere assunta la metà della dose stabilita e se è il caso anticipare controllo di INR**
- **si sospetta un sovradosaggio? 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**



NAO/DOAC:
dosaggi,
modalità di
somministrazione
e 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)



NAO/DOAC:
dosaggi,
modalità di
somministrazione
e
follow-up

- **Le dosi e le modalità di somministrazione sono in rapporto:**
- **età**
- **peso**
- **farmaci associati**
- **funzione renale**
- **per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per valutare adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento**



NAO/DOAC: follow up

- **il rischio di accumulo 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.)**
- **verificare eventuali 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**



Passaggio da AVK a NAO/DOAC “practical guide” della EHRA 2018

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 NAO
subito



Passaggio da NAO/DOAC ad AVK

Devono essere seguite le seguenti regole:

- **Somministrare NAO/DOAC + AVK in associazione**
- **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 dosaggio**
- **Se INR < 2:**
 - - **proseguire con AVK + DOAC (stesse dosi dell'inizio)**
 - - **ricontrollare INR dopo 1-2 giorni**



NAO: dieta

Non sono segnalate particolari attenzioni rispetto alla dieta

L'assorbimento dei NAO/DOAC è indipendente dal cibo,

Rivaroxaban: deve essere assunto a stomaco pieno.

Dabigatran: l'assorbimento di quantità costante di farmaco è legato all'integrità della compressa.



NAO: interazioni farmacologiche

- **i NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici**
- **all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza**
- **informare il paziente dell'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari e/o preparati erboristici**

<https://www.intercheckweb.it>

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



NAO: Domande frequenti

1) è stata dimenticata una dose?

- recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci ogni 12 ore
- fino a 12 ore dopo per i farmaci ogni 24 ore
- dopo tali orari la dose va saltata

2) vi è incertezza sull'assunzione della dose?

- farmaci assunti ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva
- farmaci assunti ogni 24 ore: una dose aggiuntiva



Domande frequenti

3) è stata assunta una dose doppia?

- farmaci ogni 12 ore: saltare la dose successiva
- farmaci ogni 24 h: continuare terapia senza modifiche

4) si sospetta un'overdose?

- osservazione in ospedale
- se sospetto di dosi elevate oppure un
- se sospetto di accumulo per modifica GFR



Allegato 3

- **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**



Rischio emorragico basso

- 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 a radiofrequenze, angiografie
 - Impianto di pacemaker
-
- * In questi casi il rischio è considerato molto basso, se è possibile una buona emostasi locale



Rischio emorragico alto

- ▪ 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



Trattamento con
AVK
raccomandazioni
dell'American
College of Chest
Physicians
(ACCP) Chest
2012

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”)**
- **Le Eparine a Basso peso molecolare sono autorizzate per tale indicazione secondo laL. 648, 96**



■ AVK -
American
College of
Chest
Physicians
(ACCP)
Chest 2012

Rischio di sanguinamento basso o molto basso:

- **terapia anticoagulante può essere proseguita**
- **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**



AVK -
American
College of
Chest
Physicians
(ACCP)
Chest 2012

**Rischio di sanguinamento elevato e tromboembolico basso
(CHA2DS2-VASc orientativamente ≤ 4)**

- **interruzione 5 giorni prima della procedura**
- **non è necessario effettuare il *bridging***
- **eccezione: interventi che richiedono la somministrazione di eparina nel perioperatorio**



■ AVK -
American
College of
Chest
Physicians
(ACCP)
Chest 2012

Rischio di sanguinamento elevato e tromboembolico elevato (CHA2DS2-VASc orientativamente >4):

- **effettuato il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare (“bridging”)**
- **un protocollo definito a livello locale e nel rispetto di quanto stabilito dalla Legge 648/96**
- **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**

NAO/DOAC “practical guide” della EHRA 2018

- tenere presente
- 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



NAO/DOAC “practical guide” della EHRA 2018

- tenere presente
- 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



Criteri di
sospensione
dei
NAO/DOAC
rischio
emorragico
basso

- **Normale funzione renale: sospendere 24 ore prima**
- **Funzione renale ridotta (apixaban, rivaroxaban, endoxaban)**
- **VFG fra 30-80 ml/min: almeno 24 h dopo l'ultima dose**
- **VFG tra 15 e 30 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose**
- **funzione renale ridotta (dabigatran)**
- **pazienti con funzione renale ridotta**
- **VFG fra 50 e 30 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose**



• Criteri di sospensione dei NAO/DOAC rischio emorragico basso con buona emostasi

- **Non interrompere il NAO, ma 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**



Criteri di
sospensione
dei
NAO/DOAC
rischio
emorragico
elevato

- **normale funzione renale: programmare procedura almeno 48 ore dopo l'ultima dose di NAO**
- **funzione renale ridotta (dabigatran)**
- **VGF tra 50-79 ml/min: almeno 72 h dopo l'ultima dose**
- **VGF tra 30-49 ml/min: almeno 96 h dopo l'ultima dose**
- **Funzione renale ridotta (apixaban, rivaroxaban, endoxaban)**
- **VFG tra 15-80 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose**
- **Riprendere il NAO/DOAC non prima di 48 ore dopo la procedura/intervento**

