

Documento finale

Progetto

**ASPETTI DI FARMACOVIGILANZA E PRATICA CLINICA NELL'ERA DEI NAO:
QUALE GOVERNANCE PER LA CURA DEL PAZIENTE ANTICOAGULATO
PER UN'ADEGUATA SOSTENIBILITÀ**

Confronto tra Esperti della Sanità Calabrese

Partecipanti

Prof.ssa Rita CITRARO	Responsabile scientifico e Coordinatore del progetto. Ricercatore, Prof. Aggr. di Farmacologia Università Magna Graecia - Catanzaro
Dott. Luigi ANASTASIO	Direttore UOC Medicina Interna ASP Vibo Valentia
Dott. Giacomo BRUNO	Farmacoeconomista SAVE (Milano), Univ. di Pavia e Bergamo
Prof. Antonio CURCIO	Prof. Associato di Cardiologia Università Magna Graecia - Catanzaro
Dott. ssa Simona MIRARCHI	Farmacista, Ufficio DPC regionale della Calabria ASP Cosenza
Prof. Marco ROSSI	Ricercatore, Prof. Associato di Oncologia ed Ematologia Università Magna Graecia - Catanzaro
Dott.ssa Francesca SAULLO	Farmacista, Componente del Centro regionale di Farmacovigilanza Dipartimento della Salute, Politiche Sanitarie regione Calabria
Prof.ssa Angela SCIACQUA	Prof. Associato di Medicina Interna, Direttore della Scuola di Specializzazione Geriatria Università Magna Graecia - Catanzaro
Dott. Filippo URSO	Farmacista, UOC Farmacia AO Cosenza Segretario regionale SIFO Calabria

Il progetto si è realizzato attraverso un percorso che, nei diversi step, ha visto la partecipazione critica di diversi Esperti per condividere le più aggiornate evidenze scientifiche relative al trattamento anticoagulante nella **Fibrillazione Atriale** (dalle indicazioni specifiche ai percorsi terapeutici del paziente con FA non valvolare, soprattutto in relazione alla presenza di comorbidità) e nella **Trombosi Venosa Profonda/Embolia Polmonare** (con particolare attenzione agli aspetti di profilassi ma anche di trattamento a lungo termine in pazienti complessi) al fine di aumentare le conoscenze e ottimizzare l'uso dei **Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)** nella pratica clinica migliorando l'accesso e la sostenibilità alle cure nella regione Calabria.

Il percorso di confronto diretto, tra gli esperti, attraverso lo scambio interattivo di elementi clinici e pratici, ha avuto come obiettivo quello di rispondere ai principali quesiti di carattere clinico e gestionale sorti successivamente all'entrata nel mercato dei NAO che rappresentano uno dei più significativi avanzamenti terapeutici della farmacologia degli ultimi anni. Clinicamente efficaci, maneggevoli e con un buon profilo di sicurezza, i NAO hanno modificato radicalmente lo scenario della prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e del trattamento e prevenzione del tromboembolismo venoso.

A partire dai limiti relativi all'uso degli anticoagulanti tradizionali e dallo sviluppo delle molecole di ultima generazione, è stata fatta una disamina delle principali caratteristiche e vantaggi di questa nuova classe di anticoagulanti alla luce delle più recenti evidenze scientifiche. Sono stati affrontati numerosi aspetti: dalle modalità di avvio al follow up, dallo switch da altri anticoagulanti alle interazioni con i farmaci e con il cibo, dal trattamento delle emorragie a quello di particolari pazienti (per es, chirurgici, con disfunzioni renali o epatiche) nonché aspetti di farmacovigilanza, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia.

Dopo una fase interlocutoria e conoscitiva, sulla base di documentazione istituzionale e scientifica, ogni Esperto ha provveduto alla compilazione di un questionario composto da nove "statement" su aspetti clinici, organizzativi e di sostenibilità.

Dal confronto avvenuto in sede di tavola rotonda interattiva, il gruppo di esperti concorda unanimemente sui seguenti elementi che possono essere utili ad orientare istituzioni e categorie di professionisti, coinvolti nel processo di cura del paziente anticoagulato:

1. Gli studi registrativi hanno dimostrato che i NAO rispetto al Warfarin rappresentano uno strumento farmacologico significativo per:
 - la prevenzione dell'Ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti affetti da Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) che presentano uno o più fattori di rischio.
 - Il trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti

2. Lo studio HoKusai VTE-Cancer [2] (pubblicato nel The New England Journal of Medicine, Dicembre 2017) ha dimostrato che Edoxaban rispetto a Dalteparin risulta uno strumento farmacologico vantaggioso per la profilassi secondaria del TEV nel paziente oncologico.

3. Il trattamento orale con dose fissa con Edoxaban è non inferiore rispetto alla dalteparina somministrata per via sottocutanea rispetto all'outcome composito rappresentato da recidiva di TEV e sanguinamento maggiore

4. Le linee guida AIOM 2018[3] raccomandano come prima opzione terapeutica nel paziente oncologico con TEV, l'inizio del trattamento con eparina seguito dall'anticoagulante orale (raccomandazione positiva forte) e il trattamento con i NAO (Edoxaban e Rivaroxaban) può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (raccomandazione positiva debole). Per quanto riguarda la durata oltre i 6 mesi del trattamento anticoagulante, solamente le eparine ed edoxaban sono contemplati nella raccomandazione.

5. Le Linee Guida EHRA 2018[4] ("The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation". Autori: J. Steffel, P. Verhamme, et al.) analizzano uno spettro ampio di possibili interferenze con farmaci comunemente utilizzati insieme ai NAO. Mentre tutti i NAO potenzialmente interagiscono con i farmaci che interferiscono con la glicoproteina-P, l'interazione con il citocromo P450 epatico è rilevante solo per Rivaroxaban ed Apixaban. Riportiamo, sotto, alcune tabelle riepilogative[5]:

Effetti delle Interazioni farmacologiche e dei fattori clinici sui livelli plasmatici dei NOAC

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) ¹³¹
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% ^{SmPC}	No PK data ^a	+40% ¹³²⁼¹³⁴	Minor effect ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{SmPC}	No effect ¹³⁵	No effect	No effect ^{SmPC}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ^{SmPC}	+40% ¹³⁶	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 × 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% ^b	Moderate effect, should be avoided
Quinidine	P-gp competition	+53% ^{SmPC}	No data yet	+77% ¹³⁷ (no dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12 to 180% ^{SmPC} (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{137,142} (no dose reduction required by label)	No effect
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	No relevant interaction	No data yet	No effect	No effect
Ticagrelor	P-gp competition	+25% ^{SmPC} (give loading dose 2h after dabigatran) ^d	No data	No data	No data
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	Moderate P-gp competition and strong CYP3A4 inhibition	+15 to 20%	+60% AUC +30% C _{max}	+90% ^{SmPC}	+34% (Erythromycin)/ +54% (Clarithromycin) ^{SmPC129}
Rifampicin	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers	Minus 66% ^{SmPC}	Minus 54% ¹³⁸	Minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50% ^{SmPC}
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{SmPC}	No data yet	Up to +153% ¹³⁹

Documento finale

Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ^{SmPC}
Itraconazole; Ketoconazole; Voriconazole	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140 to 150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	+100% ¹³⁸	+87 to 95% ¹³² (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% ^{SmPC}
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition	SmPC	SmPC		SmPC
Others					
Naproxen	P-gp competition; pharmacodynamically increased bleeding time	No data yet	+55% ¹³⁹	No effect	No data yet
H2B; PPI; Al-mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12–30%	No effect	No effect ^{SmPC}	No effect ¹⁴⁰
St. John's wort	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers				
Other factors					
Age ≥80 years	Potential for increased plasma levels		b	c	
Age ≥75 years	Potential for increased plasma levels			c	
Weight ≤60 kg	Potential for increased plasma levels		b	b	
Renal function	Increased plasma level	See Figure 4			
Other increased bleeding risk		<ul style="list-style-type: none"> Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants History of GI bleeding Recent surgery on critical organ (brain; eye) Frailty/falls risk St.p bleeding or predisposition (anaemia, thrombocytopenia) 			

The hatched colour coding indicates no clinical or PK data available, and recommendations are based on the respective NOAC SmPC (where available) or expert opinion. White: No relevant drug–drug interaction anticipated.

Yellow: Consider dose adjustment or different NOAC if 2 or more 'yellow' factors are present (see Figure 3).

Orange: Consider dose adjustment or different NOAC (see Figure 3).

Red: contraindicated/not recommended.

Brown: Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.

Blue: The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant. Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.

BCRP, breast cancer resistance protein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; H2B, H2-blockers; PPI, proton pump inhibitors; P-gp, P-glycoprotein; GI, gastrointestinal.

¹³⁸Based on in vitro investigations, comparing the IC₅₀ for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the Phase-3 clinical trials.^{29,30} No direct PK interaction data available.

¹³²Dose reduction based on published criteria (see Table 13, Figure 3).

¹³⁹Age had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

¹⁴⁰Data from Phase I study. Evidence from Re-DUAL PCI indicate safety in the (small) subgroup on dabigatran and ticagrelor.¹⁴¹

Effetti attesi dei farmaci antineoplastici sui livelli plasmatici dei NOAC

	Via ¹⁴²	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Antimitotic agents					
Paclitaxel	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinblastine	Strong P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Docetaxel, Vincristine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinorelbine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Antimetabolites					
Metotrexate	P-gp competition; no relevant interaction anticipated				
Pemetrexed, Purine analogs, Pyrimidine analogs	No relevant interaction anticipated				
Topoisomerase inhibitors					
Topotecan	No relevant interaction anticipated				
Irinotecan	CYP3A4/P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Etoposide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Anthracyclines/Anthracenediones					
Doxorubicin	Strong P-gp induction, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Idarubicin	Mild CYP3A4 inhibition; P-gp competition				

Documento finale

Daunorubicin	P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Mitoxantrone	No relevant interaction anticipated				
Alkylating agents					
Ifosfamide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Ciclophosphamide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Lomustine	Mild CYP3A4 inhibition				
Busulfan	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Bendamustine	P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Chlorambucil, Melphalan, Carmustine, Procarbazine, Dacarbazine, Temozolomide	No relevant interaction anticipated				
Platinum-based agents					
Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	No relevant interaction anticipated				
Intercalating agents					
Bleomycin, Dactinomycin	No relevant interaction anticipated				
Mitomycin C	No relevant interaction anticipated				
Tyrosine kinase inhibitors					
Imatinib, Crizotinib	Strong P-gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Nilotinib, Lapatinib	Moderate-to-strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vemurafenib	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				

Documento finale

Dasatinib	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vandetanib, Sunitinib	Strong P-gp induction; CYP3A4 competition				
Erlotinib, Gefitinib	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Monoclonal antibodies					
Brentuximab	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Rituximab, Alemtuzumab, Cetuximab, Trastuzumab, Bevacizumab	No relevant interaction assumed				
Hormonal agents					
Abiraterone	Moderate CYP3A4 inhibition, strong P-gp inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Enzalutamide	Strong CYP3A4 induction, strong P-gp inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Bicalutamide	Moderate CYP3A4 inhibition				
Tamoxifen	Strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Anastrozole	Mild CYP3A4 inhibition				
Flutamide	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Letrozole, Fulvestrant	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Raloxifene, Leuprolide, Mitotane	No relevant interaction anticipated				
Immune-modulating agents					
Cyclosporine	Strong-to-moderate P-gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	SmPC	SmPC	+73% ¹⁴³	

Documento finale

Dexamethasone	Strong CYP3A4/P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Tacrolimus	Strong-to-moderate P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	SmPC			
Prednisone	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4 competition				
Temsirolimus, Sirolimus	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Everolimus	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				

Purine analogs: Mercaptopurine, Thioguanine, Pentostatin, Cladribine, Clofarabine, Fludarabine.
 Pyrimidine analogs: Fluorouracil, Capecitabine, Cytarabine, Gemcitabine, Azsotadine, Decitabine.
 Anticipated effects of common anticancer drugs on NOACs plasma levels.³⁴⁴
 The hatched colour coding indicates no clinical or PK data available, and recommendations are based on the respective NOAC SmPC (where available) or expert opinion. Some of the colour codes will likely require adaptation as more data become available over time.
 White: No relevant drug–drug interaction anticipated.
 Yellow (light): Caution is needed in case of polypharmacy or in the presence of ≥ 2 bleeding risk factors.
 Yellow: Consider dose adjustment or different NOAC if 2 or more 'yellow' factors are present (see Figure 3).
 Orange: Consider dose adjustment or different NOAC (see Figure 3).
 Red: contraindicated/not recommended.
 Brown (dark): Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.
 Brown (light): Use with caution or avoid. Either expert opinion or the NOAC label mentions that co-administration is possible despite a decreased plasma level, which is deemed not clinically relevant (nevertheless, since not tested prospectively, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible).
 Where no data or SmPC instructions were available, expert opinion was based on the following principles:

- Strong CYP3A4 and/or P-gp inducer—should not be used (dark brown).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inducer—use with caution or avoid (light brown).
- Strong CYP3A4 and/or inhibitor—should not be used (red).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inhibitor—use with caution, consider dose reduction or different NOAC (orange).
- Mild CYP3A4 and/or P-gp inducers or inhibitors—caution is needed with polypharmacy or in the presence of ≥ 2 bleeding risk factors (yellow).

Effetti attesi dei farmaci antiepilettici sui livelli plasmatici dei NOAC

	Via ^{142,145,146}	Dabigatran etexilate	Apixaban ¹³⁰	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Drug					
Carbamazepine	Strong CYP3A4/P-gp induction; CYP3A4 competition	SmPC	-50% ^{SmPC}	-35% ^{SmPC}	SmPC, Ref. ¹⁴⁷
Ethosuximide	CYP3A4 competition; No relevant interaction known/assumed				
Gabapentin	No relevant interaction known/assumed				
Lamotrigine	P-gp competition; No relevant interaction known/assumed				
Levetiracetam	P-gp induction; P-gp competition				
Oxcarbazepine	CYP3A4 induction; P-gp competition				
Phenobarbital	Strong CYP3A4/P-gp induction; P-gp competition		SmPC	SmPC	SmPC
Phenytoin	Strong CYP3A4/P-gp induction; P-gp competition	SmPC, Ref. ¹⁴⁸	SmPC	SmPC	SmPC
Pregabalin	No relevant interaction known/assumed				
Topiramate	CYP3A4 induction; CYP3A4 competition				
Valproic acid	CYP3A4/P-gp induction				Ref. ¹⁴⁹
Zonisamide	CYP3A4 competition; No relevant interaction known/assumed				

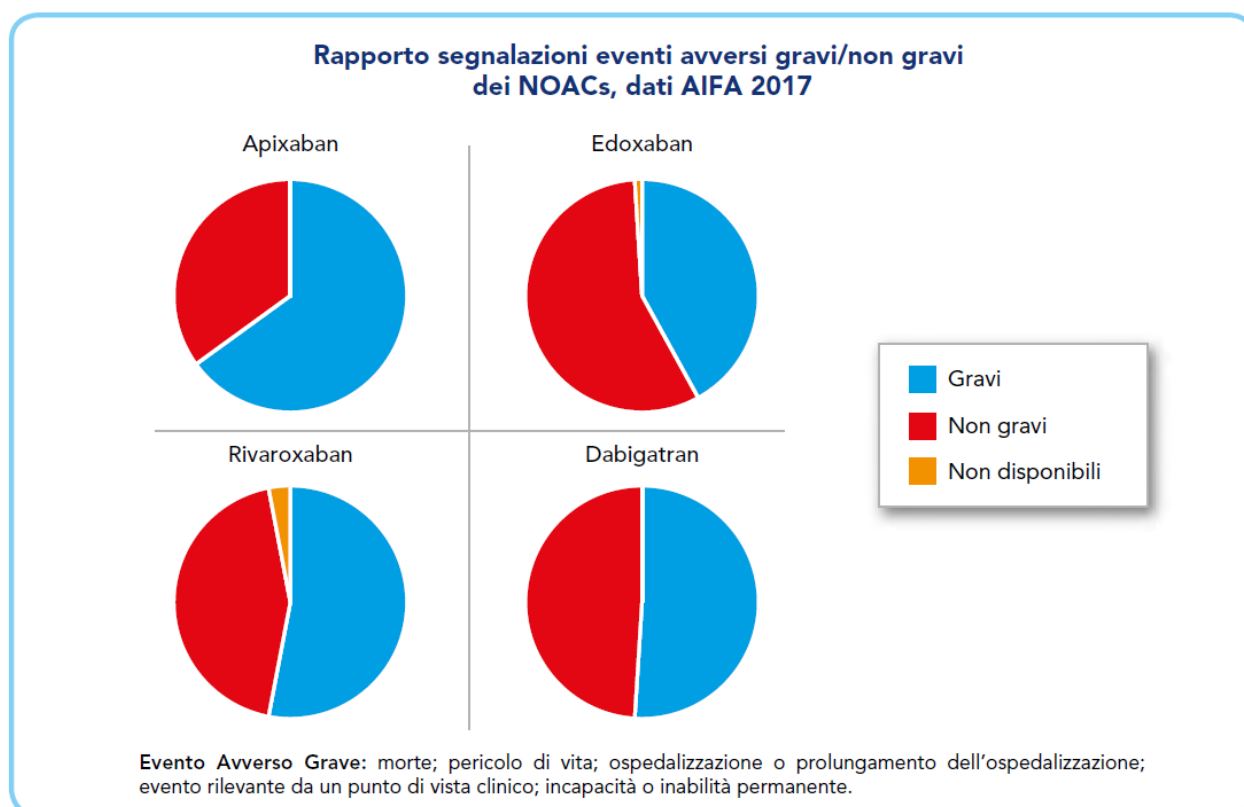
Anticipated effects of common antiepileptic drugs on NOACs plasma levels.^{147,150}
 The hatched colour coding indicates no clinical or PK data available, and recommendations are based on the respective NOAC SmPC, where available, or expert opinion. Some of the colour codes will likely require adaptation as more data become available over time.
 White: No relevant drug–drug interaction anticipated.
 Brown (dark): Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.
 Brown (light): Use with caution or avoid—either the label for the respective NOAC mentions that co-administration is possible despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant (nevertheless, since not tested prospectively, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible) or expert opinion. Where no data or SmPC instructions were available, expert opinion was based on the following principles:

- Strong CYP3A4 and/or P-gp inducer—should not be used (dark brown).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inducer—use with caution or avoid (light brown).
- Strong CYP3A4 and/or inhibitor—should not be used (red).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inhibitor—use with caution, consider dose reduction or different NOAC (orange).
- Mild CYP3A4 and/or P-gp inducers or inhibitors—caution is needed with polypharmacy or in the presence of ≥2 bleeding risk factors (yellow).

6. Dall’analisi[5] dei consumi di risorse sanitarie e dei relativi costi sostenuti dal SSN si evince che il costo medio per anno dei pazienti raccomandati e trattati con i NAO (€1.267,4) è sovrapponibile a quello dei pazienti che, pur avendo le caratteristiche cliniche per tale trattamento, non lo ricevono (€1.278,3). Dall’analisi emerge, infatti, come l’aumento della spesa farmaceutica (€682.2 vs. €357.6) risulti compensato dal risparmio associato dai minori costi per le ospedalizzazioni per malattia cardio-cerebrovascolare (€534.6 vs €865.3).

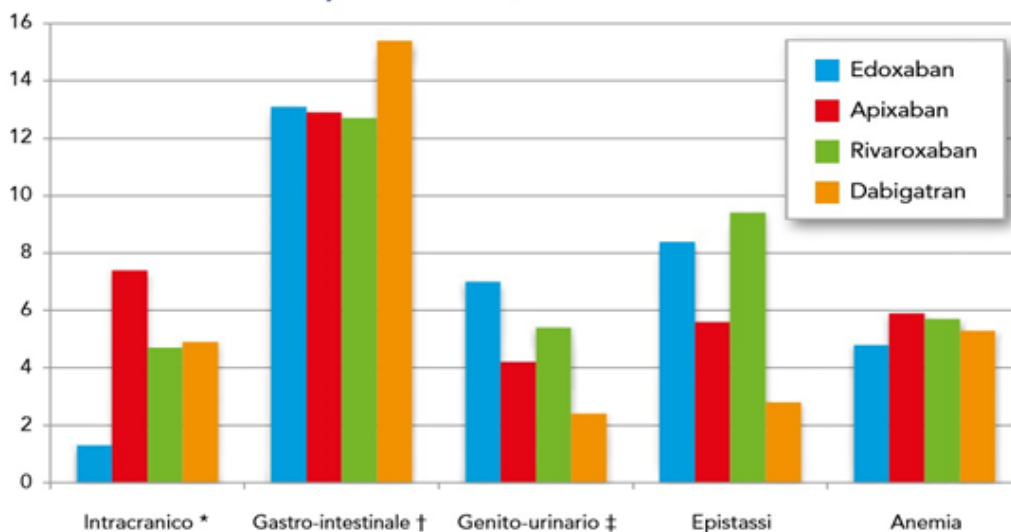
In riferimento alla sicurezza dei NAO sono stati analizzati i dati dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). L'AIFA rende disponibile al pubblico un sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a medicinali (ADR) effettuate dagli operatori sanitari, registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Valutando il rapporto tra eventi avversi gravi/non gravi segnalati, edoxaban, nel 2017, si caratterizza come il NOAC con la minor percentuale di eventi gravi segnalati, come evidenziato dai grafici sotto[1]:



La valutazione dei dati provenienti dal sistema RAM (Reazioni Avverse a Medicinali, AIFA) evidenzia *tassi di eventi avversi emorragici assolutamente in linea con quelli degli altri anticoagulanti diretti, con la rilevante eccezione dell'incidenza marcatamente più bassa di segnalazioni di eventi emorragici cerebrali all'interno della classe.* Ecco la rappresentazione grafica:

Andamento percentuale reazioni avverse descritte come preferred term, dati AIFA 2017



Sede del sanguinamento:

* Comprende: emorragia cerebrale, subaracnoidea, intracranica, cerebellare; ematoma subdurale

† Comprende: emorragia dalla bocca, gastro-enterica, intestinale, rettale; ematemesi, melena

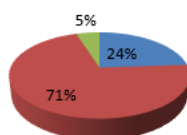
‡ Comprende: ematuria, emorragia delle vie urinarie

Da un'indagine effettuata nella regione Calabria, si constata che per questa categoria di farmaci si assiste ad una gravissima sottosegnalazione, infatti, nel periodo 2013-2018, sono state inserite *soltanto 30 segnalazioni di sospette reazioni avverse*, come si può osservare dalla tabella e grafici seguenti:

Dabigatran	21
Rivaroxaban	7
Apixaban	2
Totale	30

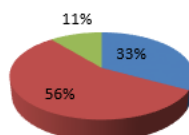
Dabigatran

■ Gravi ■ Non Gravi ■ Non Identificate



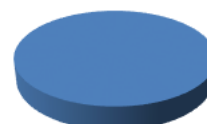
Rivaroxaban

■ Gravi ■ Non Gravi ■ Non Identificate



Apixaban

■ Non Gravi



Fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA

Si sottolineano con forza i seguenti punti d'orientamento per un miglioramento di cura e sostenibilità:

- a) La raccomandazione di seguire le *indicazioni espresse nelle linee guida EHRA[4], soprattutto per i pazienti anziani e politrattati*
- b) *Maggior condivisione tra i medici delle diverse specialità* al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei NAO.
- c) La necessità di *snellire e migliorare le procedure burocratiche regionali inerenti la prescrizione dei NAO coinvolgendo tutte le opportune figure professionali al fine di creare un network attivo tra Ospedale e Territorio*
- d) *Maggior consapevolezza, in particolare dei clinici, nel segnalare le reazioni avverse* poiché, anche nei casi meno gravi, contribuiscono a mettere a sistema le esperienze di ciascuno aumentando il livello di sicurezza dei pazienti

Infine è emersa l'opportunità di rispondere alla specifica esigenza dei pazienti in terapia con i NAO, per renderli più informati e consapevoli nella gestione personale della terapia al fine di ottenere una buona compliance ed aderenza evitando così risultati non positivi per la loro patologia.

Sarebbe utile uno strumento informativo/comunicativo efficace ed utilizzabile, anche dai caregiver, per favorire l'empowerment del paziente.

Bibliografia

[1] PCR - Anno X - Estratto del N. 2, 2018

[2] Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(15): 1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.

[3] Linee guida AIOM 2018 – Tromboembolismo Venoso nei Pazienti con Tumori Solidi

[4] Linee guida EHRA - The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. ESC (European Society of Cardiology); European Heart Journal (2018) 00, 1-64.

[5] SPS n. 2, 2017 Supplemento a Politiche Sanitarie, vol. 18, n. 2 - 2017.

Sitografia

- a. [Http://www.aifa.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazionale](http://www.aifa.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazionale)
- b. www.crfvcalabria.it