

METODICHE INVASIVE E COMPLICANZE EMORRAGICHE NEL PZ SCOAGULATO

IL PUNTO DI VISTA DELL'EMATOLOGO

Piercarla Schinco

**SSCVD Mal. Trombotiche/Emorragiche
Ospedale Molinette
Torino**

- **La gestione perioperatoria in urgenza di un Pz. scoagulato o antiaggregato rappresenta un dilemma clinico**
- **Si calcola che annualmente circa il 10% dei Pz. scoagulati o antiaggregati vada incontro a IC o manovre invasive (MI)**
- **In Nord America circa 250.000 Pz/anno presentano questa problematica in diversi contesti (odontoiatrico, chirurgico, ginecologico, cardiologico, internistico ecc.)**

Dilemma comune a IC/MI in urgenza e in elezione:

- **Qual è il rischio TROMBOTICO attuale del Pz ?**
- **Qual è il rischio EMORRAGICO dell'IC/MI da eseguire in urgenza?**



E' indispensabile/necessario interrompere la ter.
anticoagulante/antiaggregante?

Suggested Patient Risk Stratification for Perioperative Thromboembolism

Indication for VKA Therapy

Risk Stratum	Mechanical Heart Valve	Atrial Fibrillation	VTE
High	Any mitral valve prosthesis Older (caged ball or tilting disc) aortic valve prosthesis Recent (within 6 mo) stroke or transient ischemic attack	CHADS ₂ score of 5 Recent (within 3 mo) transient ischemic attack Rheumatic valvular heart disease	Recurrent VTE Hemophilia Anticoagulation with warfarin, heparin, or low molecular weight heparin Antithrombotic, antiphospholipid antibodies, or multiple abnormalities)
Moderate	Bileaflet aortic valve prosthesis and one of the following: atrial fibrillation, transient ischemic attack, hypertension, diabetes, congestive heart failure, age > 75 yr	CHADS ₂ score of 3 or 4	VTE within the past 3 to 12 mo Hemophilia Anticoagulation with warfarin, heparin, or low molecular weight heparin Antithrombotic, antiphospholipid antibodies, or multiple abnormalities)
Low	Bileaflet aortic valve prosthesis without atrial fibrillation, transient ischemic attack, hypertension, diabetes, congestive heart failure, age > 75 yr, or other risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 0 or 1 Recent (within 3 mo) stroke or transient ischemic attack)	Recurrent VTE Active cancer (treated within 6 mo or palliative)

Bridging con Imwh

Bridging con Imwh

NO Bridging

*CHADS₂ = Congestive heart failure-Hypertension-Age-Diabetes-Stroke.

6.0 PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF
ANTITHROMBOTIC THERAPY PATIENTS WHO
REQUIRE URGENT SURGICAL OR OTHER
INVASIVE PROCEDURES

Recommendation

6.1. In patients who are receiving VKAs and require reversal of the anticoagulant effect for an urgent surgical or other invasive procedure, we suggest treatment with low-dose (2.5 to 5.0 mg) IV or oral vitamin K (Grade 1C). For more immediate reversal of the anticoagulant effect, we suggest treatment with fresh-frozen plasma or another prothrombin concentrate in addition to low-dose IV or oral vitamin K (Grade 2C).

9.3 Treatment of Anticoagulant-Related Bleeding

9.3. For patients with VKA-associated major bleeding, we suggest rapid reversal of anticoagulation with four-factor prothrombin complex concentrate rather than with plasma. (Grade 2C).

We suggest the additional use of vitamin K 5 to 10 mg administered by slow IV injection rather than reversal with coagulation factors alone (Grade 2C).

REVERSAL con FFP o con PCC ?

Table 2. Reason for Anticoagulation Reversal Treatment

Reason for Reversal Treatment (%)	Frozen Plasma (N=149)	Octaplex (N=165)
Gastrointestinal Bleed	63 (42.3)	61 (37.0)
Intracranial Hemorrhage	44 (29.5)	35 (21.2)
Pre-procedure	21 (14.1)	37 (22.4)
Major Trauma	1 (0.7)	4 (2.4)
Other Bleeding	5 (3.4)	10 (6.1)
Other	15 (10.1)	18 (10.9)

Table 3. Adverse Events and Secondary Outcomes

Adverse Event (%)	Frozen Plasma (N=149)	Octaplex (N=165)	p-value
Any Adverse Event	29 (19.5)	16 (9.7)	0.014
Death	22 (14.8)	15 (9.1)	0.120
Ischemic Stroke	0 (0)	0 (0)	-
Myocardial Infarction	2 (1.3)	1 (0.6)	0.606
Heart Failure	4 (2.7)	0 (0)	0.0496
Pulmonary Embolism	0 (0)	0 (0)	-
Deep Venous Thrombosis	1 (0.7)	0 (0)	0.475
Arterial Thromboembolism	0 (0)	0 (0)	-
Any Adverse Event Excluding Death	7 (4.7)	1 (0.6)	0.029
Secondary Outcomes			
Time to INR reversal (hours) (Median, Q1-Q3)	11.8 (8.3–17.5)	5.7 (3.4–11.0)	<0.0001
Hospital length of stay (days) (Median, Q1-Q3)	5 (2–12)	4 (2–11)	0.245
Mean units of packed red blood cells (Mean, SD)	3.2 (1.8)	1.4 (1.7)	<0.0001

Conclusions

Our study found that Octaplex administration for emergency reversal of warfarin-induced anticoagulation was faster, led to lower red cell transfusion requirements, and was associated with fewer adverse events than frozen plasma. Our before-after observational study therefore suggests that Octaplex may be superior to frozen plasma when used in this context.

CLINICAL PERSPECTIVE

This study is the first, to the best of our knowledge, to compare prothrombin complex concentrate with frozen plasma in anticoagulated emergency department patients. Prothrombin complex concentrate is safer and more efficacious for patients with critical bleeding. It is now also used routinely to reverse patients' warfarin anticoagulation preoperatively, leading to shorter wait times to surgery. Although a cost-benefit analysis was beyond the scope of our study, the baseline cost of a therapeutic dose of prothrombin complex concentrate at our center is lower than that of an appropriate dose of frozen plasma. Centers that currently reverse warfarin anticoagulation routinely with frozen plasma should consider prothrombin complex concentrate as a superior first-line therapy.

Reversal con PCC o rhVIIa ?

Comparison of 3-Factor Prothrombin Complex Concentrate and Low-Dose Recombinant Factor VIIa for Warfarin Reversal

Scott A Chapman^{1*}, Eric D Irwin², Nada M Abou-Karam³, Nichole M Rupnow^{4,5}, Katherine E Hutson⁴, Jeffrey Veppa⁶ and Robert M Roach⁷

Table 3 Warfarin anticoagulation reversal agents prescribed

	PCC3 (n = 74)	LD rFVIIa (n = 32)	p
<i>Initial coagulation factor dose</i>			
Total Dose (units)*	1540 [1429-1978]	1000 [1000-1000]	NA
Weight-based Dose (units/kg)*	19.9 [18.6-20.8]	11.5 [10.1-15.0]	NA
<i>Other reversal agents administered</i>			
Vit K, n (%)	57 (77.0%)	22 (68.8%)	0.37
FFP, n (%)	49 (66.2%)	21 (65.6%)	0.95
FFP units*	2 [0-4]	2 [0-4]	0.75
<i>Total cost for reversal agents:</i>			
Coagulation factor (USD)*:	1116.50 [963-1718]	1230 [1170-1360]	0.26
FFP(USD)*:	393 [0-496]	393 [0-496]	0.65
Total(USD)*:	1526 [1299-2047]	1609.50 [1360-1756]	<0.05

*Data as median [IQR].

PCC3, 3 factor prothrombin complex concentrate; LD rFVIIa, low dose recombinant factor VII activated; kg, kilograms; FFP, fresh frozen plasma; vit K, vitamin K, USD, United States Dollars).

Conclusions

In patients with serious or life threatening bleeding, low dose activated recombinant factor VII provided a more rapid and complete reversal of warfarin anticoagulation as determined by reduction of the INR to a value of 1.5 or less when compared to 3 factor prothrombin complex concentrate.

Thromboembolic events were not different between the groups.

Table 4 INR response after the first dose of PCC3 or LD rFVIIa

	PCC3 (n = 74)	LD rFVIIa (n = 32)	p
INR baseline*:	3.1 [2.3-4.1]	2.8 [2.2-3.6]	0.52
INR post coagulation factor*:	1.75 [1.5-2.0]	1.25 [1.0-1.25]	<0.05
INR Δ*:	1.2 [0.7-2.2]	1.5 [1.2-2.0]	0.14
% Δ INR*:	38.8% [30.7%-56.0%]	54.1% [47.3%-62.7%]	0.002
n (%) ≤ 1.5:	25 (33.8%)	23 (71.9%)	0.001
Time (h:mm)*:	3:53 [2:32-7:17]	4:30 [2:21-6:25]	0.78

*Data as median [IQR].

PCC3, 3 factor Prothrombin Complex Concentrate; LD rFVIIa, low dose recombinant factor VII activated; INR, International Normalized Ratio.

Table 5 Patient outcomes

	PCC3 (n = 74)	LD rFVIIa (n = 32)	p
Mortality, n (%)	22 (29.7%)	6 (18.8%)	0.34
LOS all pts (d)*	8.0 [4-11]	7.5 [5-13]	0.43
LOS survivors (d)*	8.0 [4-11]	9.5 [6-13]	0.15
Thromboembolic events	5	2	1.00
DVT	2	2	
IJ thrombus	1	0	
Multiple CVA's	1	0	
Chest tube clots	1	0	

(and possible unconfirmed CVA)

*Data as median [IQR].

PCC3, 3 factor prothrombin complex concentrate; LD rFVIIa, low dose recombinant factor VII activated; LOS, length of stay; DVT, deep vein thrombosis, IJ, internal jugular; CVA, cerebral vascular accident.

PCC: quale dosaggio ?

A low fixed dose of prothrombin complex concentrate is cost effective in emergency reversal of vitamin K antagonists

haematologica 2013; 98:e66

Nabeela Khorsand,^{1,2} Lisette Giepmans,¹ Karina Meijer,¹ Reinier M. van Hest,⁴ and Ni J.G.M. Veeger^{1,3}

¹Department of Hospital Pharmacy, Central Hospital Pharmacy, The Hague, The Netherlands; ²Division of Haemostasis and Thrombosis, Department of Haematology; ³Department of Epidemiology, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, The Netherlands; and ⁴Department of Clinical Pharmacy, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Taking into account the effectiveness of the low fixed dose of PCC in our previous study and the cost analyses presented, we conclude that a low fixed dose of 1040 IU IX PCC is more cost-effective in emergency reversal of VKA than a high variable dosing strategy.

CONVERSION of the INR to PCCs
(expressed as percentage of normal plasma)

INR	PCCs (%)
>5	5
4.0-4.9	10
2.6-3.2	15
2.2-2.5	20
1.9-2.1	25
1.7-1.8	30
1.4-1.6	40
1.0-1.3	100

Calculate needed milliliters of **fresh frozen plasma** using the following formula: $(\text{target level \%} \times \text{present level \%}) \times \text{body weight in kilograms}$.

Comparison of Prothrombin Complex Concentrate and Vitamin k in oral anticoagulant reversal (Taberner D. et al BMJ 1976)

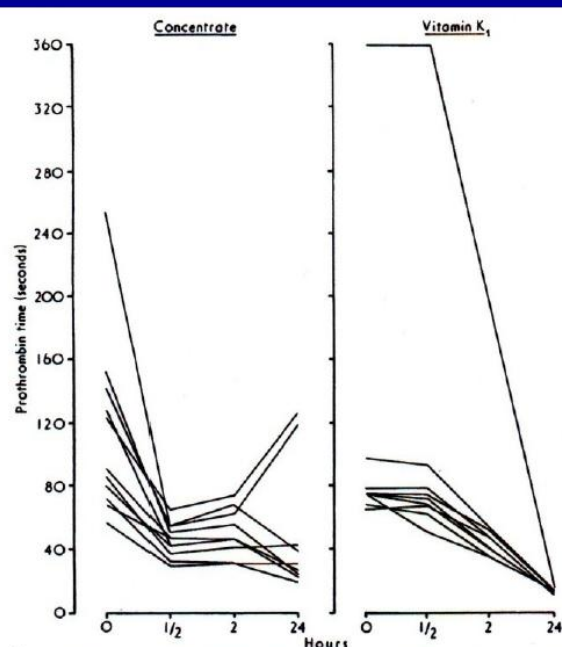


FIG 1—Comparison of prothrombin time responses to concentrate and vitamin K₁ injection. Both values are given for each of the two patients who needed a second infusion.

FFP

CCP

Emergency oral anticoagulant reversal:
The relative efficacy of infusion of Fresh Frozen Plasma and Clotting Factor Concentrate on correction of the Coagulopathy. Makris M. et al (Thromb Haemost 1997)

Patient	Factor II pre post	Factor VII pre post	Factor IX pre post	Factor X pre post	INR pre post
1	3 12	5 12	4 12	0 20	15.3 2.8
2	1 14	18 42	17 32	2 20	6.2 1.8
3	4 21	0 26	0 21	0 23	20 2.3
4	17 33	33 47	47 63	13 27	2.9 1.7
5	2 14	7 15	6 10	9 17	11.1 2.0
6	3 12	3 9	12 19	6 18	17.1 3.4
7	11 16	24 27	22 36	10 24	3.4 2.0
8	30 29	65 59	62 62	10 22	3.1 1.9
9	8 19	2 9	9 13	18 29	10.1 3.8
10	3 17	5 25	10 20	2 15	7.8 2.5
11	1 19	5 19	6 13	1 18	22 2.0
12	- -	- -	- -	- -	3.7 1.6
Median	3 17	5 19	10 19	6 20	8.95 2.0
Range	1-30 12-33	0-65 9-59	0-62 10-63	0-18 15-29	2.9-22 1.6-3.8

Patient	Factor II pre post	Factor VII pre post	Factor IX pre post	Factor X pre post	INR pre post
1	- -	23 130	62 90	28 96	2.3 1.1
2	18 100	19 84	37 111	7 95	3.3 1.0
3	10 68	23 84	23 65	14 86	4.0 1.2
4	26 87	23 68	55 92	19 68	2.4 1.2
5	16 51	11 36	20 31	20 43	2.9 1.4
6	7 100	32 105	36 89	5 94	4.3 1.0
7	26 52	19 41	54 67	20 45	2.2 1.3
8	13 65	26 72	41 75	0 62	3.4 1.1
9	12 75	27 76	35 70	7 76	4.0 1.0
10	0 50	2 37	5 31	3 49	14 1.4
11	25 81	39 113	23 62	20 58	2.9 1.3
12	32 112	33 92	40 87	15 84	2.5 1.1
13	0 94	0 50	6 46	0 84	14 1.3
14	15 59	1 19	28 46	16 68	9.7 1.4
Median	15 50	23 74	35.5 68.5	14.5 72	3.35 1.2
Range	0-32 50-112	0-39 19-130	5-62 31-111	0-28 43-96	2.2-14.0 1.0-1.4

CONCENTRATI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO A QUATTRO FATTORI

- CONFIDEX : CCP contenente 4 fattori (II-VII –IX-X) , Proteina S e C
- Efficacia maggiore correlata alla presenza di Fattore VII.
- 5-10% dei pazienti trattati con CCP a tre fattori non reversa con singolo “one shot” ed è necessario ripetere l’infusione con rischi e costi maggiori (eccessiva somministrazione di Fattore II, persistenza del sanguinamento)
- Rilevante efficacia per rapidità di azione ne fanno il trattamento di scelta nella emorragia cerebrale Warfarin –correlata (“TIME IS BRAIN”)
- Reverse più efficace negli INR eccessivamente elevati in cui si perde la correlazione fra l’INR ed il reale deficit emostatico
- Infusione rapida, sicuro ed efficace.

Componenti	Contenuto per ml dopo la ricostituzione	Confidex 500 contenuto per flaconcino
Componenti attive		
Fattore II della coagulazione umana	20 - 48 U.I./ml	400 - 960 U.I.
Fattore VII della coagulazione umana	10 - 25 U.I./ml	200 - 500 U.I.
Fattore IX della coagulazione umana	20 - 31 U.I./ml	400 - 620 U.I.
Fattore X della coagulazione umana	22 - 60 U.I./ml	440 - 1200 U.I.
Altre componenti attive		
Proteina C	15 - 45 U.I./ml	300 - 900 U.I.
Proteina S	13 - 38 U.I./ml	240 - 760 U.I.

Prothrombin Complex Concentrates for Oral Anticoagulant Therapy-Related Intracranial Hemorrhage: a Review of the literature (Bershad E.M et al Neurocritical Care 2009)

- The most effective products are the four Factor PCCs that replace all the deficient clotting factors in the patient
- Three-factor PCCs have been available for the treatment of haemophilia B for several decades and have been used for warfarin reversal in countries where 4 Factors PCCs are not available.
- Three –factor PCCs contain little factor VII and are less effective in correcting the INR and the coagulopathy of patients on warfarin treatment.

Three or four factor Prothrombin Complex Concentrate for Emergency Anticoagulation reversal ? (Makris M. et al 2011)

- There is a well-known inverse relationship between INR and Factor VII but this relationship is not linear and with INRs over 4-5 the level of FVII in patients is under 5-10%.
- Only 10-15% FVII is required for adequate haemostasis. It follows that whilst for the patients with relatively low INRs e.g. <4.5, there is sufficient FVII in the patient to allow 3- factor PCCs to be effective, for patients with significantly raised INRs the FVII is too low and adequate INR correction and anticoagulation reversal can only be achieved by a 4-factor PCCs.

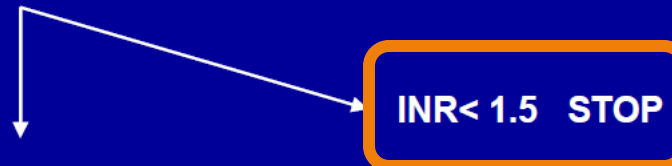
Un protocollo condiviso in tutte le indicazioni di emergenza

PROCEDURA DI REVERSE RAPIDO CON CONCENTRATO DEL COMPLESSO PROTROMBINICO
A QUATTRO FATTORI (CONFIDEX) O TRE FATTORI (UMAN COMPLEX ,PROTROMPLEX TIM3)*

- **Infusione di Concentrati del Complesso Protrombinico (CCP) (15-20 Minuti)**

INR 1.5 -2	:	20	UI/Kg
INR 2.1 – 3.9	:	30	UI/Kg
INR 4 - 5.9	:	40	UI/Kg
INR > 6	:	50	UI/Kg

- **Controllo INR** dopo 5 minuti dalla fine della infusione (invio in laboratorio)
- **Infondere Vitamina K (Konakion) 10 mg** in Sol.Fis. 100 ml in 30 min.
- **Valutazione del risultato dell'INR**



INR > 1.5 Infusione di CCP (dose correlata INR residuo)

Dose totale: max 100 UI/kg

- **Non associare Plasma**

Antiaggreganti – major surgery

In patients who are receiving aspirin and require CABG surgery, observational studies show that continuing aspirin in the perioperative period appears to confer an increased risk for mediastinal bleeding, blood transfusion, and reoperation,^{138,139} although this finding was not found in all studies.¹⁴⁰

Against these risks, aspirin use within 5 days prior to CABG was shown in a large cohort study to confer a lower risk of postoperative mortality and without a concomitant increase in reoperation for bleeding or need for blood transfusion.²⁶

Based on this benefit of continued perioperative aspirin use in patients undergoing CABG, if aspirin therapy has been interrupted before surgery, it should be administered early after surgery, always within 48 h after CABG and, preferably, within 6 h after surgery.¹⁴¹

RBCs. The most compelling data about the risk of bleeding among patients undergoing CABG who are receiving **clopidogrel** come from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial.¹⁴⁴ In a postrandomization subgroup analysis of this trial, exposure to clopidogrel within 5 days prior to CABG was associated with an approximately **50% increase in major bleeding.** Other retrospective studies have confirmed the increased risk for bleeding with prior clopidogrel exposure in patients undergoing CABG surgery.^{145–148}

antifibrinolytic agents that can be used to reduce perioperative bleeding in patients undergoing cardiac surgery include epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid, which have been shown to reduce transfusion requirements.^{154,155}

platelet transfusion is problematic because both treatments are associated with adverse effects. pre-CABG platelet transfusion is associated with longer surgery and, paradoxically, more bleeding and reoperation for bleeding complications.¹⁵³

Recommendation

6.2. For patients receiving aspirin, clopidogrel, or both, are undergoing surgery and have excessive or life-threatening perioperative bleeding, we suggest transfusion of platelets or administration of other prohemostatic agents (Grade 2C).

3.7. In patients with a coronary stent who are receiving dual antiplatelet therapy and require surgery, we recommend deferring surgery for at least 6 weeks after placement of a bare-metal stent and for at least 6 months after placement of a drug-eluting stent *instead of* undertaking surgery within these time periods (Grade 1C). In patients who require surgery within 6 weeks of placement of a bare-metal stent or within 6 months of placement of a drug-eluting stent, we suggest continuing dual antiplatelet therapy around the time of surgery *instead of* stopping dual antiplatelet therapy 7 to 10 days before surgery (Grade 2C).

Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Note pratiche di utilizzo in ambito ospedaliero

Linee Guida Aziendali
 Gruppo Evidence Based Medicine

Componenti del Gruppo di lavoro

Antonio Anania	<i>Medicina Interna</i>	Chiara Monagheddu	<i>Epidemiologia</i>
Mario Bo	<i>Geriatría</i>	Fulvio Morello	<i>Medicina d'Urgenza</i>
Carlo Budano	<i>Cardiologia</i>	Stefania Morra di Cella	<i>Medicina Interna</i>
Paolo Cerrato	<i>Neurologia</i>	Emanuela Muccini	<i>Laboratorio Analisi</i>
Francesco Cattel	<i>Farmacia</i>	Eva Pagano	<i>Epidemiologia</i>
Giovannino Ciccone*	<i>Epidemiologia</i>	Rosaria Perani	<i>Anestesia e Rianimazione</i>
Mario De Benedetti	<i>Medicina del Lavoro</i>	Berardino Pollio	<i>Centro Trasfusionale-Ematologia</i>
Daniela De Caroli	<i>Anestesia e Rianimazione</i>	Ida Raciti	<i>Qualità, Risk Management e accreditamento</i>
Valentina Donvito	<i>Medicina Interna</i>	Paola Saracco	<i>Medicina Interna</i>
Paolo Fascio Pecetto	<i>Medicina d'Urgenza</i>	Luca Scaglione*	<i>Medicina Interna</i>
Giancarlo Franco	<i>Direzione Aziendale Prof. Sanitarie</i>	Piercarla Schinco*	<i>Ematologia</i>
Claudia Galassi	<i>Epidemiologia</i>	Tullio Usmiani	<i>Cardiologia</i>
Giorgio Millesimo	<i>Cardiologia</i>		

* Coordinatori del Gruppo di lavoro

3.3 Gestione dei problemi di sovradosaggio e di sanguinamento

Razionale e Metodi

Per i NAO non sono attualmente disponibili antidoti, nè indagini routinarie di laboratorio che permettano di quantificare in tempi rapidi l'attività anticoagulante. L'esperienza d'uso dei NAO è molto limitata; le note successive derivano da opinioni di esperti e dalle schede tecniche dei farmaci, e concordano parzialmente con quanto riportato da alcune Linee Guida (anche queste basate su opinioni di esperti).

Paziente in terapia con NAO con sanguinamento in atto

La gestione del paziente in trattamento con NAO con un sanguinamento in atto si basa essenzialmente sulla situazione clinica in fase acuta, attraverso l'adozione di misure generali in relazione all'entità e alla sede del sanguinamento. Si veda lo schema successivo (modificato da EHRA 2013).

- a. I NAO hanno una emivita relativamente breve; **il tempo è il miglior antidoto in caso di sanguinamento.**
- b. Fondamentale conoscere quale NAO è stato assunto e sapere quando è stata assunta l'ultima dose:
- **dabigatran** normalizzazione dell'emostasi (ore dall'ultima somministrazione):
 - $\text{ClCr} > 80 \text{ ml/min} = 24 \text{ h}$
 - $\text{ClCr} 50\text{--}80 \text{ ml/min} = 24\text{--}36 \text{ h}$
 - $\text{ClCr} 30\text{--}50 \text{ ml/min} = 36\text{--}48 \text{ h}$
 - **rivaroxaban e apixaban** normalizzazione dell'emostasi (ore dall'ultima somministrazione) = 12-24 h
- c. Identificare la sede del sanguinamento e, se non chiaramente evidente, eseguire accertamenti strumentali (es. ecografia, TC addome, esofago-gastro-duodenoscopia).
- d. Nei sanguinamenti moderati/gravi sono utili i seguenti esami ematochimici: emocromo, Na^+ , K^+ , creatinina, ClCr (stimata con formule- vedi paragrafo 3.1), aPTT, PT, AST, ALT, fibrinogeno e TT. **In ogni caso i provvedimenti da prendere non devono essere ritardati in attesa degli esami.**
- **Nota per dabigatran:** con il test **aPTT** è possibile valutare il livello di anticoagulazione raggiunto. Valori di aPTT ratio minori di 1,0 indicano che l'attività del farmaco è minima; valori di aPTT ratio maggiori di 1,8 potrebbero corrispondere ad una condizione di rischio emorragico. Il **TT** (Tempo di Trombina) è un test lineare, ma eccessivamente sensibile: un valore normale del test esclude la presenza del farmaco in circolo.
 - **Nota per rivaroxaban:** se il **PT ratio** (il valore di INR non è indicato) è normale l'attività del farmaco è minima; la curva dose risposta è lineare, ma il test ha scarsa sensibilità.
 - **Nota per apixaban:** può essere utile la valutazione del **PT ratio**, tenendo però presente che la sensibilità del test al farmaco è molto bassa.
- e. L'uso della vitamina K, del plasma o del solfato di protamina è inutile.

**Sanguinamento
lieve**



Misure iniziali:

- Ritardare o interrompere la dose successiva
- Riconsiderare trattamenti concomitanti

**Sanguinamento
moderato/severo**



Oltre alle misure iniziali (vedi box a sinistra)

Misure di supporto:

- Compressione meccanica
- Emostasi chirurgica
- Somministrazione di fluidi (colloidi se il caso)
- Somministrazione di emazie concentrate se necessario
- Somministrazione di piastrine (se piastrinopenia o piastrinopatia iatrogena)
- Considerare acido tranexamico come adiuvante

Per il Dabigatran:

- Mantenere adeguata diuresi
- Considerare emodialisi

**Sanguinamento
grave, a rischio vita**



Oltre alle misure iniziali e di supporto (vedi i box a sinistra):

- Carbone attivo per OS (entro 2h dall'assunzione)

Considerare inoltre (*):

- PCC o aPCC 25-50 U/Kg (da ripetere dopo 4h se inefficaci)
- (rFVIIa 90 ug/Kg: assenza di dati sui benefici aggiuntivi)

* Al momento non vi è sufficiente esperienza clinica nella somministrazione di agenti emostatici ai pazienti in terapia con NAO con sanguinamento.

PCC= prothrombin complex concentrate; APCC= activated prothrombin complex concentrate; rFVIIa= recombinant activated Factor VII.

Chirurgia/Procedura programmata

Nei pazienti in trattamento con NAO, in considerazione della prevedibilità dell'effetto anticoagulante non è ritenuta necessaria la bridging therapy prima e dopo un intervento chirurgico/procedura programmata.

Nei pazienti in terapia con NAO, oltre a considerare aspetti generali (età, eventuali terapie in atto), si suggerisce di programmare il tempo di sospensione del farmaco prima dell'intervento chirurgico/procedura tenendo conto delle caratteristiche del farmaco, della funzione renale e del rischio di sanguinamento della procedura da eseguire (si vedano tabelle 3.4.1 e 3.4.2), in accordo con l'anestesista e il chirurgo. In particolare:

- in caso di intervento chirurgico/procedura programmata con un basso rischio sanguinamento sospendere il NAO in media 24 ore prima;
- in caso di intervento chirurgico/procedura programmata con un rischio sanguinamento moderato/elevato sospendere il NAO in media 48 ore prima;
- per i pazienti in terapia con dabigatran, la durata della sospensione prima di un intervento chirurgico/procedura programmata dovrà essere adeguata alla funzione renale (vedi tabella 3.4.1).

Chirurgia/Procedura d'urgenza

Nei pazienti in trattamento con NAO che devono essere sottoposti ad un intervento chirurgico/procedura non programmata, il farmaco deve essere sospeso. Se le condizioni cliniche lo consentono, si dovranno attendere almeno 12 ore, o se possibile 24 ore, dall'ultima somministrazione del farmaco. Se l'intervento non può essere posticipato il rischio di sanguinamento sarà aumentato.

Tabella 3.4.2 - Esempi di interventi a diverso rischio di sanguinamento (lista modificata da EHRA 2013).

Classe di rischio	Esempi
Interventi a rischio molto basso di sanguinamento (se possibile una buona emostasi locale) che più spesso non dovrebbero richiedere la sospensione dell'anticoagulante	Interventi odontoiatrici - estrazione di 1-3 denti - chirurgia parodontale - incisione di ascessi - implantologia Interventi oculistici - interventi per cataratta o glaucoma Endoscopia senza biopsie Chirurgia superficiale (es. incisione di ascessi, piccole asportazioni dermatologiche,...)
Interventi a basso rischio di sanguinamento	Endoscopia con biopsia Biopsie di prostata o vescica Angiografia Impianto di PaceMakers o ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Studio elettrofisiologico o ablazione con radiofrequenze di tachicardia sopraventricolare
Interventi ad alto rischio di sanguinamento	Interventi di cardiocirurgia: ablazioni sinistre complesse (isolamento vena polmonare, ablazione di tachicardia ventricolare), trattamento di aneurismi Biopsia renale ed epatica, chirurgia renale ed epatica TURP (Resezione Transuretrale della Prostata) Anestesia spinale o epidurale Puntura lombare diagnostica Chirurgia testa-collo (tiroidectomia), toracica (lobectomia, resezioni esofagee, chirurgia del mediastino) e addominale (resezioni intestinali, fistole, chirurgia pavimento pelvico) Chirurgia ginecologica (isteroannessiectomie) Chirurgia mammaria Chirurgia ortopedica maggiore Chirurgia plastica maggiore Interventi neurochirurgici Trapianti

Tabella 3.4.1 - Tempi di sospensione dei NAO in pazienti con FANV prima dell'intervento chirurgico in relazione alla funzionalità renale e al rischio di sanguinamento (modificata da EHRA 2013).

Clearance creatinina (ClCr, ml/min)	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	Rischio di sanguinamento		Rischio di sanguinamento		Rischio di sanguinamento	
	Basso	Alto	Basso	Alto	Basso	Alto
ClCr ≥ 80	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore
ClCr 50-80	≥ 36 ore	≥ 72 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore
ClCr 30-50	$\geq 48-72$ ore	≥ 96 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore	≥ 24 ore	≥ 48 ore
ClCr 15-30	Controindicato		≥ 36 ore	≥ 48 ore	≥ 36 ore	≥ 48 ore
ClCr < 15	Non indicato					

Tabella 3.5 - Emivita stimata (e effetto su AUC) delle concentrazioni di NAO plasmatiche in diversi stadi della patologia cronica renale rispetto a controlli sani (modificata da tabella 6 EHRA 2013).

	Dabigatran*	Rivaroxaban**	Apixaban
ClCr $\geq$ 60 ml/min (CKD stadio I e II)	~ 14 h	~ 8,5 h (+44%)	No dati
ClCr 30-60 ml/min (CKD stadio III)	~ 18 h	~ 9 h (+52%)	No dati
ClCr 15-30 ml/min (CKD stadio IV)	~ 28 h (uso controindicato)	~ 9,5 h (+64%)	No dati
ClCr $\leq$ 15 ml/min (CKD stadio V)	No dati	No dati	No dati

* Stangier 2010; ** Kubitz 2010 ; CKD= Chronic Kidney Disease

Status sullo sviluppo clinico dell'antidoto per rivaroxaban

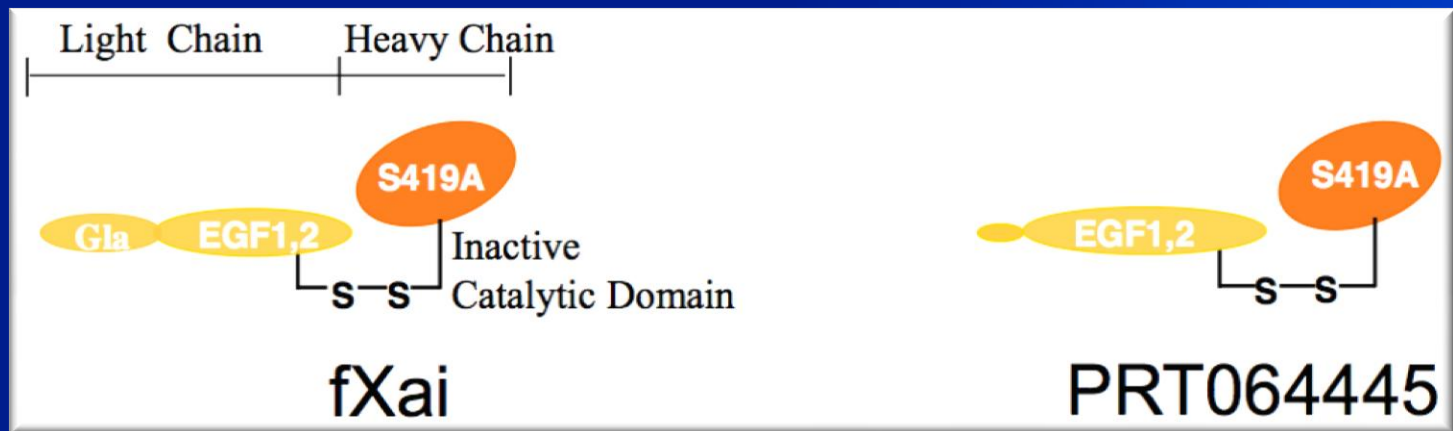
- Non è disponibile ad oggi alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.
- Attualmente in sviluppo clinico:
PRT064445 (Portola Pharmaceuticals), che ha dimostrato con test *in vitro* e *in vivo* (animale) di inibire l'attività degli inibitori del FXa (rivaroxaban, apixaban e betrixaban) e di neutralizzarne gli effetti PD (test coagulativi e sanguinamenti)

Fase II terminata a Dicembre 2013.

Fase III in corso (Novembre 2014)

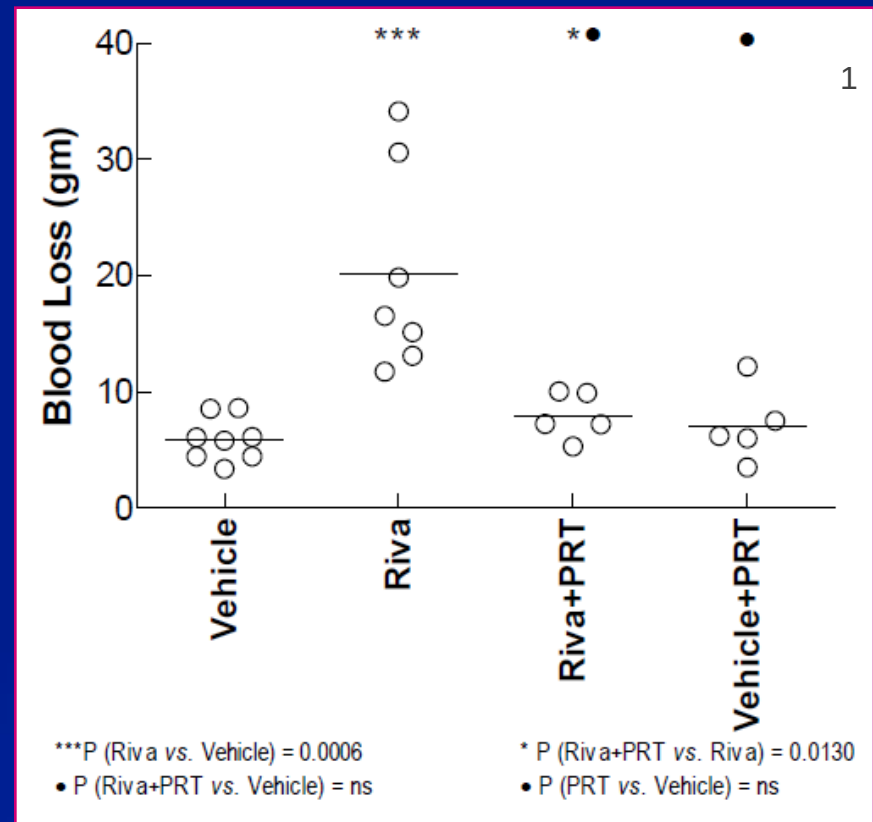
Antidoto: ANDEXANET ALFA (Portola)

- Analogo ricombinante del FXa
- Non partecipa alla formazione del complesso della protrombinasi e all'attivazione del FII
 - Elevata capacità legante per gli inibitori del FXa (rivaroxaban, apixaban, betrixaban, ecc.)



Antidoto - PRT064445 (Portola Pharmaceuticals)

- ◆ Analogo ricombinante del Fxa
 - a cui manca il dominio Gla che si lega alle membrane plasmatiche, per cui non può formarsi la protrombinasi
 - il cui sito attivo
 - è reso inattivo
 - permette ancora di legare substrati o inibitori come rivaroxaban, apixaban,



E' in corso la fase III di sperimentazione.

¹Hutchaleelaha A. Eur Heart J 2012

²<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01758432>