

Pro e contro

RICOAGULARE IL PAZIENTE

Fattori o no ?

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 intervento chirurgico (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/neutralizzare
la ter. anticoagulante/antiaggregante?

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

Executive Summary

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; Elie A. Akl, MD, PhD, MPH; Mark Crowther, MD;
David D. Gutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP, for the American
College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel*

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S evidence, and some articles with quite extensive

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).

In this series of 18 patients with OAC-related intracranial hemorrhage, we showed that coagulation is normalized immediately after a bolus infusion of PCC and that surgery can be started without delay. Thus, these patients can be managed as rapidly as non-anticoagulated patients.

Clotting factors are the gold-standard treatment of severe bleeding complications in orally anticoagulated patients [11]. PCC is far more effective than fresh frozen plasma, with normalization of coagulation demonstrated in virtually all patients after a shorter time interval [10, 15, 16]. Moreover, the use of a small volume of PCC (60–80 ml) containing no sodium reduces the risk of fluid overload [16]. However, PCC is surprisingly underused [7, 13], possibly because of failure to recognize the short-term efficacy of this treatment and concerns about thrombotic events.

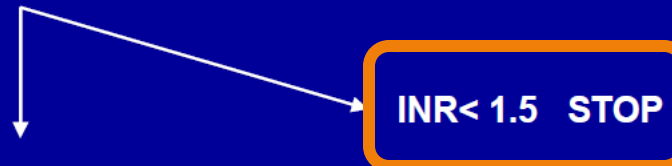
Un protocollo condiviso in tutte le indicazioni di emergenza

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**

CONCENTRATI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO NELLE EMORRAGIE MAGGIORI CORRELATE ALLA TAO

L'effetto è immediato.

- ✓ Volume di infusione modesto (media 120 ml).
- ✓ L'infusione può essere rapida (8 ml/ min)
- ✓ Una dose individualizzata su INR e peso corporeo è piu' efficace di una dose fissa
- ✓ Effetti avversi sono assai rari
- ✓ Costo sostenibile
- ✓ Buona pratica clinica

CCP sono scarsamente usati :
Timori di complicanze trombotiche,
mancanza di disponibilità
immediata, non conoscenza
(Dentali F . et al.
J.Thromb.Haemost 2006?)



aPCC sottoutilizzati:
quale motivo?

- ❑ **Trombogenicità ?**
- ❑ **Infezioni virali ?**
 - ❑ **Costi ?**

Concentrati del Complesso Protrombinico nel reverse di emergenza Reale rischio trombotico .. o leggenda metropolitana ?

- **Non è standardizzata la correlazione temporale per attribuire un evento trombotico alla infusione di CCP**
- **Serie di casi con patologie diverse , trattamenti diversi e con diverse associazioni di farmaci:**
 - 1 caso di infarto venoso del testicolo dopo 48 ore dalla somministrazione di Fattore IX (Mc Neil S. et al. 1998).
 - 5 casi descritti da Kohler M. 1998) : 2 trattati anche con aprotinina, due correlabili a sepsi, 1 con severa epatopatia.
 - Nessun caso in altre serie (Yasaka M et al. 2003. Riess H.B et al. 2007. Lavenne –Pardonge E. et al. 2006. Nitu I et al. 1998, Imberti D. et al 2011)
 - 4 casi dubbi in un gruppo di 58 pazienti (1 TVP arto superiore dopo 17gg, 1 IMA dopo severa anemizzazione, 1 IMA dubbio , 1 recidiva di TVP) Lankiewicz. 2006.

Il tipo di CCP , la diversa concentrazione dei singoli fattori e/o la presenza o meno di proteina S, C, l'associazione con Plasma rappresentano i determinanti del rischio trombotico.

Il reverse ripristina le condizioni trombotiche precedenti ed è biologicamente plausibile un aumento di rischio trombotico che deve essere comunque trattato.

Clinical review: Prothrombin complex concentrates - evaluation of safety and thrombogenicity

Benny Sørensen^{1*}, Donat R Spahn², Petra Innerhofer³, Michael Spannagl⁴ and Rolf Rossaint⁵

Critical Care 2011, **15**:201

Table 1. Composition of PCCs in the World Federation of Hemophilia register of clotting factor concentrates

Brand name	Manufacturer	International units relative to factor IX				Viral inactivation	Additional information
		Factor II	Factor VII	Factor IX	Factor X		
Bebulin VH	Baxter BioScience, Austria	120	(13)	100	100	Vapour heat, 60°C for 10 hours at 190 mbar, then 80°C for 1 hour at 375 mbar	Heparin added
Beriplex P/N	CSL Behring, Germany	128	68	100	152	Pasteurisation at 60°C for 10 hours, and nanofiltration	Protein C; antithrombin, heparin and albumin added
Cofact	Sanquin, the Netherlands	56-140	28-80	100	56-140	Solvent/detergent and 15 nm nanofiltration	Antithrombin added
KASKADIL	LFB, France	148	40	100	160	Solvent/detergent	Heparin added
Octaplex	Octapharma, Austria and France	44-152	36-96	100	50	Solvent/detergent and nanofiltration	Heparin added; low activated factor VII content
Profilnine SD	Grifols, USA	148	(11)	100	64	Solvent/detergent	—
Prothrombinex VF	CSL Bioplasma, Australia	100	(—)	100	100	Dry heat, 80°C for 72 hours and nanofiltration	—
Prothromplex T	Baxter BioScience, Austria	100	85	100	100	Vapour heat, 60°C for 10 hours at 190 mbar, then 80°C for 1 hour at 375 mbar	Antithrombin and heparin added
UMAN Complex D.I.	Kedron, Italy	100	(—)	100	80	Solvent/detergent and dry heat, 100°C for 30 minutes	Antithrombin and heparin added

Table 2. Studies reporting thrombotic complications associated with the use of PCCs

Publication	Study type	PCC indication	Number of patients	Number of thrombotic complications	Nature of complications	Notes
Lusher [11]	Physician survey and registry	Haemophilia	Not available (150 physicians surveyed)	72 (reported over a 4-year period)	Various (for example, deep venous thrombosis of the leg, pulmonary embolus, DIC)	Increased risk among patients receiving large, repeated doses of PCC
Lankiewicz and colleagues [15]	Retrospective review	Warfarin reversal	58	4	Deep vein thrombosis (n = 2), non-ST elevation myocardial infarction (n = 2)	Thrombotic complications were not attributable to PCC therapy
van Aart and colleagues [16]	Prospective, randomised controlled trial	Oral anticoagulation reversal (acenocoumarol or phenprocoumon)	93	2	Thrombotic stroke (n = 2)	Both patients were elderly and had atrial fibrillation; one had vascular disease and the other had a large haematoma
Preston and colleagues [17]	Prospective, uncontrolled trial	Warfarin reversal	42	1	Thrombotic stroke	Stroke occurred following leg amputation, 48 hours after PCC treatment. Patient had peripheral vascular disease
Pabinger-Fasching and colleagues [18,55]	Prospective, uncontrolled trial	Oral anticoagulation reversal (vitamin K antagonists)	43	1	Suspected pulmonary embolism (fatal)	Patient had risk of thrombosis due to metastatic gastrointestinal cancer and atrial fibrillation
Bagot and colleagues [19]	Case report	Warfarin reversal	1	1	Myocardial infarction (fatal)	No definite causal link with PCC administration; patient may have had DIC related to abdominal sepsis
Warren and Simon [20]	Case report	Warfarin reversal	1	1	Intracardial thrombosis (fatal)	Patient had a history of ischaemic stroke and deep venous thrombosis; general disturbance of coagulation
Kohler and colleagues [22]	Case reports (n = 5)	Perioperative setting, acquired deficiencies of coagulation factors	5	5	Thrombotic events (fatal)	All patients received an old PCC that was withdrawn in 1994; all patients had underlying diseases predisposing them to thrombosis or DIC

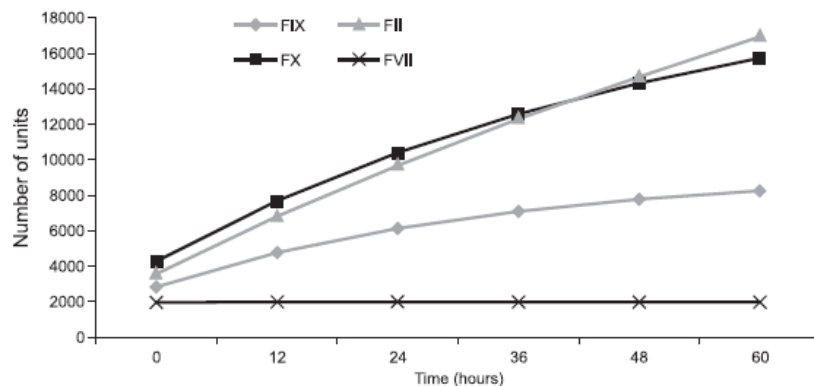


Figure 1. Coagulation factors accumulate differently when a prothrombin complex concentrate is administered repeatedly. Illustration of how coagulation factors accumulate differently when a prothrombin complex concentrate (PCC) is administered repeatedly due to their different half-lives. The example shows the theoretical accumulation of factors in plasma sampled immediately after dosing when 40 units/kg four-factor PCC is given every 12 hours to a 70 kg patient.

SICUREZZA DEI CONCENTRATI

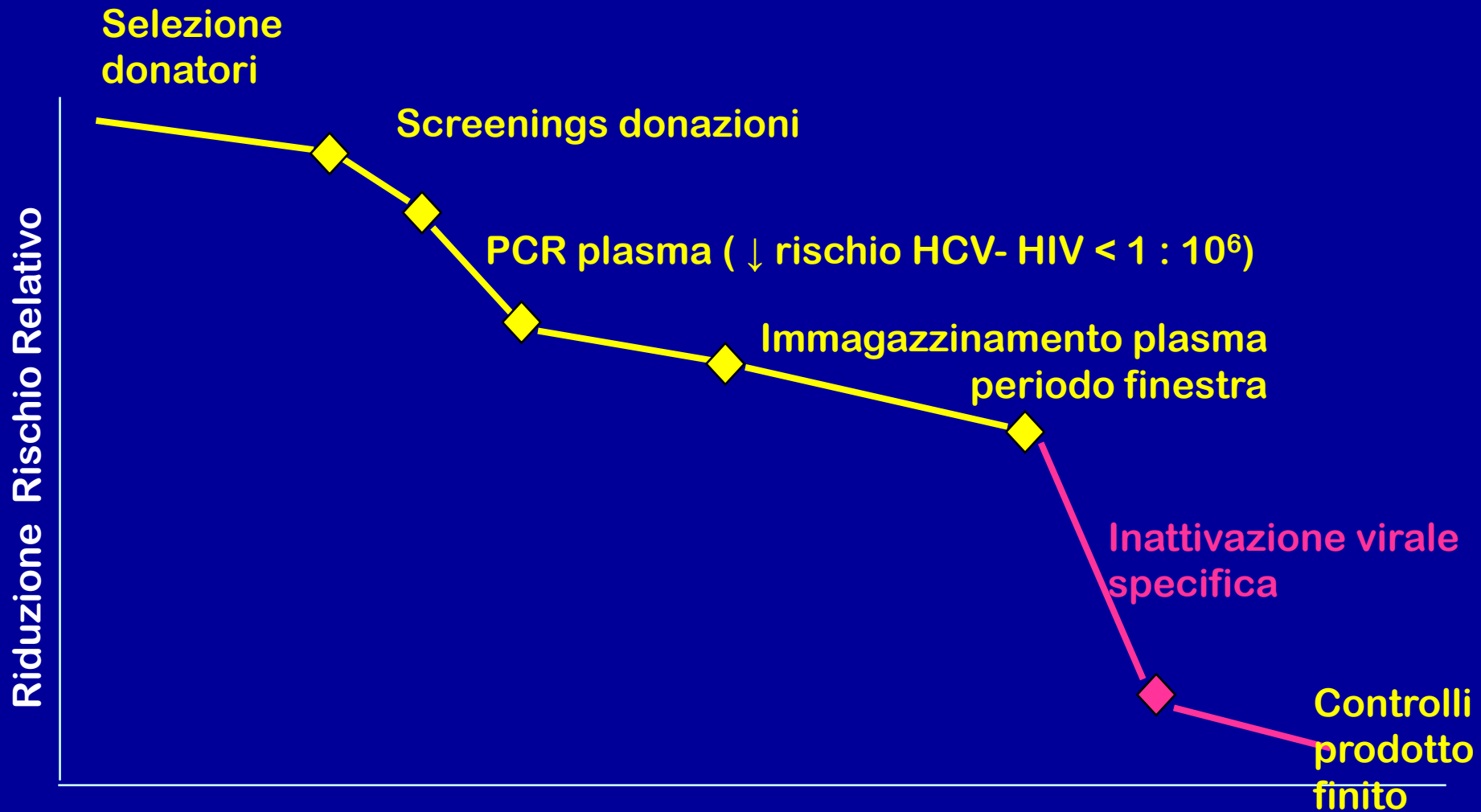
“Il tema della sicurezza virale, importantissimo negli anni '70 e '80, non è più preminente dato che lo sviluppo e l'introduzione di metodi di inattivazione virale e di screening hanno arrestato la trasmissione di agenti infettivi patogeni”

P.M. Mannucci, Haemophilia 2007: 13 (5): 65-

SICUREZZA DEI CONCENTRATI

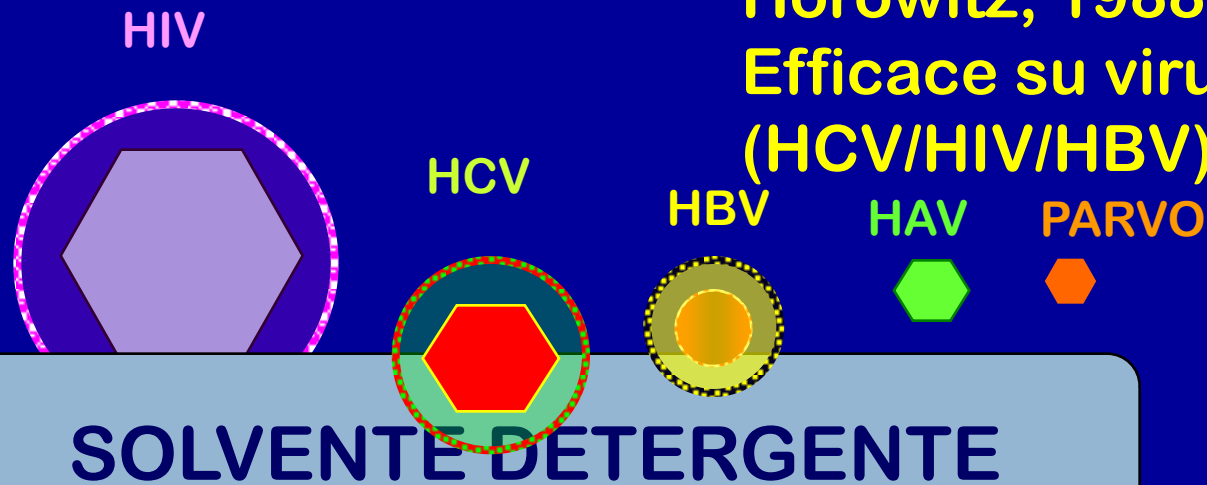
Recentemente, ha avuto notevole impulso l'impiego combinato di diverse metodiche di inattivazione / esclusione virale allo scopo di ampliarne il più possibile lo spettro d'azione, minimizzando il rischio di infezione. Molte case produttrici hanno adottato multiple metodiche di inattivazione.

Misure per la sicurezza virale dei farmaci plasamderivati



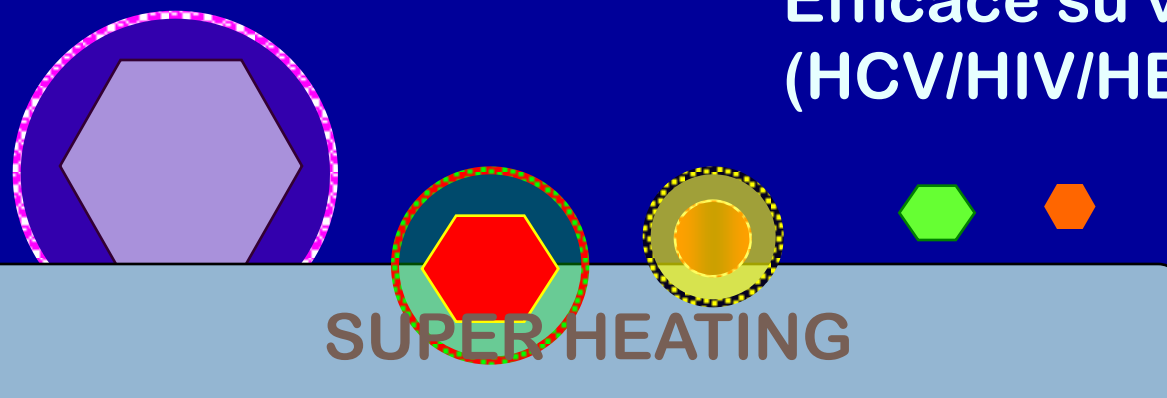
Horowitz, 1988

Efficace su virus incapsulati
(HCV/HIV/HBV)

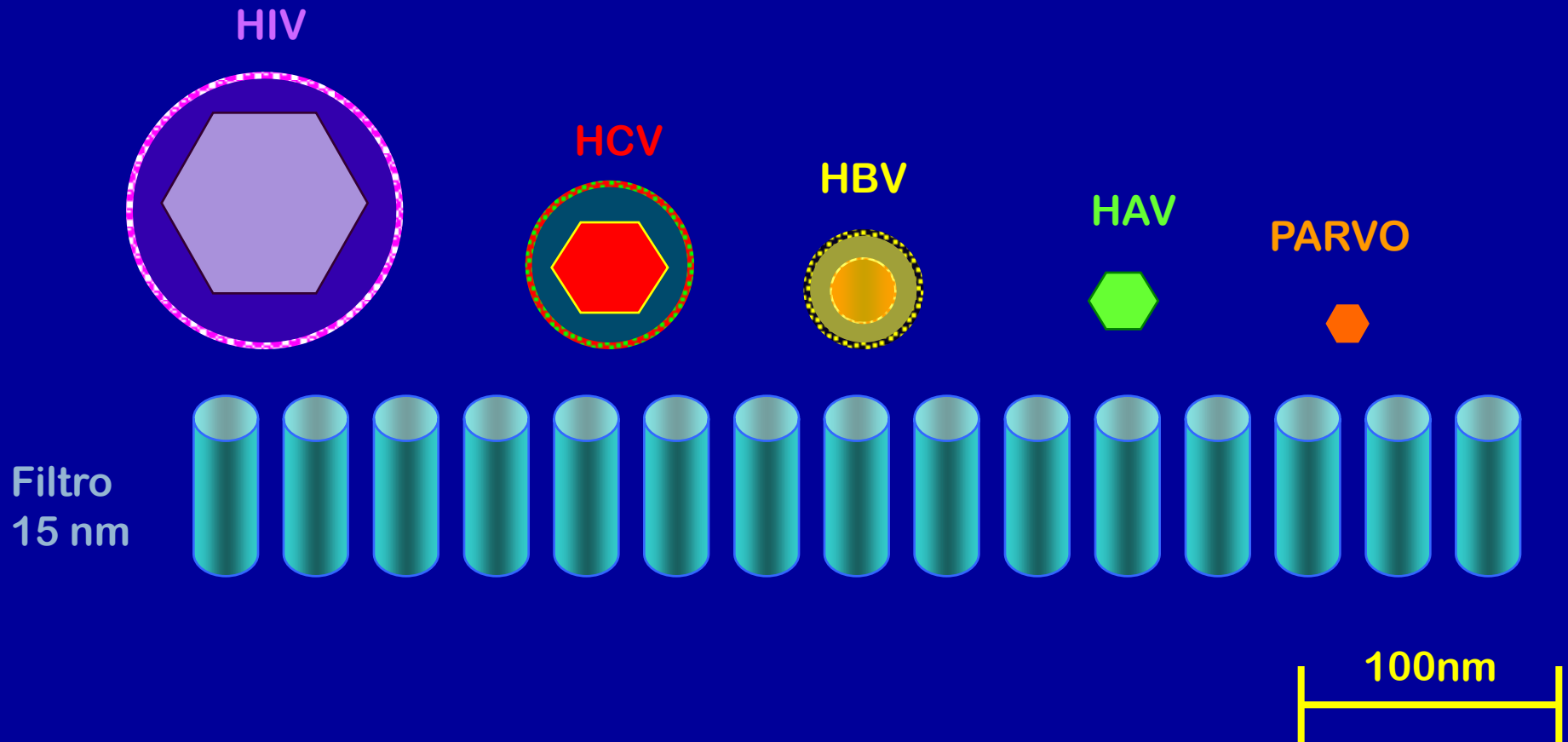


T 80°C x 72 ore

Efficace su virus incapsulati
(HCV/HIV/HBV) e non (HAV)



Nanofiltrazione 15 nanometri (Fattore IX, AT)



Inactivation of parvovirus B19 during STIM-4 vapor heat treatment of three coagulation factor concentrates

Andreas Berting, Jens Modrof, Ulrike Unger, Matthias Gessner, Andreas Klotz, Gerhard Poelsler, and Thomas R. Kreil

1220 TRANSFUSION Volume 48, June 2008

Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function

Yasmin Singh, Lynette S. Sawyer, Linda S. Pinkoski, Kent W. Dupuis, Jocelyn C. Hsu, Lily Lin, and Laurence Corash

1168 TRANSFUSION Volume 46, July 2006

- ❑ I **costi** non dovrebbero essere la motivazione principale di una corretta scelta terapeutica
- ❑ Le contingenze economiche tuttavia suggeriscono di **tenere in conto i costi** nella scelta tra terapie alternative
- ❑ Questo principio ben si applica all'impiego dei **PCC**, soprattutto nell'era dell'avvento dei NAO

PCC: quale dosaggio ?

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

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

*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*

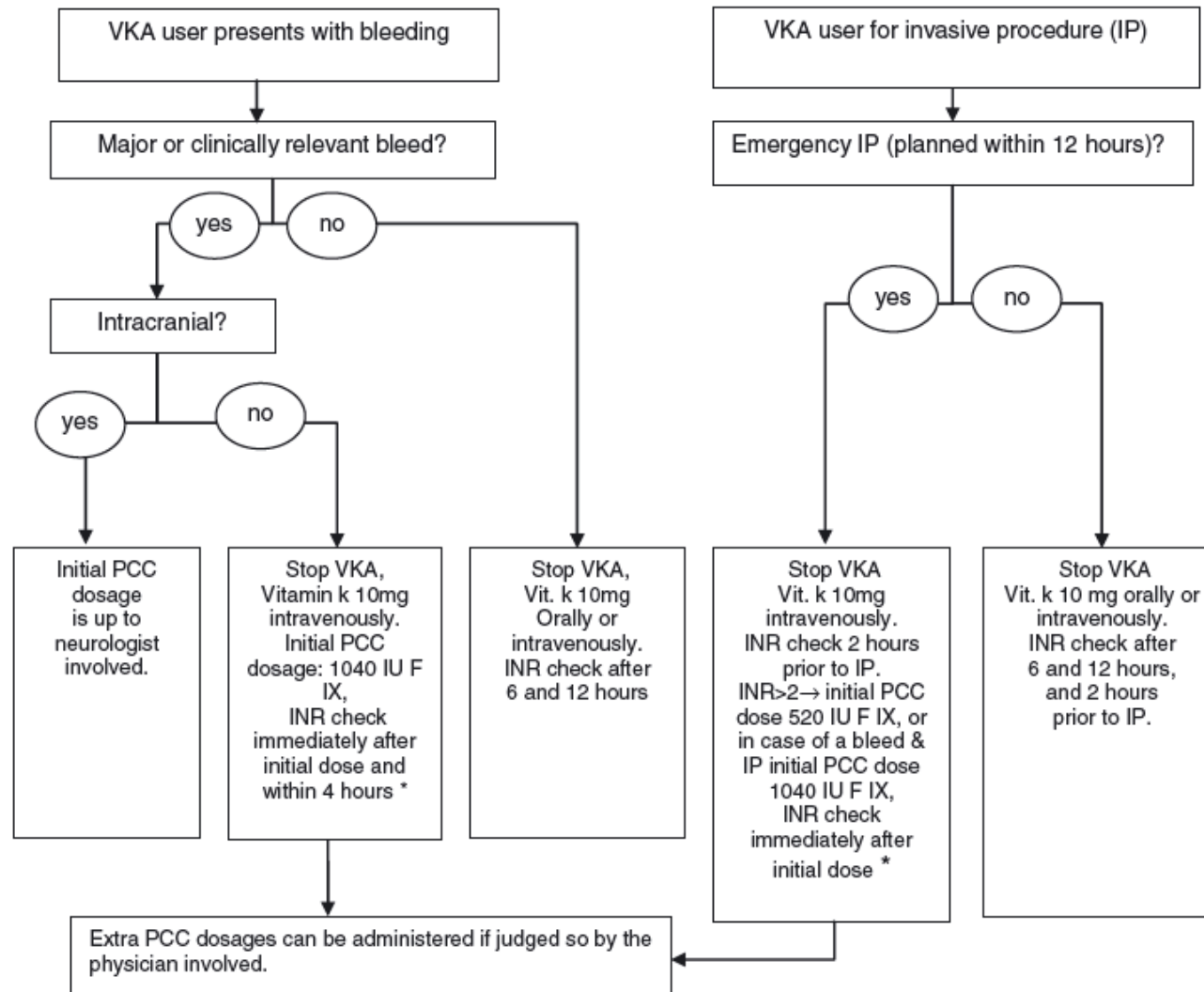
haematologica 2013; 98:e66

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.

Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy

N. Khorsand,¹ N. J. G. M. Veeger,^{2,3} M. Muller,⁴ J. W. P. M. Overdiek,¹ W. Huisman,⁵ R. M. van Hest⁶ & K. Meijer³ ¹Department of Hospital Pharmacy, Medical Centre Haaglanden, The Hague, The Netherlands, ²Department

Transfusion Medicine, 2011, **21**, 116–123



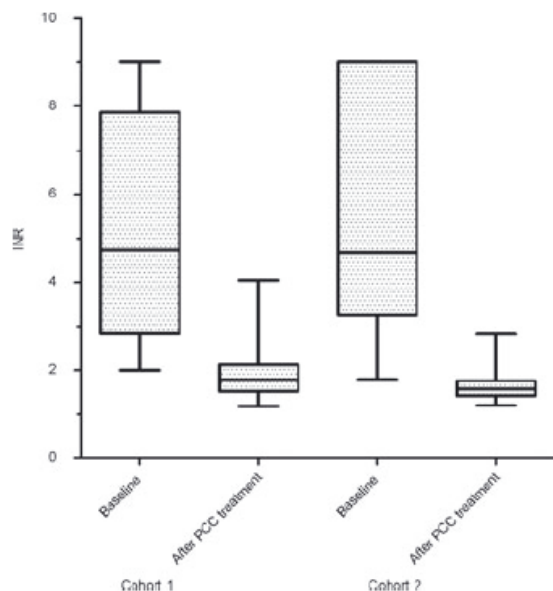


Fig. 2. INR before and after PCC treatment. INR at baseline and 20 min after PCC treatment. Boxes span the interquartile range. Horizontal lines bisecting the boxes indicate median values and lower and upper error bars the range. Cohort 1: fixed dose, cohort 2: variable dose regimen.

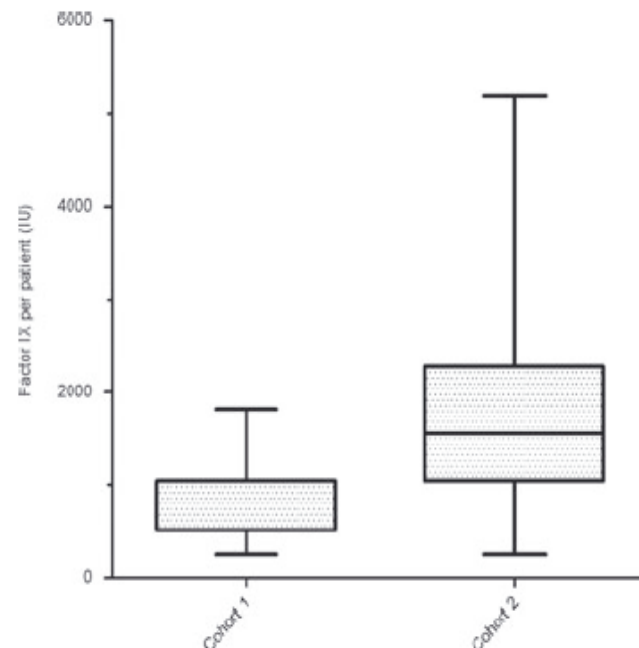


Fig. 3. PCC administration. PCC administered per patient.

Table 3. Results

Results	Cohort 1 (N = 35)	Cohort 2 (N = 32)	P value
Target INR reached/total (%)	21/30 (70%)	22/27 (81%)	0.37
Successful clinical outcome/total (%)	32/35 (91%)	30/32 (94%)	1.0

Cohort 1: fixed dose, cohort 2: variable dose regimen.

Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

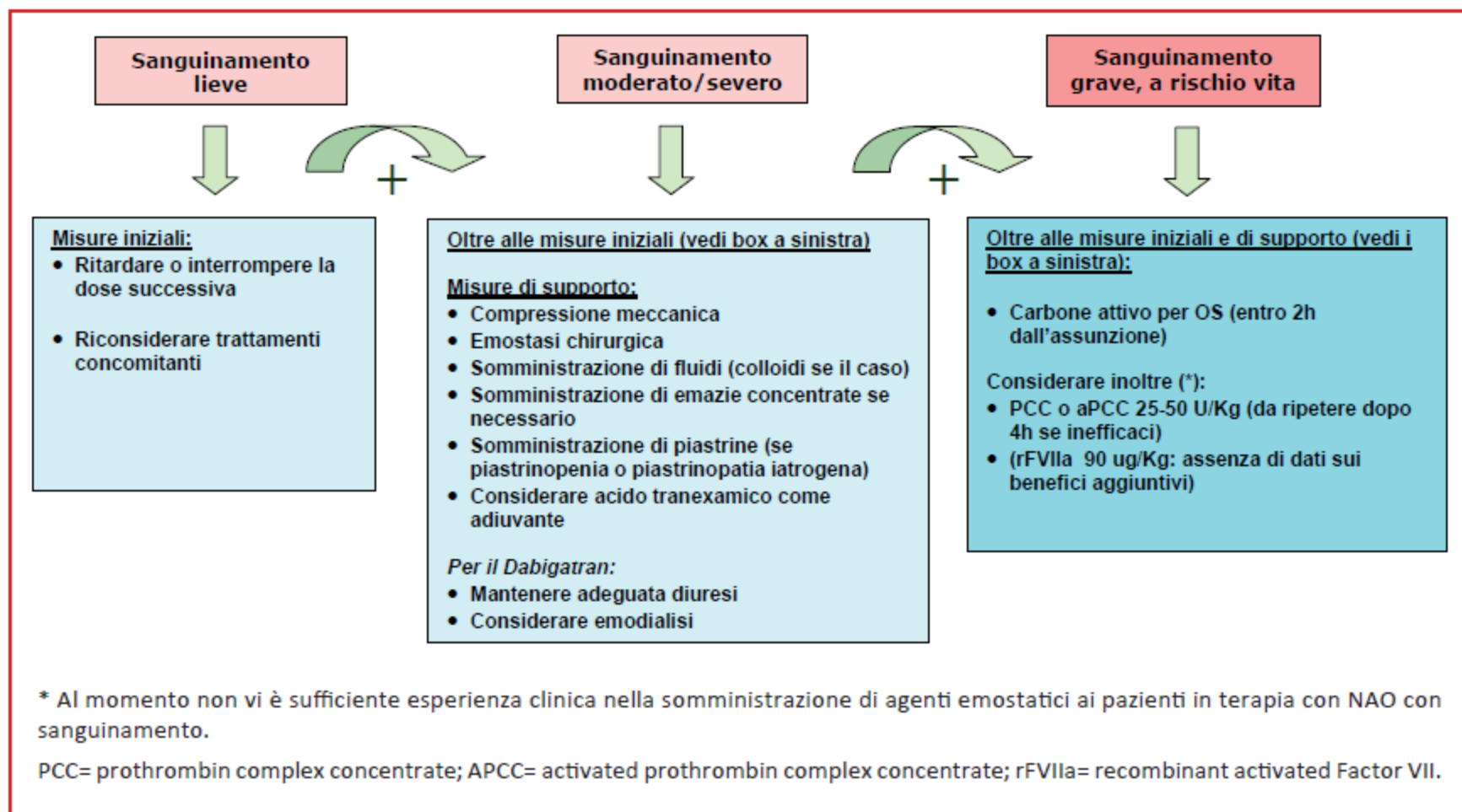
Note pratiche di utilizzo in ambito ospedaliero

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>		
Paolo Fascio Pecetto	<i>Medicina d'Urgenza</i>	Paola Saracco	<i>Medicina Interna</i>
Giancarlo Franco	<i>Direzione Aziendale Prof. Sanitarie</i>	Luca Scaglione*	<i>Medicina Interna</i>
Claudia Galassi	<i>Epidemiologia</i>	Piercarla Schinco*	<i>Ematologia</i>
Giorgio Millesimo	<i>Cardiologia</i>	Tullio Usmiani	<i>Cardiologia</i>

* Coordinatori del Gruppo di lavoro



- 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.

Paziente in terapia con NAO con trauma senza evidenza di sanguinamento

In caso di traumi senza evidenza di sanguinamento in atto, è opportuno un periodo di osservazione ('wait-and-see' management) in ospedale.

Esami ematochimici di controllo dello stato coagulativo: se si decide di farli, ricordarsi che la loro sensibilità è scarsa.

Per i pazienti in terapia con dabigatran, con il test aPTT è possibile valutare il livello di anticoagulazione raggiunto. Nei soggetti in terapia con 150 mg x 2/die, alle concentrazioni di picco l'aPTT ratio è solitamente compreso tra 1,5 e 1,8. Nei soggetti in terapia con 110 mg x 2/die, alle concentrazioni di picco l'aPTT ratio è solitamente compreso tra 1,4-1,7.

Paziente in terapia con NAO con (sospetta) overdose senza evidenza di sanguinamento

In caso di ingestione di dosi elevate di NAO, oppure se si sospetta un accumulo del farmaco per modificazioni improvvise della funzionalità renale, è consigliabile un periodo di osservazione in ospedale. Per il dabigatran, considerare il livello del filtrato glomerulare e il aPTT. Per il rivaroxaban e apixaban il PT ratio.

Valutare eventualmente i test quantitativi per il dosaggio dei livelli plasmatici dei NAO (solo nel caso in cui si disponga del dato anamnestico relativo all'orario dell'ultima assunzione del farmaco).

In caso di ingestione recente di dosi elevate di NAO può essere considerato l'uso di carbone attivo per os.

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 3.4.1 - 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 $\geq$ 80	$\geq$ 24 ore	$\geq$ 48 ore	$\geq$ 24 ore	$\geq$ 48 ore	$\geq$ 24 ore	$\geq$ 48 ore
ClCr 50-80	$\geq$ 36 ore	$\geq$ 72 ore	$\geq$ 24 ore	$\geq$ 48 ore	$\geq$ 24 ore	$\geq$ 48 ore
ClCr 30-50	$\geq$ 48-72 ore	$\geq$ 96 ore	$\geq$ 24 ore	$\geq$ 48 ore	$\geq$ 24 ore	$\geq$ 48 ore
ClCr 15-30	Controindicato		$\geq$ 36 ore	$\geq$ 48 ore	$\geq$ 36 ore	$\geq$ 48 ore
ClCr $<$ 15	Non indicato					

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 3.5 - 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; ** Kubitza 2010 ; CKD= Chronic Kidney Disease

Pro e contro

RICOAGULARE IL PAZIENTE

Fattori o no ?

... se avete MOLTA fretta ...

FATTORI SÌ !!!