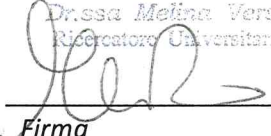


	AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	PRO_MIV-STROKE
PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI		Rev. 01 Ottobre 2016
		Pagina 1 di 16

LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Redatto da Referente Gruppo di lavoro
Verso Melina

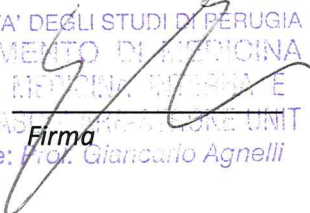
Azienda Ospedaliera di Perugia
S.C. di Medicina Interna e Vascolare - Stroke Unit
D.ssa Melina Verso
Ricercatore Universitario


Firma

16.11.2016
data

Verificato da Responsabile Qualità
Giancarlo Agnelli

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
SEZ. DI MEDICINA INTERNA E
CARDIOVASCOLARE - STROKE UNIT
Direttore: Prof. Giancarlo Agnelli


Firma

16.11.2016
data

Approvato da Direttore Sanitario
dell'Azienda Ospedaliera
Diamante Pacchiarini



Firma

30.01.2014
data

IL DIRETTORE SANITARIO
Dr. Diamante Pacchiarini


STORIA DELLE MODIFICHE APPORTATE

Data	Rev.	Motivo del cambiamento
Luglio 2013	00	Prima stesura
Ottobre 2016	01	Prima revisione: (la revisione riguarda aggiornamenti riguardanti alcuni aspetti gestionali della terapia delle complicanze emorragiche, con particolare riferimento all'utilizzo dell'antidoto per idarucizumab e all'introduzione di un protocollo nel trauma maggiore in pazienti con NAO)

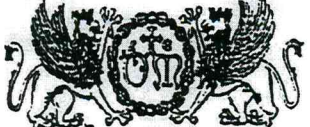
	AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	PRO_MIV-STROKE	
PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI		Rev. 01 Ottobre 2016	Pagina 2 di 16

INDICE

1.	SCOPO.....	PAG 04
2.	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	PAG 04
3.	RIFERIMENTI.....	PAG 04
4.	DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI.....	PAG 05
5.	MODALITA' OPERATIVA.....	PAG 06
	INTRODUZIONE	PAG 06
	TRATTAMENTO GENERALE (per gli inibitori diretti della trombina (Dabigatran) e per gli inibitori diretti del Fattore Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)).....	PAG 07
	INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA (DABIGATRAN).....	PAG 08
	1.SOVRADOSAGGIO IN ASSENZA DI MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE	PAG 08
	2. SANGUINAMENTI PERICOLOSI PER LA VITA.....	PAG 08
	3. EMORRAGIA CEREBRALE E SANGUINAMENTI POTENZIALMENTE FATALI E NON CONTROLLABILI.....	PAG 09
	4. NECESSITA' DI INTERVENTO CHIRURGICO URGENTE O "NON DIFFERIBILE" (IN EMERGENZA).....	PAG 10
	5. INDICAZIONI PER L'UTILIZZO DI IDARUCIZUMAB	PAG 10
	INIBITORI DIRETTI DEL FATTORE XA (RIVAROXABAN, APIXABAN, EDOXABAN).....	PAG 11
	1.SOVRADOSAGGIO IN ASSENZA DI MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE	PAG 11
	2. SANGUINAMENTI PERICOLOSI PER LA VITA	PAG 12
	3. EMORRAGIA CEREBRALE E SANGUINAMENTI POTENZIALMENTE FATALI E NON CONTROLLABILI.....	PAG 12
	4. NECESSITA' DI INTERVENTO CHIRURGICO URGENTE O "NON DIFFERIBILE" (IN EMERGENZA).....	PAG 12

	AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	PRO_MIV-STROKE	
PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI		Rev. 01 Ottobre 2016	Pagina 3 di 16

6. ALLEGATI.....	PAG 13
6.1 ALGORITMO IN CASO DI EMORRAGIA IN PAZIENTI IN TERAPIA CON NAO	PAG 13
6.2 ALGORITMO IN CASO DI NECESSITA' DI INTERVENTO CHIRURGICO IN PAZIENTI IN TERAPIA CON NAO	PAG 14
6.3 ALGORITMO IN CASO DI TRAUMA MAGGIORE IN PAZIENTI IN TERAPIA CON NAO	PAG 15
6.4 GRUPPO DI LAVORO AZIENDALE	PAG 16
7. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	PAG 16

	<p style="text-align: center;">AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</p>	<p style="text-align: center;">PRO_MIV-STROKE</p>	
<p>PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI</p>		<p>Rev. 01 Ottobre 2016</p>	<p>Pagina 4 di 16</p>

1. SCOPO:

Scopo della presente procedura è fornire indicazioni per una corretta gestione dei pazienti con complicanze emorragiche in corso di terapia con i nuovi farmaci anticoagulanti orali che afferiscono presso questo ospedale. Rispetto alla prima stesura del Luglio 2013 sono disponibili aggiornamenti riguardanti alcuni aspetti gestionali delle complicanze emorragiche, fra cui l'inserimento in commercio dell'antidoto specifico per il ripristino dell'attività coagulante in corso di terapia con dabigatran. Al momento attuale gli antidoti specifici per gli inibitori del fattore Xa non sono disponibili in commercio in quanto ancora in fase di sperimentazione.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE:

La presente procedura si applica all'Ospedale Santa Maria della Misericordia da tutti i professionisti nei pazienti con emorragia in corso di terapia con i nuovi anticoagulanti orali che accedono al Pronto Soccorso e quindi giungono al ricovero presso una delle unità di degenza dello stesso Ospedale.

3. RIFERIMENTI :

PROCEDURA OPERATIVA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (PRIMA EDIZIONE: LUGLIO 2013)

	<p style="text-align: center;">AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</p>	<p style="text-align: center;">PRO_MIV-STROKE</p>	
<p>PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI</p>		<p style="text-align: center;">Rev. 01 Ottobre 2016</p>	<p style="text-align: center;">Pagina 5 di 16</p>

4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI:

PS - Pronto Soccorso,
 PT- Tempo di protrombina,
 INR -International Normalized Ratio,
 aPTT -Tempo di protrombina parziale attivata,
 Hb - Emoglobina,
 PA, Pressione arteriosa,
 FC, Frequenza cardiaca,
 SpO₂ -Saturazione,
 FR - Frequenza respiratoria,
 TC -Temperatura corporea,
 ECG -Elettrocardiogramma,
 UI - Unità internazionali,
 Kg- Kilogrammo,
 ml - Millilitri,
 PCC - Concentrato del Complesso Protrombinico

	<p style="text-align: center;">AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</p>	<p style="text-align: center;">PRO_MIV-STROKE</p>	
<p>PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI</p>		<p>Rev. 01 Ottobre 2016</p>	<p>Pagina 6 di 16</p>

5. MODALITÀ OPERATIVA:

INTRODUZIONE

Secondo i criteri dell' International Society of Haemostasis and Thrombosis, le complicanze emorragiche possono essere classificate in:

A) Maggiori:

- *Le emorragie fatali:* le emorragie che determinano o concorrono a determinare il decesso del paziente
- *Le emorragie che si verificano in una delle seguenti sedi (indipendentemente dalla loro entità):*
 - Intracraniche
 - Oculari
 - Intra-articolari
 - Retroperitoneali
 - Pericardiche
 - Spinali
 - Muscolari con sindrome compartimentale
- *Le emorragie che richiedono un intervento chirurgico o una manovra invasiva*
- *Le emorragie che provocano un calo di Hb >2 g/dL o rendono necessaria una trasfusione con 2 o più unità di emazie concentrate.*

B) Clinicamente rilevanti (non maggiori)


Emorragie che richiedono un intervento sanitario ma non soddisfano i criteri sopra-riportati.

C) Minori

Tutte le restanti

Le raccomandazioni riguardano la gestione delle seguenti situazioni cliniche:

1. *Sovradosaggio in assenza di manifestazioni emorragiche*
2. *Sanguinamenti non pericolosi per la vita*
3. *Emorragia cerebrale e sanguinamenti potenzialmente fatali*
4. *Necessità di intervento chirurgico in urgenza e "non differibile" (in emergenza)*
5. *Gestione del paziente con trauma maggiore*

	AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	PRO_MIV-STROKE	
PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI		Rev. 01 Ottobre 2016	Pagina 7 di 16

TRATTAMENTO GENERALE

(per gli inibitori diretti della trombina (Dabigatran) e per gli inibitori diretti del Fattore Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)):

In tutte le situazioni cliniche considerate:

Il medico e l'infermiere devono svolgere l'iter gestionale con estrema urgenza, provvedendo a:

- ✓ Accogliere il paziente
- ✓ Verificare lo stato di coscienza e monitorizzare dei parametri vitali (PA-FC- FR–TC-SpO₂)
- ✓ Posizionare accessi venosi (se non già eseguito in precedenza).
- ✓ Raccogliere dati anagrafici, dati anamnestici salienti relativi allo stato di salute dell'utente (ricoveri precedenti, allergie, malattie e terapie concomitanti), informazioni relative all'evento clinico in atto (in particolare su tempi e modalità di esordio dell'evento emorragico, tipo e dosaggio di farmaco anticoagulante). Di estrema utilità risulta la acquisizione di informazioni sull'orario dell'ultima assunzione di farmaco anticoagulante e della dose relativa (vedi tabella 1).
- ✓ Esecuzione di esame obiettivo generale e specifico
- ✓ Esecuzione di prelievi ematobiochimici (emocromo, profilo biochimico,PT,aPTT) se non eseguiti già in precedenza.
 - Non utilizzare strumenti "point of care" per la valutazione dello stato coagulativo
 - I test aPTT e PT forniscono informazioni "qualitative", che vanno sempre inquadrare nel contesto clinico
 - Test coagulativi "quantitativi" (es. "diluted thrombin time" ed "ecarin thrombin time") non sono al momento raccomandati stante il loro uso non validato in termini di "decision making" (anche in relazione alla assenza di un valore di cut-off che consenta una chirurgia in emergenza non differibile)
- ✓ Esecuzione di ECG
- ✓ In caso di riferiti sanguinamenti del tratto gastro-intestinale, posizionamento di sondino nasogastrico (con esecuzione di lavaggi gastrici) ed esecuzione di esplorazione rettale
- ✓ Monitoraggio clinico del paziente con particolare attenzione all'evoluzione del quadro clinico nelle successive 24-48 ore.
- ✓ Impostazione tempestiva dell'iter diagnostico più opportuno in relazione alla presentazione clinica del sanguinamento (endoscopia superiore o inferiore, TC cerebrale, TC toraco-addominale, ecc).

Tabella 1:

FARMACO	legame con le proteine plasmatiche	Picco di concentrazione (ore)	Emivita (ore)	Escrezione renale del farmaco
DABIGATRAN	3-7%	1-3	12-17	80-85%
RIVAROXABAN	70-100%	2-4	5-9 (giovane) 11-13 (anziano)	35%
APIXABAN	50%	1-4	8-14	25%
EDOABAN	50%	1-2	10-14	50%

	<p style="text-align: center;">AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</p>	<p style="text-align: center;">PRO_MIV-STROKE</p>	
<p>PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI</p>		<p>Rev. 01 Ottobre 2016</p>	<p>Pagina 8 di 16</p>

INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA (DABIGATRAN)

1. Sovradosaggio in assenza di manifestazioni emorragiche:

- 1) In caso di sospetto di sovradosaggio, una valutazione “qualitativa” della concentrazione plasmatica di dabigatran (aPTT) può aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedi sotto). Un aPTT-R prelevato oltre 12 ore dall’ultima somministrazione che risulti superiore di >2 volte rispetto al valore normale indica un rischio emorragico aumentato e la necessità di un attento monitoraggio clinico. Un aPTT allungato, riscontrato entro le 12 ore dall’ultima somministrazione di dabigatran, in assenza di manifestazioni emorragiche, richiede un successivo controllo dell’aPTT a distanza di 6-12 ore.
- 2) Valutazione clinica e, nel caso di sovradosaggio sostanziale, controllo della funzione renale e osservazione longitudinale del paziente (con monitoraggio dei valori pressori).
- 3) I tempi di normalizzazione dell’emostasi variano a seconda della funzione renale del paziente:
 - a. funzione renale normale: 12-24 h
 - b. CrCl 50-80 ml/min: 24-36 h
 - c. CrCl 30-50 ml/min: 36-48 h
 - d. CrCl <30 ml/min: > 48 h
- 4) L’eccessiva attività anticoagulante può richiedere l’interruzione del trattamento con dabigatran.
- 5) Se l’assunzione di dabigatran è avvenuta entro le due ore precedenti l’accesso del paziente in PS, considerare l’assunzione orale di carbone attivo.

2. Sanguinamenti non pericolosi per la vita

- 1) Considerare l’indicazione per la quale il paziente è in trattamento con i nuovi farmaci antitrombotici (valutazione del rischio di complicanze trombo-emboliche dopo la sospensione del trattamento o in caso di sua neutralizzazione rapida).
- 2) La breve emivita (circa 12 ore) dei nuovi farmaci antitrombotici suggerisce un atteggiamento di attesa tutte le volte che questo è clinicamente ragionevole.
- 3) In caso di sanguinamento lieve-moderato:
 - a. Ritardare od omettere la dose successiva di dabigatran

	<p style="text-align: center;">AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</p>	<p style="text-align: center;">PRO_MIV-STROKE</p>	
<p>PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI</p>		<p>Rev. 01 Ottobre 2016</p>	<p>Pagina 9 di 16</p>

- b. Considerare l'assunzione orale di carbone attivo (in caso di assunzione dell'ultima dose di dabigatran < 2 ore prima)
- 4) Eseguire una valutazione "qualitativa" della concentrazione plasmatica di dabigatran (aPTT). Un aPTT-R prelevato oltre 12 ore dall'ultima somministrazione che risulti superiore di 2 volte rispetto al valore normale indica un rischio emorragico aumentato e la necessità di un attento monitoraggio clinico. Un aPTT allungato riscontrato entro le 12 ore dall'ultima somministrazione di dabigatran richiede un successivo controllo dell'aPTT a distanza di 6-12 ore. Per stimare correttamente i tempi di normalizzazione del PTT considerare il livello della funzione renale del paziente (vedi sotto).
 - 5) Stimare i tempi di normalizzazione dell'emostasi che variano a seconda della funzione renale del paziente:
 - funzione renale normale: 12-24 h
 - CrCl 50-80 ml/min: 24-36 h
 - CrCl 30-50 ml/min: 36-48 h
 - CrCl <30 ml/min: \geq 48 h
 - 6) In questi pazienti la neutralizzazione dell'effetto anticoagulante del dabigatran con CCP richiede una valutazione di tipo rischio-beneficio.
 - 7) Mantenere una adeguata diuresi
 - 8) Trattamento sintomatico della complicanza emorragica
 - Considerare misure di emostasi locale (chirurgica e non)
 - Supporto emodinamico con liquidi o emotrasfusioni (se necessarie)
 - Considerare acido tranexamico come terapia adiuvante

3. Emorragia cerebrale e sanguinamenti potenzialmente fatali e non controllabili:

- 1) Tutti i suggerimenti di cui al punto 2
- 2) Somministrare idarucizumab alla dose di 5 gr in infusione in 5-10 minuti oppure in bolo (vedi specifiche sotto riportate); considera la somministrazione di PCC alla posologia di 25-50 U/kg (possono essere somministrati una o due volte) nei casi in cui non è possibile la somministrazione di idarucizumab o in caso di mancato controllo della sanguinamento (anche in aggiunta a idarucizumab).
- 3) Solo in caso di non disponibilità di idarucizumab o dei PCC, potranno essere presi in considerazione PCC attivato (ad es. FEIBA) o il fattore VII a ricombinante (tenendo in

	AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	PRO_MIV-STROKE	
PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI		Rev. 01 Ottobre 2016	Pagina 10 di 16

considerazione un'attenta valutazione rischio beneficio, stante il rischio trombotico di tali prodotti)

- 4) Considerare la possibilità di emodialisi

4. Necessità di intervento chirurgico urgente o " non differibile" (in emergenza):

- 1) Tutti i suggerimenti di cui al punto 2
- 2) Procrastinare l'intervento di almeno 12 ore dall'ultima dose di dabigatran assunta, se possibile
- 3) Se intervento non differibile, considera la somministrazione di idarucizumab alla dose di 5 grammi in infusione in 5-10 minuti oppure in bolo (vedi specifiche sotto riportate); o, in alternativa, la somministrazione di PCC alla posologia di 25-50 U/kg (possono essere somministrati una o due volte) nei casi in cui non è possibile la somministrazione di idarucizumab.

5. Indicazioni per l'utilizzo di idarucizumab

Indicazioni per l'uso	<ul style="list-style-type: none"> -Sanguinamenti potenzialmente fatali: emorragia intracranica, ematoma extradurale sintomatico o in espansione, emorragia non controllabile. -Sanguinamento in spazi chiusi o in organi critici: spinale, oculare, pericardico, retroperitoneale, intramuscolare con sindrome compartimentale. -Sanguinamento maggiore persistente malgrado procedure emostatiche locali, o ad elevato rischio di recidiva -Necessità di intervento chirurgico non differibile o -Necessità di procedura non differibile ed ad elevato rischio di sanguinamento
Potenziali indicazioni per l'uso	<ul style="list-style-type: none"> -Necessità di intervento chirurgico o procedura invasiva urgente (entro 12 ore) in pazienti con insufficienza renale acuta
Indicazioni per il non-uso	<ul style="list-style-type: none"> -Chirurgia elettiva o differibile -Sanguinamenti gastro-intestinali che rispondono a misure di supporto -Sovradosaggio farmacologico (in assenza di sanguinamento)

modificato da ISTH subcommittee (Levy et al, JTH 2016: 14, 623-7)

	<p style="text-align: center;">AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</p>	<p style="text-align: center;">PRO_MIV-STROKE</p>	
<p>PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI</p>		<p>Rev. 01 Ottobre 2016</p>	<p>Pagina 11 di 16</p>

*** Indicazioni pratiche per la somministrazione di idarucizumab**

- Soluzione pronta per l'uso (il farmaco non deve essere ricostituito o diluito in soluzione fisiologica).
- Conservazione in frigorifero fra 2-8°C, protetto dalla luce
- Nella confezione sono racchiusi due flaconi da 50 ml contenenti ciascuno 2.5 gr di idarucizumab (ad una concentrazione di 50 mg/ml).
- Posologia raccomandata: 5 gr (2 fl da 2.5 gr/50 ml)
- La somministrazione deve avvenire per via endovenosa attraverso 2 infusioni consecutive di 5-10 minuti ciascuna oppure mediante bolo endovenoso (uso ospedaliero). Non raccomandata la somministrazione intramuscolare.
- Nessuna variazione del dosaggio in relazione ad età, sesso, funzione renale o epatica.
- Nei rari casi in cui la somministrazione di idarucizumab non determina il completo reversal della attività anticoagulante di dabigatran (rebound della attività anticoagulante documentata ai test specifici di coagulazione, ripresa di un sanguinamento clinicamente rilevante o necessità di una seconda procedura in regime di urgenza) una dose addizionale di idarucizumab di 5 gr può essere considerata.
- L'inattivatore può essere utilizzato anche in associazione con altre procedure standard di ripristino della coagulazione (es PCC), se ritenuto clinicamente opportuno dal medico referente.
- Il trattamento con idarucizumab non inficia eventuali altri trattamenti anticoagulanti giudicati necessari (esempio profilassi eparinica)
- In pazienti con normale funzione renale, il trattamento con l'inattivatore non inficia l'eventuale reintroduzione di dabigatran entro 24 ore dalla somministrazione, nel caso in cui sia clinicamente indicato (ossia se paziente emodinamicamente stabile dopo raggiungimento di una adeguata emostasi).

INIBITORI DIRETTI DEL FATTORE XA (RIVAROXABAN, APIXABAN, EDOXABAN)

1. Sovradosaggio in assenza di manifestazioni emorragiche:

- 1) In caso di sospetto di sovradosaggio, il PT può aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedi sotto)
- 2) Valutazione clinica e, nel caso di sovradosaggio, osservazione longitudinale del paziente (valutazione e monitoraggio clinici). L'eccessiva attività anticoagulante può richiedere l'interruzione del trattamento con inibitori del fattore Xa

	<p style="text-align: center;">AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA</p>	<p style="text-align: center;">PRO_MIV-STROKE</p>	
<p>PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI</p>		<p>Rev. 01 Ottobre 2016</p>	<p>Pagina 12 di 16</p>

2. Sanguinamenti non pericolosi per la vita:

- 1) Considerare l'indicazione per la quale il paziente è in trattamento con i nuovi farmaci antitrombotici (valutazione del rischio di complicanze tromboemboliche dopo sospensione del trattamento o in caso di sua neutralizzazione rapida)
- 2) La breve emivita (circa 12 ore) dei nuovi farmaci antitrombotici suggerisce un atteggiamento di attesa tutte le volte che questo è clinicamente ragionevole
- 3) Eseguire una valutazione "qualitativa" della concentrazione plasmatica di inibitore del fattore Xa (PT con reagente sensibile). Un PT prelevato dopo 12 ore dall'ultima somministrazione che risulti superiore di 2 volte rispetto al valore normale indica un rischio emorragico e la necessità di un attento monitoraggio clinico. In questi pazienti la neutralizzazione dell'effetto anticoagulante del farmaco anticoagulante con PCC richiede una valutazione di tipo rischio-beneficio
- 4) In caso di sanguinamento lieve-moderato, ritardare od omettere la dose successiva di inibitore del fattore Xa
- 5) Mantenere una adeguata diuresi
- 6) Trattamento sintomatico della complicanza emorragica
 - Considerare misure di emostasi locale (chirurgica e non)
 - Supporto emodinamico con liquidi o emotrasfusioni (se necessarie)
 - Considerare acido tranexamico come terapia adiuvante

3. Emorragia cerebrale e sanguinamenti potenzialmente fatali:

- 2) Tutti i suggerimenti di cui al punto 2
- 3) Somministrare PCC alla posologia di 50 U/kg (possono essere somministrati 1 o 2 volte)

4. Necessità di intervento chirurgico urgente o " non differibile" (in emergenza):

- 1) Tutti i suggerimenti di cui al punto 2
- 2) Procrastinare l'intervento di 6-12 ore, se possibile
- 3) Se intervento non differibile, somministrare PCC alla posologia di 50 U/kg (possono essere somministrati una o due volte)

NB: Le raccomandazioni riflettono l'attuale uso clinico e le conoscenze disponibili al momento. Saranno oggetto di revisione in caso di nuove evidenze



6. ALLEGATI

6.1 ALGORITMO IN CASO DI EMORRAGIA IN PAZIENTI IN TERAPIA CON NAO

Sanguinamenti minori o sovradosaggio senza sanguinamento

Inibitori del FIIa
Dabigatran

considera la sospensione
temporanea o la
prosecuzione della terapia

considera acido
tranexamico
(25 mg/kg per via orale o 10
mg/kg per via ev)

in caso di sovradosaggio:

-carbone attivo entro 2 h
dall'ultima assunzione)

- emodialisi

Inibitori del FXa
Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban

considera la sospensione
temporanea o la
prosecuzione della terapia

considera acido
tranexamico
(25 mg/kg per via orale o 10
mg/kg per via ev)

in caso di sovradosaggio:

-carbone attivo entro 2 h
dall'ultima assunzione)

Sanguinamenti maggiori e/o Sanguinamenti potenzialmente pericolosi per la vita

Inibitori del FIIa
Dabigatran

Considera quanto sopra

Sospendi dabigatran

Somministra acido tranexamico :
1gr, ev + eventuale infusione alla
velocità di 1mg/Kg/ora

Considera:
-Idarucizumab 5 gr *
-PCC (25-50 U/ kg)

Se inefficace o non disponibile:
considera FEIBA (50-200 IE/ kg o
rFVII (90 mcg/kg)

Inibitori del FXa
Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban

Considera quanto sopra

Sospendi il farmaco

Somministra acido tranexamico:
1gr ev + eventuale infusione alla
velocità di 1mg/Kg/ora

Considera
-PCC (25-50 U/ kg)

Se inefficace o non disponibile:
considera FEIBA (50-200 IE/ kg o
rFVII (90 mcg/kg)



6.2 ALGORITMO IN CASO DI NECESSITA' DI INTERVENTO CHIRURGICO IN PAZIENTI IN TERAPIA CON NAO

INTERVENTO o PROCEDURA CHIRURGICA "DIFFERIBILE"

Inibitori del FIIa
Dabigatran

Inibitori del FXa
Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban

considera la sospensione della terapia

prima di effettuare l'intervento chirurgico, attendere un periodo di tempo (>12-24 h), e variabile in funzione di:
farmaco assunto, funzione renale e rischio emorragico operatorio.

Dabigatran		Apixaban-edoxaban-rivaroxaban	
No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 or 24 h after last intake)			
Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50-80 mL/min	≥ 36 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30-50 mL/min*	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15-30 mL/min*	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min		No official indication for use	

There is no need for bridging with LMWH/UFH

TABELLA TRATTA DA LINEEGUIDA ERHA 2015

INTERVENTO o PROCEDURA CHIRURGICA "NON DIFFERIBILE"

Inibitori del FIIa
Dabigatran

Inibitori del FXa
Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban

Considera quanto sopra

Sospendi dabigatran

Somministra acido tranexamico :
1gr, ev + eventuale infusione alla
velocità di 1mg/Kg/ora

Considera:
-Idarucizumab 5 gr , ev

Se inefficace o non disponibile:

PCC (50 U/ kg), oppure
FEIBA (50-200 IE/ kg), oppure
rFVII (90 mcg/kg)

Considera quanto sopra

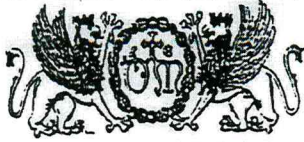
Sospendi il farmaco

Somministra acido tranexamico:
1gr ev + eventuale infusione
alla velocità di 1mg/Kg/ora

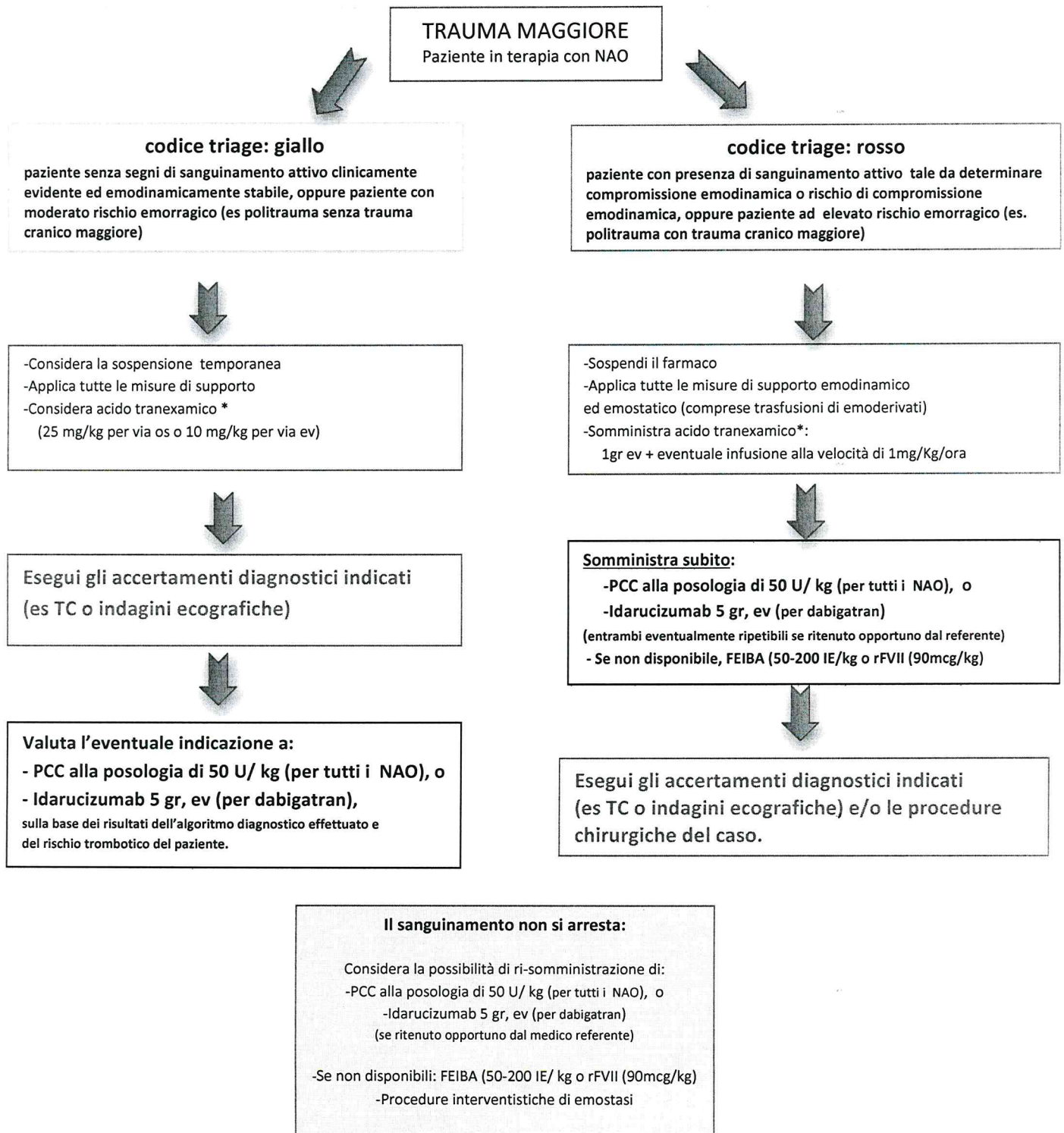
Considera:
-PCC (50 U/ kg)

Se inefficace o non disponibile:

FEIBA (50-200 IE/ kg), oppure
rFVII (90 mcg/kg)



6.3 ALGORITMO IN CASO DI TRAUMA MAGGIORE IN PAZIENTI IN TERAPIA CON NAO



* l'efficacia di tale farmaco non è stata dimostrata in studi specifici nel paziente anticoagulato ma si fa riferimento ai risultati dello studio CRASH-2.

	AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	PRO_MIV-STROKE	
		PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI	Rev. 01 Ottobre 2016

Nota: L'impiego del ROTEM della gestione del paziente con trauma maggiore è consigliabile, tuttavia nei pazienti con trauma maggiore in corso di terapia con NAO non è stato ancora validato.

6.4 GRUPPO DI LAVORO AZIENDALE

NOME E COGNOME	STRUTTURA DI APPARTENENZA
MELINA VERSO	(Referente del gruppo) Medicina Vascolare e d'Urgenza-Stroke Unit
GIANCARLO AGNELLI	Medicina Vascolare e d'Urgenza-Stroke Unit
GIUSEPPE AMBROSIO	Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare
AURO CARAFFA	Clinica Ortopedica e Traumatologica
ANNIBALE DONINI	Chirurgia Generale e d'Urgenza
MARIO CAPRUZZI	Pronto Soccorso
CARLA FERRI	Laboratorio Analisi
MAURO MARCHESI	Servizio Immunotrasfusionale
BARBARA ROVELLA	Pronto Soccorso
BRUNELLA POCHINI / ALESSANDRO D'ARPINO	Farmacia Ospedaliera
FRANCESCA ORFEI	Anestesia e Rianimazione 1 e Terapia del dolore

7. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Peter Sinnaeve P, Camm J, and Paulus Kirchhof. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. EUROPACE 2015.
- Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI, for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14: 623-7
- Mar PL, Familjev D, Ezekowitz MD, Lakkireddy D, Gopinathannair R. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. International Journal of Cardiology 202 (2016) 578-585
- Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA: How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. Blood 2014; 123(8): 1152-1158
- Schulman S, Kearon C on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Scientific and Standardization Committee Communication. J Thromb Haemost 2005; 3: 692-4

ALLEGATI:

Gestione della terapia anticoagulante con Nuovi Anticoagulanti Orali (NOA) in pazienti con frattura di femore.



Azienda Ospedaliera di Perugia

Direzione Generale e Sede Ammin.va: Via Martiri 28 Marzo, 35 – 06129 PERUGIA
Sede legale: Ospedale S. Maria della Misericordia – S. Andrea delle Fratte – 06156 PERUGIA
P. IVA 02101050546 – Tel. 075/5781 Fax 075/5783531 Sito Internet: www.ospedale.perugia.it

ALL. 1

Gestione della terapia anticoagulante con Nuovi Anticoagulanti Orali (NOA) in pazienti con frattura di femore

a cura di

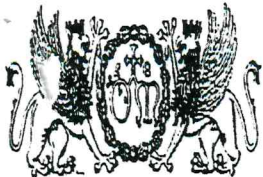
**Giancarlo Agnelli, Federica Macellari, Cecilia Becattini, Giuseppe Rinonapoli,
Auro Caraffa**

In tutti i casi:

- Esame clinico del paziente e raccolta accurata dell'anamnesi con particolare attenzione a farmaco in uso, data e orario di assunzione dell'ultima dose e sul dosaggio in atto
- Non utilizzare strumenti "point of care" per la valutazione dello stato coagulativo
- Al momento attuale non esiste un antidoto specifico per i nuovi anticoagulanti orali eccetto per dabigatran
- Test coagulativi "quantitativi" (es. "diluted thrombin time" ed "ecarin thrombin time") non sono al momento raccomandati stante il loro uso non validato in termini di "decision making" (anche in relazione alla assenza di un valore di cut-off che consenta una chirurgia in emergenza non differibile)
- Il test aPTT e PT forniscono informazioni "qualitative", che vanno sempre inquadrare nel contesto clinico
- Per la gestione di eventuali complicanze emorragiche maggiori concomitanti far riferimento alle linee guida aziendali in merito.

Gestione Pre-operatoria

- Sospensione del farmaco anticoagulante senza effettuare profilassi con eparina a basso PM
- Programmazione dell'intervento chirurgico dopo almeno 48 h dall'ultima assunzione del farmaco e comunque entro le 72 h dalla sospensione della terapia anticoagulante.
- In caso di funzione renale alterata in paziente in terapia con dabigatran è necessario differire ulteriormente l'intervento chirurgico in base ai valori di Clearance della Creatinina (vedi tabella I)



Stemmi dell'Ospedale di S. Maria della Misericordia di Perugia

Azienda Ospedaliera di Perugia

Tabella I – Sospensione della terapia anticoagulante nella chirurgia ad alto rischio emorragico (modificata da EHRA Practical Guidelines)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
CI ≥ 80 ml/min	≥ 48 h	≥ 48 h	≥ 48 h
CI 50-80 ml/min	≥ 72 h	≥ 48 h	≥ 48 h
CI 30-50 ml/min	≥ 96 h	≥ 48 h	≥ 48 h
CI 15-30 ml/min	Non indicata	≥ 48 h	≥ 48 h

- Qualora non sia possibile operare il paziente entro le 72 h dal ricovero iniziare profilassi con eparina a basso peso molecolare dopo almeno 48 ore dall'ultima assunzione di NAO (ultima somministrazione di eparina almeno 12 ore prima dell'intervento). Valutazione specialistica per adeguamento profilassi antitrombotica in caso di dilazione dell'intervento oltre le 96 ore.

Gestione post-operatoria

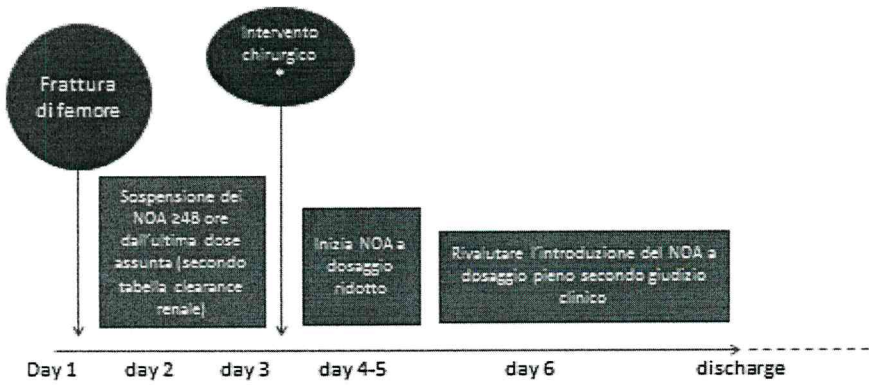
- Garantita l'emostasi, a 24 ± 6 ore dall'intervento chirurgico, riprendere la medesima terapia anticoagulante orale (NAO) che il paziente assume a domicilio, a dose ridotta.
- Proseguire la terapia a dosaggio ridotto per le prime 48 h.
- Rivalutare la ripresa della terapia anticoagulante a dose piena dopo 48 h dall'intervento chirurgico sulla base del rischio emorragico e trombotico.

Figura 1



Azienda Ospedaliera di Perugia

Gestione dei NOA nella frattura di femore



* L'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito tra le 48 e le 72 ore dal ricovero eccetto in caso di alterata funzione renale o severe comorbidità che controindichino l'intervento.