

Documento regionale di indirizzo

**Indicazioni sulla gestione delle emergenze
emorragiche in corso di trattamento con farmaci
anticoagulanti orali**

Aggiornamento settembre 2016

A cura del Gruppo di Lavoro multidisciplinare
della Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

<i>Barbagallo Maria</i>	<i>Anestesista, AO Parma</i>
<i>Bianchi Simona</i>	<i>Direttore di Presidio, AUSL Romagna</i>
<i>Centenaro Giovanni</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Piacenza</i>
<i>Colombo Antonia</i>	<i>Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati</i>
<i>Coniglio Carlo</i>	<i>Medico d'urgenza, AUSL Bologna</i>
<i>Cosmi Benilde</i>	<i>Esperto della coagulazione, AOU Bologna</i>
<i>Croci Ezio</i>	<i>Laboratorista, AUSL Piacenza</i>
<i>Cuppini Patrizia</i>	<i>Medico d'urgenza, AUSL Romagna</i>
<i>Di Pasquale Giuseppe</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>
<i>Ermini Giuliano</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Bologna</i>
<i>Formoso Giulio</i>	<i>Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Galvani Marcello</i>	<i>Cardiologo AUSL Romagna</i>
<i>Imberti Davide</i>	<i>Internista AUSL Piacenza</i>
<i>Lazzari Antonella</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Romagna</i>
<i>Legnani Cristina</i>	<i>Laboratorista, AOU Bologna</i>
<i>Magnacavallo Andrea</i>	<i>Medico d'urgenza, AUSL Piacenza</i>
<i>Manfredini Roberto</i>	<i>Internista AOU Ferrara</i>
<i>Manotti Cesare</i>	<i>Dirigente medico AOU Parma</i>
<i>Manotti Paolo</i>	<i>Cure primarie AUSL Reggio Emilia</i>
<i>Marata Anna Maria</i>	<i>Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Marietta Marco</i>	<i>Esperto della coagulazione AOU Modena</i>
<i>Montella Maria Teresa</i>	<i>Servizio Ospedali, RER</i>
<i>Navazio Alessandro</i>	<i>Cardiologo AUSL Reggio Emilia</i>
<i>Negri Giovanna</i>	<i>Farmacista, AUSL Parma</i>
<i>Ongari Maurizio</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>
<i>Orselli Leo</i>	<i>Cardiologo specialista ambulatoriale AUSL Bologna</i>
<i>Pazzaglia Maria</i>	<i>Medico d'urgenza, AUSL Romagna</i>
<i>Piovaccari Giancarlo</i>	<i>Cardiologo AUSL Romagna</i>
<i>Poletti Giovanni</i>	<i>Laboratorista Area Vasta Romagna</i>
<i>Procaccianti Gaetano</i>	<i>Neurologo, AUSL Bologna</i>
<i>Silvestri Annarita</i>	<i>Medico di medicina trasfusionale, AUSL Bologna</i>
<i>Tirafferri Eros</i>	<i>Esperto della coagulazione AUSL Romagna</i>
<i>Trapanese Maria</i>	<i>Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Urbinati Stefano</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>

© Regione Emilia-Romagna 2016

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Cura della Persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare. Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, luglio 2016*

OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

Tutte le terapie anticoagulanti, benché efficaci nel ridurre il rischio embolico, sono gravate da un rischio non trascurabile di emorragie maggiori, e in particolare di emorragie intracraniche.

Scopo di questo documento è di fornire ai clinici uno strumento per la gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamenti anticoagulanti sia con i farmaci anti-vitamina k (AVK) sia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO).

Per gli AVK il rischio di emorragia maggiore può variare, a seconda del profilo di rischio del paziente, da circa l'1% a oltre il 10%/anno [Palareti G 1996; Pisters R 2010], mentre per le emorragie intracraniche si può stimare fra lo 0.3% e lo 0.6%/anno [Huhtakangas J 2011].

Per i NAO, negli studi registrativi l'incidenza di emorragie maggiori è compresa fra il 2% e il 3.6% pazienti/anno, e quella di emorragie intracraniche fra lo 0.23% e lo 0.5% pazienti/anno [Connolly SJ 2009; Patel MR 2011; Granger CB 2011].

Nella Regione Emilia Romagna non sono attualmente disponibili dati complessivi sulla frequenza di eventi avversi nei pazienti trattati con AVK.

La Commissione Regionale del farmaco della Regione Emilia-Romagna (CRF) ha incaricato il Gruppo di lavoro multidisciplinare, che ha prodotto il Documento di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare (Doc PTR n.182 - luglio 2013), di elaborare un ulteriore documento sulla gestione pratica delle emergenze emorragiche in corso di tali terapie. Per l'occasione il Gruppo è stato allargato ad alcuni rappresentanti delle medicine d'urgenza, degli anestesisti rianimatori, dei medici di medicina trasfusione e di laboratorio.

Il Gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso .

INDICE

Quesito 1. Quali sono le emergenze emorragiche in corso di terapia con farmaci anticoagulanti orali che richiedono un trattamento specifico e come classificarle?	4
Quesito 2. Quali sono le misure generali di trattamento da adottare in caso di emorragia maggiore non a rischio di vita o di perdita di un organo/funzione in corso di terapia con farmaci anticoagulanti orali?	6
Quesito 3. Quali sono gli esami di laboratorio che devono essere disponibili in urgenza per la gestione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)?	8
Quesito 4. Quali sono i trattamenti specifici da adottare in caso di emorragia maggiore a rischio di vita o di perdita di organo/funzione in corso di trattamento con i farmaci anti-vitamina k (AVK)?	10
Quesito 5. Quali sono i trattamenti specifici da adottare in caso di emorragia maggiore a rischio di vita o di perdita di organo/funzione in corso di trattamento con i NAO?	11
Bibliografia	14

Quesito 1

Quali sono le emergenze emorragiche in corso di terapia con farmaci anti-coagulanti orali che richiedono un trattamento specifico e come classificarle?

DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro, in accordo con le indicazioni del British Committee for Standards in Haematology e della Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA), concorda di classificare le emorragie in corso di trattamenti anticoagulanti con AVK e NAO in:

- emorragie minori, che non richiedono provvedimenti terapeutici particolari
- emorragie maggiori non a rischio di vita o di perdita di un organo/funzione, che richiedono provvedimenti terapeutici generali fra cui la sospensione temporanea del farmaco
- emorragie maggiori a rischio di vita o di perdita di un organo/funzione, che richiedono oltre ai trattamenti terapeutici generali anche provvedimenti specifici.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Una classificazione precisa e uniforme degli eventi emorragici è una preconditione indispensabile per poter attuare i provvedimenti terapeutici più appropriati. Il Subcommittee on control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis [Schulman S 2005] ha definito "maggiori" le emorragie che presentano una delle seguenti caratteristiche:

- siano ad esito fatale;
- siano sintomatiche e si verifichino in un distretto corporeo o in un organo critico, come le emorragie intracraniche, intraspinali, retroperitoneali, intraoculari, intrarticolari, pericardiche, muscolari con sindrome compartimentale;
- causino una diminuzione nei livelli di emoglobina > 2g/dL o richiedano trasfusione di più di 2 Unità di Emazie Concentrate.

Questa classificazione è stata utilizzata nei trial registrativi dei Nuovi Anticoagulanti Orali, i cui protocolli raccomandavano misure terapeuti-

che specifiche solo per le emorragie maggiori a rischio di vita, in analogia con le Linee Guida sulla terapia anticoagulante orale del British Committee for Standards in Haematology [Keeling D 2011]. Queste LG distinguono le emorragie in corso di terapia anticoagulante in:

- maggiori, che comportano un rischio di vita per il paziente,
- non-maggiori,

e raccomandano misure di trattamento diversificate per i due scenari.

Il Gruppo di Lavoro (GdL), nell'intento di semplificare l'approccio dei medici non-specialisti alla gestione delle complicanze emorragiche in corso di trattamenti anticoagulanti, ha deciso di adottare quest'ultima classificazione, assimilando, per quanto riguarda il trattamento, le emorragie a rischio di vita alle emorragie che comportano il rischio di perdita di organo (ad es. ematoma intraepatico o ematoma muscolare con sindrome compartimentale) o di una funzione (ad es. emovitreo con perdita del visus).

Gli eventi emorragici possono quindi essere classificati in:

- **emorragie minori** (*ad esempio epistassi, emorragie congiuntivali, ecchimosi, ematochezia, ematuria che non comportino anemizzazione*). Queste condizioni di

norma non richiedono provvedimenti terapeutici particolari.

- **emorragie maggiori non a rischio di vita o di perdita di un organo/funzione.** Queste condizioni di norma richiedono solo provvedimenti terapeutici generali, fra cui la sospensione temporanea del farmaco (*vedi quesito 2 pag. 6*).
- **emorragie maggiori a rischio di vita o di perdita di un organo/funzione.** Queste condizioni richiedono, oltre ai trattamenti terapeutici generali, anche provvedimenti specifici fra i quali (quando possibile) la neutralizzazione immediata dell'attività anticoagulante del farmaco (*vedi quesiti 3 e 4 pag 8-10*).

Tali provvedimenti specifici devono essere applicati anche ai pazienti da sottoporre a procedure chirurgiche urgenti in presenza di una attività anticoagulante considerata rilevante dal punto di vista clinico.

Quesito 2

Quali sono le misure generali di trattamento da adottare in caso di emorragia maggiore non a rischio di vita o di perdita di un organo/funzione in corso di terapia con farmaci anticoagulanti orali?

RACCOMANDAZIONE

In caso di emorragia maggiore **non a rischio di vita** o di perdita di un organo/funzione in corso di terapia con farmaci anticoagulanti orali il Gruppo di Lavoro raccomanda di adottare le seguenti misure generali di trattamento:

IN CORSO DI TERAPIA CON QUALUNQUE ANTICOAGULANTE:

- ⇒ sospendere il trattamento anticoagulante in corso
- ⇒ effettuare in urgenza i test specifici di laboratorio indicati per il farmaco anticoagulante assunto
- ⇒ garantire la terapia di supporto
- ⇒ eseguire, quando possibile, le manovre invasive per l'emostasi meccanica (trattamento endoscopico per effettuare emostasi meccanica in caso di emorragie del tubo gastroenterico e/o delle vie urinarie inferiori, procedure di radiologia interventista con embolizzazione di vasi arteriosi in caso di emorragia maggiore in sedi retroperitoneali e/o di ematomi muscolari).

IN CORSO DI TERAPIA CON AVK:

- ⇒ somministrare Vitamina K, 10 mg per via endovenosa.

IN CORSO DI TERAPIA CON NAO:

- ⇒ identificare il farmaco, il dosaggio assunto e l'orario dell'ultima assunzione.
- ⇒ calcolare la funzionalità renale (VFG)*:
 - in caso di VFG > 50 ml/min il tempo di dimezzamento plasmatico dei NAO consente in genere una completa ripresa della funzione emostatica entro 24 ore dall'ultima assunzione. In questo caso la sola terapia di supporto può essere sufficiente.
 - in caso di VFG < 50 ml/min il tempo di dimezzamento plasmatico dei NAO può essere prolungato in maniera clinicamente rilevante, anche se con differenze fra i vari farmaci. In questo caso può essere necessario ricorrere alle misure indicate al quesito 4.
- ⇒ gastrolusi se assunzione < 2 ore

* La formula suggerita per il calcolo del VFG è quella di Cockcroft e Gault

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Le raccomandazioni formulate dal GdL non si basano su evidenze di letteratura, ma fanno parte del comune bagaglio di buona pratica clinica nella gestione degli eventi emorragici gravi.

Per quanto riguarda la somministrazione di vi-

tamina K, la via endovenosa determina una correzione più rapida dell'INR di quella orale e deve essere preferita nel paziente in terapia con AVK ed emorragia in atto [Keeling D 2011]. Una significativa riduzione nei valori di INR si osserva fra 6 e 8 ore dopo la somministrazione endovenosa di vitamina K [Watson HG 2001]. Una nota informativa di AIFA del giugno 2014 limita la somministrazione di vitamina K alla sola via ora-

le ed endovena; la via intramuscolare infatti può essere causa di ematomi nei pazienti in terapia anticoagulante e creare difficoltà in fase di ripristino del trattamento anticoagulante in quanto può determinare una prolungata dismissione del farmaco. Sono state riportate reazioni anafilattoidi dopo la somministrazione rapida di vitamina K endovena, ma si riferiscono a preparazioni antecedenti a quelle attuali.

Nei pazienti con emorragia minore si può valutare la somministrazione di dosi minori (1-3 mg) di vitamina K, sempre per via endovenosa; le stesse dosi sono utilizzabili, per via orale, nei pazienti con INR>8 (anche >5 in presenza di fattori di rischio individuali per sanguinamento) che non presentano manifestazioni emorragiche [Keeling D 2011].

Quesito 3

Quali sono gli esami di laboratorio che devono essere disponibili in urgenza per la gestione dei NAO?

RACCOMANDAZIONE

In situazioni cliniche di urgenza/emergenza nei pazienti in trattamento certo o presunto con un NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) il GdL raccomanda l'esecuzione di specifici test per conoscere la presenza dell'effetto anticoagulante e misurarne l'entità.

Le principali condizioni di urgenza/emergenza in cui è raccomandabile l'esecuzione di tali test sono:

- emorragia in atto
- eventi trombotici acuti
- valutazione degli effetti dei trattamenti somministrati per la neutralizzazione dell'attività anticoagulante dei farmaci
- valutazione preliminare ad interventi chirurgici in urgenza/emergenza
- valutazione preliminare a manovre invasive (diagnostiche o terapeutiche) in urgenza/emergenza

In queste situazioni il GdL raccomanda di utilizzare test specifici per la misurazione dell'effetto anticoagulante dei NAO:

- per i pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - ⇒ Tempo di Trombina diluito o dosaggio cromogenico dell'attività anti-IIa
- per i pazienti in trattamento con **rivaroxaban, apixaban ed edoxaban**
 - ⇒ Dosaggio cromogenico dell'attività anti Xa

Il GdL raccomanda che tali test siano eseguibili in urgenza.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La misurazione dell'effetto anticoagulante dei NAO (in ordine di commercializzazione: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) è raccomandabile nelle condizioni in cui è necessario conoscere la presenza dell'effetto anticoagulante per guidare l'attività medica in situazioni di emergenza [Baglin T 2012], e in particolare in caso di:

- eventi avversi emorragici;
- valutazione degli effetti di trattamenti somministrati per la neutralizzazione dell'attività anticoagulante dei farmaci;
- complicanze trombotiche;
- valutazione preliminare a interventi chirurgici in urgenza/emergenza;

- valutazione preliminare a manovre invasive (diagnostiche o terapeutiche) in urgenza/emergenza.

Tale misurazione non è di norma raccomandabile in situazioni di non emergenza, tranne in casi selezionati con particolari caratteristiche cliniche (ad es. pesi estremi e ridotta funzionalità renale). Va inoltre ricordato che i dati sulla correlazione fra complicanze emorragiche o trombotiche e livelli plasmatici dei farmaci sono al momento scarsi, e non tali da indurre a modificare la condotta terapeutica sulla base del solo dato di laboratorio.

I test coagulativi di routine (PT e aPTT) non sono ritenuti idonei a questo scopo in quanto il loro risultato è fortemente influenzato dalla sensibilità dei reagenti utilizzati, quindi è rea-

gente-dipendente. Inoltre, anche là dove venissero utilizzati reagenti sensibili, sono test poco specifici, e pertanto il risultato può dipendere da molte altre condizioni, oltre che dalla presenza del farmaco.

Test per la misurazione dell'effetto anticoagulante dei NAO

1. NAO ad azione antitrombinica (dabigatran). I test consigliati sono il tempo di trombina diluito o il dosaggio cromogenico dell'attività anti-IIa [Douxflis J 2012].
2. NAO ad azione anti Fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Il test consigliato è il dosaggio cromogenico dell'attività anti Xa [Barrett YC 2010].

Tutti questi test devono essere calibrati utilizzando calibratori liofilici commerciali e i risultati devono essere espressi come concentrazione del farmaco, in ng/ml.

Questi test sono raccomandati in quanto specifici (poca o nessuna interferenza), sensibili (<10-30 ng/ml), con risultati non reagente-dipendenti e con curva dose-risposta lineare. Inoltre, sono semplici, facilmente automatizzabili su tutti i principali coagulometri, precisi e rapidi, e quindi implementabili in laboratori anche non specialistici ed eseguibili in situazioni di emergenza.

Le singole Aziende Sanitarie dovranno provvedere

alla definizione delle strutture di laboratorio presso le quali tali esami dovranno essere disponibili in base ai locali assetti organizzativi nella gestione dell'emergenza-urgenza.

Si raccomanda di eseguire un controllo di qualità in ogni seduta lavorativa utilizzando almeno un plasma di controllo liofilo commerciale o un plasma a concentrazione nota preparato localmente.

Gli intervalli di concentrazioni plasmatiche nei pazienti in trattamento con NAO riportati al momento attuale in letteratura sono elencati in *tabella 1*. Il GdL sottolinea che tali intervalli di concentrazioni plasmatiche non devono essere considerati come range terapeutici, ma solo come valori medi osservati nei pazienti valutati nei trial o in volontari sani.

Il laboratorio insieme al campione biologico deve ricevere le seguenti informazioni indispensabili (se disponibili):

- tipo di farmaco anticoagulante;
- dose abituale;
- orario dell'ultima assunzione.

Nel caso in cui, oltre al dosaggio del farmaco anticoagulante vengano richiesti anche altri test coagulativi, il laboratorio deve tenere conto e segnalare le possibili interferenze indotte dal farmaco sui risultati dei test suddetti.

Tabella 1. Intervalli di concentrazioni plasmatiche nei pazienti in trattamento con NAO

Farmaco	Punto di valle (prima della assunzione successiva)	Punto di picco (2-3 ore dall'ultima assunzione)
Dabigatran (150 mg/2 volte die)	40-215 ng/ml*	74-383 ng/ml*
Dabigatran (110 mg/2 volte die)	28-155 ng/ml*	52-275 ng/ml*
Rivaroxaban (20 mg/die)	12-137 ng/ml [#]	184 - 343 ng/ml [#]
Rivaroxaban (15 mg/die)	18-136 ng/ml [#]	178-313 ng/ml [#]
Apixaban (5 mg/2 volte die)	40-60 ng/ml [§]	115 - 141 ng/ml [§]
Apixaban (2,5 mg/2 volte die)	17-25 ng/ml [§]	39-85 ng/ml [§]
Edoxaban (60 mg/die)	19.4-62.0 ng/ml [^]	-
Edoxaban (30 mg/die)	10.1-32.3 ng/ml [^]	-

*[Reilly PA 2014] #[Mueck W 2014] §[Frost C 2013] ^ [Ruff C 2015]

Quesito 4

Quali sono i trattamenti specifici da adottare in caso di emorragia maggiore a rischio di vita o di perdita di organo/funzione in corso di trattamento con AVK?

RACCOMANDAZIONE

In caso di emorragia maggiore a rischio di vita o di perdita di organo/funzione in corso di trattamento con AVK il GdL raccomanda, in aggiunta alle misure generali indicate al quesito 2, di adottare i seguenti provvedimenti specifici:

- somministrare vitamina K: 10 mg per via endovenosa, da ripetere se INR ancora elevato
- somministrare concentrati del complesso protrombinico (CCP), in infusione endovenosa della durata di 15-20 minuti secondo le seguenti modalità:

Se l'INR non è disponibile in tempi compatibili con la situazione clinica del paziente:

⇒ CCP: 20 UI/Kg

Se INR è disponibile la dose di CCP dovrà essere definita in base ai valori di INR:

⇒ INR 1.5 - 2.0 CCP: 20 UI/Kg

⇒ INR 2.1 - 3.9 CCP: 30 UI/Kg

⇒ INR 4.0 - 5.9 CCP: 40 UI/Kg

⇒ INR >6 CCP: 50 UI/Kg

Queste misure sono da attuare per INR>1.5

Nota. L'uso del plasma fresco congelato non è consigliato, e va riservato ai soli casi in cui i CCP non siano disponibili.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La possibilità e l'opportunità di neutralizzare rapidamente l'attività degli anticoagulanti Anti Vitamina K (AVK) mediante somministrazione di concentrati del complesso protrombinico (CCP), che contengono i fattori della coagulazione depleti dal trattamento anticoagulante, è nota da tempo, e ben codificata dalle principali Linee Guida [Keeling D 2011]. Dati recenti hanno mostrato che la mancata correzione dell'INR si associa a una maggiore mortalità a 30 giorni nei pazienti con emorragia intracranica associata all'uso di AVK [Menzin J 2012]. L'uso dei CCP viene raccomandato rispetto al plasma fresco congelato in quanto quest'ultimo è meno rapido e meno efficace nel ripristinare i parametri emostatici e comporta l'infusione di elevati volumi di fluidi, con possibile rischio di sovraccarico circolatorio per il paziente.

La contemporanea somministrazione di vitamina K è raccomandata per la breve emivita dei CCP, il che fa sì che, una volta terminato il loro effetto, il paziente possa non aver ancora sintetizzato una quantità di fattori vitamina-k dipendenti tale da consentire il ripristino di una emostasi adeguata.

Il trattamento con CCP insieme a vitamina K endovena 10 mg, viene anche raccomandato per neutralizzare l'attività degli AVK in caso di chirurgia urgente che non possa essere differita di 6-12 ore.

Se l'intervento chirurgico può essere rinviato di 6-12 ore l'INR può essere adeguatamente corretto solo con l'infusione di vitamina K endovena.

Quesito 5

Quali sono i trattamenti specifici da adottare in caso di emorragia maggiore a rischio di vita o di perdita di organo/funzione in corso di trattamento con i NAO?

RACCOMANDAZIONE

In caso di emorragia maggiore a rischio di vita o di perdita di organo/funzione in corso di trattamento con NAO il GdL, pur in assenza di evidenze solide, concorda di adottare i seguenti provvedimenti specifici (in aggiunta alle misure generali di trattamento indicate nella Raccomandazione 2):

Per i pazienti in trattamento con Dabigatran:

Somministrare due boli di 2.5 g di idarucizumab (Praxbind®), come infusione per via endovenosa della durata di 5-10 minuti ciascuna o tramite iniezione in bolo, a distanza di non più di 15 min l'uno dall'altro.

Per i pazienti in trattamento con Anticoagulanti Orali Inibitori diretti del fattore X:

- somministrare concentrati del complesso protrombinico alle dosi di 25 UI/kg eventualmente ripetibili 1-2 volte dopo attenta valutazione del rischio trombotico;
- somministrare acido tranexamico alle dosi di 15 mg/kg 3 volte al dì per via endovenosa oppure 25 mg/kg 3 volte al dì per os fino al controllo dell'emorragia;
- in caso di emorragia non responsiva ai precedenti trattamenti considerare la possibilità di una somministrazione di concentrati del complesso protrombinico attivati (FEIBA®) alle dosi indicative di 50 UI/kg fino a un massimo di 200 UI/kg al giorno;

Queste misure sono da attuare in caso di emorragia maggiore a rischio di vita e/o di perdita di organo/funzione in presenza di valori anomali dei test di laboratorio specifici (Tempo di Trombina diluito o Tempo di Trombina diluito o dosaggio cromogenico dell'attività anti-IIa).

Qualora, a fronte di un dato anamnestico affidabile di utilizzo di un NAO, il dato di laboratorio non sia disponibile in tempi compatibili con la situazione clinica del paziente tali provvedimenti vanno adottati immediatamente.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

L'emivita biologica dei NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) è inferiore rispetto al warfarin (oscillando dalle 8 alle 15 ore), ma non così breve da poter escludere di trovarsi nella condizione di dover ripristinare una normale emostasi in condizioni di emergenza. Peraltro non è accertato se il comportamento biologico e clinico di una emorragia maggiore NAO-correlata sia sovrapponibile a quello di una emorragia warfarin-correlata e ciò rappresenta una incognita rilevante, in quanto l'emorragia rimane il principale e più grave evento avverso anche in corso di trattamento con i NAO.

Le principali informazioni sulla gestione degli

interventi chirurgici in urgenza e degli eventi emorragici derivano dalle analisi post-hoc dello studio RE-LY, e riportano per quanto riguarda gli interventi chirurgici in urgenza un rischio di emorragia maggiore del 17% circa nei pazienti trattati con Dabigatran vs 21% in quelli in trattamento con warfarin [Healey JS 2012]. Va però sottolineato che in questi casi non era previsto un immediato trattamento antagonizzante del warfarin, e ci si limitava alla sola sospensione del farmaco. Tale comportamento non costituisce il trattamento standard indicato dalle raccomandazioni internazionali per i pazienti in AVK, e ha certamente condizionato sfavorevolmente i risultati del gruppo in AVK.

Per quanto riguarda gli eventi emorragici, un'analisi dei pazienti inclusi nello studio RE-LY che avevano avuto emorragie maggiori non mostrava differenze significative dell'outcome a 30

giorni nel gruppo dabigatran vs il gruppo warfarin, con un trend verso una minore mortalità nel gruppo dabigatran [Majeed A 2013]. Anche in questo caso il dato appare fortemente condizionato dal fatto che il gruppo AVK non aveva ricevuto il trattamento standard (da raccomandazioni internazionali): in presenza di emorragia maggiore in questi pazienti i concentrati protrombinici per il reversal immediato dell'attività anticoagulante sono stati usati solo nell'1% dei casi, il plasma fresco nel 30% e la vitamina K nel 27% dei casi.

Dopo l'introduzione in commercio dei NAO sono state sviluppate diverse molecole in grado di antagonizzarne l'attività anticoagulante.

La prima di esse ad essere registrata in Europa è in Italia è l'idarucizumab (Praxbind®, Boehringer Ingelheim International GmbH), un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato (Fab) che si lega a dabigatran con affinità circa 300 volte maggiore rispetto all'affinità di legame di dabigatran per la trombina. Il complesso idarucizumab-dabigatran è caratterizzato da una associazione rapida e da una dissociazione estremamente lenta che lo rendono un complesso molto stabile. Idarucizumab si lega in maniera potente e specifica a dabigatran e ai suoi metaboliti e ne neutralizza l'effetto anticoagulante, ma non ha alcun effetto su altri farmaci anticoagulanti.

L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab in pazienti adulti presentano sanguinamento correlato a dabigatran, potenzialmente fatale o non controllato (Gruppo A) o per i quali si rendono necessari interventi chirurgici di emergenza o procedure d'urgenza (Gruppo B) sono in corso di valutazione in uno studio prospettico, in aperto, non randomizzato, non controllato (REVERSE AD - Pollack CV 2015). L'endpoint primario di questo studio è la percentuale massima di inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran nelle 4 ore successive alla somministrazione di idarucizumab, sulla base della determinazione del tempo di trombina su plasma diluito (dTT) o del tempo di ecarina (ECT) effettuata dal laboratorio centrale, mentre il ripristino di un'emostasi adeguata, secondo una valutazione soggettiva del curante, costituisce l'end point secondario.

Un'analisi ad interim di RE-VERSE AD ha costitu-

to la base per la registrazione del farmaco presso gli enti regolatori [Pollack CV, 2015]. Questa analisi comprende i dati relativi a 123 pazienti. Per 90 di questi sono disponibili dati di laboratorio; si tratta di: 51 pazienti con sanguinamento grave (Gruppo A) e 39 che necessitavano di una procedura d'urgenza (Gruppo B). La maggior parte dei pazienti (> 89%), in entrambi i Gruppi A e B, ha raggiunto l'end-point primario di laboratorio. L'end-point clinico del ripristino dell'emostasi è stato raggiunto nel 91% dei pazienti valutabili che presentavano sanguinamento grave e l'emostasi normale è stata osservata nel 92% dei pazienti per i quali si era resa necessaria una procedura d'urgenza. In 13 pazienti del gruppo A (5 con emorragia intracranica, 4 con emorragia gastrointestinale, 2 con ematomi, 1 con emopericardio, 1 con ematoma retroperitoneale), non è stato possibile stabilire il tempo necessario per ottenere la fine del sanguinamento. Negli altri pazienti, è stato riportato un tempo mediano di 11.4 ore per far cessare il sanguinamento. 18 pazienti sono deceduti (9 in ogni gruppo); 10 decessi sono stati dovuti a cause vascolari, fra cui 5 emorragie fatali. 5 pazienti hanno avuto eventi trombotici, dei quali uno precoce (entro 72 ore dalla somministrazione di idarucizumab) e 4 tardivi (oltre le 72 ore). Nessuno di questi pazienti riceveva trattamenti anticoagulanti al momento dell'evento trombotico.

I dati dello studio REVERSE-AD, benché certamente interessanti, tanto da aver indotto le Autorità regolatorie ad autorizzare l'immissione in commercio di idarucizumab con procedura rapida, devono comunque indurre a cautela clinica, in particolare per quanto riguarda il gruppo A (emorragia grave) che presenta una mortalità legata all'evento emorragico del 6%. Tale dato, benché appaia inferiore a quello riportata in una recente meta-analisi degli studi che hanno valutato l'uso dei concentrati del complesso protrombinico per antagonizzare l'effetto degli AVK [Chai-Adisaksopha C 2016], si riferisce ad una popolazione esigua ed eterogenea, trattata in centri selezionati che partecipavano ad un trial clinico e che quindi potrebbe non essere trasferibile ad altri contesti assistenziali.

E' quindi necessario che l'uso dell'idarucizumab

si inserisca in un percorso globale di gestione del paziente in terapia anticoagulante, che va dalla prevenzione mediante accurata selezione dei soggetti candidati a tale terapia, al follow-up degli stessi fino alla definizione di specifici protocolli aziendali per la gestione delle emergenze emorragiche.

Il GdL raccomanda di somministrare idarucizumab in caso di emorragia maggiore a rischio di vita e/o di perdita di organo/funzione, quando possibile dopo aver evidenziato concentrazioni di farmaco al di sopra del limite inferiore di sensibilità dei test di laboratorio specifici (tempo di trombina diluito o del dosaggio cromogenico dell'attività anti-IIa). Qualora, a fronte di un dato anamnestico affidabile di utilizzo di dabigatran, il dato di laboratorio non sia disponibile in tempi compatibili con la situazione clinica del paziente, tali provvedimenti vanno adottati immediatamente.

Nel caso il paziente in trattamento con dabigatran debba sottoporsi ad un intervento chirurgico: sulla base dei dati ad oggi disponibili dallo studio REVERSE AD il GdL raccomanda di somministrare idarucizumab al fine di ripristinare l'emostasi in caso di intervento chirurgico da eseguire in emergenza.

Se l'intervento chirurgico è dilazionabile si potrà attendere il tempo di ripristino dell'emostasi conseguente alla sospensione del dabigatran. Non esistono ad oggi dati affidabili per definire un livello minimo di concentrazione del farmaco per procedere all'intervento.

La disponibilità dell'antidoto ha notevolmente ridotto le indicazioni per la dialisi in emergenza del Dabigatran, che si può considerare in casi selezionati nei quali nonostante il trattamento con idarucizumab persista il sanguinamento con livelli plasmatici elevati di dabigatran, e vi sia una compromissione della funzionalità renale

Non vi sono evidenze solide sulla possibilità di antagonizzare efficacemente l'attività anticoagulante degli anticoagulanti orali inibitori diretti del fattore X in caso di emergenza emorragica, e le indicazioni rilevabili in letteratura non vanno oltre al consenso di esperti [Steiner T 2013; Desai J 2013; Siegal DM 2014].

In particolare, i dati disponibili sui concentrati

del complesso protrombinico (CCP), anche nella loro forma attivata (FEIBA®), non derivano da studi clinici, ma da studi in vitro e in vivo su parametri di laboratorio in esseri umani o in modelli animali di sanguinamento [Dickneite G 2014; Zhou W 2011; Eerenberg ES 2011].

Sono stati riportati alcuni casi di pazienti con emorragie maggiori in corso di NAO trattati con CCP o FEIBA® [Lillo-Le Louët 2012; Diaz MQ 2013; Schulman S 2013], ma l'eterogeneità delle patologie di base, dei trattamenti e degli outcome rende impossibile ricavare indicazioni attendibili sull'efficacia di tali provvedimenti, che pure sono raccomandati dalle attuali Linee Guida [Makris M 2012].

Pur consapevole di tali limiti metodologici, il GdL ritiene di poter suggerire l'utilizzo dei CCP per il trattamento delle emorragie maggiori a rischio di vita in corso di trattamento con anticoagulanti orali inibitori diretti del fattore X, sulla base dei dati fisiopatologici che sembrano suggerire una loro possibile efficacia nel contrastare l'effetto anticoagulante di tali farmaci, e sulla base delle indicazioni delle più recenti LG. Il GdL non ritiene vi siano evidenze sufficienti per dare indicazioni sul tipo di CCP da preferire (a 3 o 4 componenti).

Il GdL suggerisce di utilizzare i concentrati del complesso protrombinico attivati (aPCC, FEIBA®) solo in caso di emorragia a rischio di vita persistente nonostante tutte le misure di trattamento suggerite, compreso l'uso dei CCP non attivati.

Il dosaggio suggerito per i CCP e per l'aPCC è desunto dai dati ottenuti in studi su parametri di laboratorio su volontari sani [Eerenberg ES 2011] e da alcune esperienze cliniche riportate in letteratura [Schulman S 2013].

Considerato il basso legame di dabigatran con le proteine plasmatiche (solo il 35% si lega all'albumina) l'emodialisi rimuove il 60% del dabigatran in 4 ore, mentre è priva di efficacia nei pazienti in trattamento con rivaroxaban e apixaban per il loro elevato legame con l'albumina.

La procedura è certamente complessa, comporta un rischio emorragico non trascurabile per la necessità di posizionare un catetere venoso centrale ad alto flusso (femorale eco-guidato)

ma è tecnicamente possibile, centralizzando il paziente in strutture in cui è possibile un trattamento emodialitico in urgenza. Alcuni casi segnalati in letteratura hanno dimostrato l'efficacia di questo provvedimento per la rimozione del dabigatran [Singh T 2013].

Il GdL non raccomanda l'uso del plasma fresco congelato [PFC] per antagonizzare l'effetto dei NAO sia perché non vi sono evidenze della sua efficacia in questo contesto specifico, sia perché manca il razionale fisiopatologico al suo utilizzo, in quanto il PFC contiene piccole quantità di trombina e fattore X, direttamente inibite dai NAO [Baglin T 2013]. Per contro, sono ben noti i rischi legati all'infusione di plasma, come il sovraccarico di volume, il rischio di distress respiratorio, le reazioni allergiche, il rischio di trasmissione di malattie infettive (nel plasma non virus – inattivato), che sconsigliano tale trattamento in questo ambito.

Il GdL non raccomanda l'uso del Fattore VII ricombinante (rFVIIa) per antagonizzare l'effetto dei NAO perché non è registrato per tale indicazione, perché negli studi su modelli animali non si è dimostrato efficace nel ridurre l'espansione dell'ematoma cerebrale dopo pretrattamento con dabigatran [Godier A 2012] e per l'alta incidenza di trombosi arteriose negli studi che ne hanno valutato l'uso nei pazienti non-emofilici [Simpson E 2012].

Il GdL suggerisce **l'uso dell'acido tranexamico in corso di emorragia maggiore** nei pazienti in trattamento con NAO sulla base delle evidenze di efficacia di questo farmaco nel ridurre la mortalità nei pazienti con emorragia da trauma [CRASH-2 trial collaborators 2010] e nel ridurre le perdite ematiche correlate ad interventi chirurgici [Ker K 2013].

Mancano evidenze di efficacia e sicurezza sull'uso dell'acido tranexamico in pazienti con emor-

ragia maggiore in trattamento con NAO, ma il suo uso in questo contesto appare ragionevole, in quanto diversi organi presentano una rilevante attività fibrinolitica e la riduzione della fibrinolisi può avere un rilevante effetto positivo, specie nelle emorragie del tratto gastroenterico, delle vie aeree superiori, del cavo orale e dell'utero.

L'uso dell'acido tranexamico viene in genere sconsigliato in corso di ematuria, per il rischio di idronefrosi da ostruzione ureterale da coaguli ematici, e in corso di emorragia intracranica alla luce di alcuni dati su un possibile aumento di eventi ischemici [Baharoglu MI 2013].

Bibliografia

- [Baglin T 2012] Baglin T et al. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2012; 159: 427–9
- [Baglin T 2013] Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol* 2013; 163, 160–7
- [Baharoglu MI 2013]. Baharoglu MI et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD001245
- [Barrett YC 2010] Barrett YC et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1263–71
- [Chai-Adisaksopha C 2016] Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. □ A systematic review and meta-analysis. *Thomb Haemost Epub ahead of print: August 4, 2016*
- [Connolly SJ 2009] Connolly SJ et al. on the behalf of the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
- [CRASH-2 trial collaborators 2010] CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23–32
- [Desai J 2013] Desai J et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013;110:205-12
- [Diaz MQ 2013] Diaz MQ et al. Use of prothrombin complex concentrates for urgent reversal of dabigatran in the Emergency Department. *Haematologica* 2013;98:e143-4
- [Dickneite G 2014] Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost* 2014;111:189-98
- [Douxflis J 2012] Douxflis J et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-97
- [Eerenberg ES 2011] Eerenberg ES et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrat. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation* 2011;124:1573-79.
- [Frost C 2013] Frost C et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:776–86
- [Godier A 2012] Godier A et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94-102
- [Granger CB 2011] Granger CB et al. on the behalf of ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
- [Healey JS 2012] Healey JS et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8
- [Huhtakangas J 2011] Huhtakangas J et al. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke* 2011;42:2431-5
- [Keeling D 2011] Keeling D et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-24
- [Ker K 2013] Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg* 2013;100:1271–9
- [Lillo-Le Louët A 2012] Lillo-Le Louët A et al. Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: implications for emergency surgery and resuscitation. *Thromb Haemost* 2012;108:583–5
- [Majeed A, 2013] Majeed A et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-32
- [Makris M] Makris M et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2012;16: 35–46
- [Menzin J, 2012]. Menzin J et al. Failure to correct International Normalized Ratio and mortality among patients with warfarin-related major bleeding: an analysis of electronic health records. *J Thromb Haemost* 2012;10: 596–605
- [Mueck W 2014] Mueck W et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:1–16

- [Palareti G 1996] Palareti G et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423–28
- [Patel MR 2011] Patel MR et al. on the behalf of the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91
- [Pisters R 2010] Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100
- [Pollack CV 2015], et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20
- [Reilly PA 2014] Reilly PA et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321–8
- [Ruff CT 2015] Ruff CT et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385:2288
- [Schulman S, 2005] Schulman S, Kearon C; 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. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4
- [Schulman S 2013] Schulman S et al. Activated prothrombin complex concentrate for dabigatran-associated bleeding. *Br J Haematol* 2013;164:296–310
- [Siegal DM 2014] Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014;123:1152-8
- [Simpson E 2012] Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD005011
- [Singh T 2013] Singh T et al. Extracorporeal therapy for dabigatran removal in the treatment of acute bleeding: a single center experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1533-9
- [Steiner T 2013] Steiner T et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013;102:399-412
- [Watson HG 2001] Watson HG et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol* 2001;115:145–9
- [Zhou W, 2011] Zhou W et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594–9

