



## Informazioni dal Servizio Farmaceutico Territoriale

Anno XV, N°4

Agosto 2015

Periodico di informazione per Medici & Farmacisti

A cura dei componenti dei  
TEAM MULTIDISCIPLINARI NAO  
AZIENDA ULSS 16, AZIENDA  
OSPEDALIERA E IOV

### Gestione delle complicanze emorragiche, traumi e manovre invasive o chirurgiche: INDICAZIONI OPERATIVE PER IL PAZIENTE IN TERAPIA CON NAO

#### Sommario:

Presupposti fisiopatologici	1
Gestione della chirurgia elettiva	1
Gestione delle complica- nze emorragiche	2
Gestione della chirurgia di urgenza	3
Scheda raccolta dati com- plicanze emorragiche	4
Bibliografia	4

Il presente documento riprende quanto pubblicato dalla Regione Veneto con Decreto 146/2014 in merito alla gestione delle complicanze emorragiche, traumi e manovre invasive o chirurgiche nei pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali (NAO).

Il documento, inoltre, va ad integrare la monografia dei NAO già predisposta dal team multidisciplinare ULSS 16, Azienda Ospedaliera e IOV e accessibile dal sito internet [www.ulss16.padova.it](http://www.ulss16.padova.it) (percorso: Servizi Sovradistrettuali ⇒ Assistenza Farmaceutica Territoriale ⇒ Nuovi Anticoagulanti Orali).

#### 1 Presupposti fisiopatologici

L'emivita dei NAO varia da 9 a 12 ore, ma può essere significativamente più lunga nei pazienti con alterata funzione renale (es. il doppio se  $CrCl < 30$  ml/min).

Sono disponibili test calibrati per la misura plasmatica dei NAO (ECT o dTT per dabigatran, antiXa per gli xabani). I test coagulativi di routine (PT o PTT) non sono sensibili a misurare concentrazioni di farmaco inferiori a 30 ng/mL ed inoltre non sono specifici, potendo risultare alterati a causa di comorbidità del paziente (es. epatopatia). Il PT, PTT e TT dovrebbero pertanto essere considerati complementari ai test calibrati nella gestione clinica del paziente, potendo solo identificare al più gli eccessi di anticoagulante [1]. L'uso del PT nei pazienti in terapia con apixaban è fortemente sconsigliato, essendo questo test insensibile alla presenza di dosi non trascurabili di farmaco.

⇒ Non esistono, al momento, antidoti specifici per i NAO e non esiste una esperienza clinica sicura su come antagonizzare in vivo l'effetto di questi farmaci.

#### 2 Gestione della chirurgia elettiva

Assumendo che le dosi di farmaco siano ragionevolmente ridotte dopo due tempi di dimezzamento, la chirurgia elettiva può richiedere un minimo di 24 ore di sospensione dei NAO, con l'opzione per tempi ancora maggiori in caso di procedure a rischio emorragico e/o ridotta funzione renale.

La *Tabella 1* riporta i tempi di sospensione necessari (in giorni) come rilevati dalla registrazione EMA, in funzione della funzione renale e del rischio emorragico operatorio.

A fini pratici, nella chirurgia elettiva, è raccomandabile in tutti i pazienti che assumono

NAO una sospensione di almeno 2 giorni del farmaco, da estendere ad almeno 4 giorni se presente riduzione della funzione renale.

**Tabella 1. Giorni di sospensione richiesti per la chirurgia elettiva**

Funzione renale (CrCL ml/min)	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Alto rischio emorragico	Basso rischio emorragico	Alto rischio emorragico	Basso rischio emorragico	Alto rischio emorragico	Basso rischio emorragico
≥ 80	2	1	2	1	2	1
50 – 80	2-3	1-2				
30 -50	4	2-3				
<30	6	4	4	2-3	ND	ND

### 3 Gestione delle complicanze emorragiche

La gestione delle complicanze emorragiche in corso di NAO risulta complessa alla luce delle difficoltà di misura delle concentrazioni ematiche del farmaco e dell'assenza di antidoti specifici. Dovranno essere pertanto adottate delle misure che bilancino le condizioni generali del paziente con la severità della complicanza emorragica in atto [2] (Figura 1).

#### Sanguinamento lieve.

Si tratta di un sanguinamento che non richiede una valutazione in ambiente protetto e non causa rischio per la vita del paziente (es. emorragia congiuntivale, rettorragia in paziente con emorroidi, gengivorragia da spazzolamento, epistassi che si auto risolve con la compressione dell'ala nasale).

È necessario considerare che in questi pazienti la sospensione prolungata del farmaco può esporre a rischio di complicanze tromboemboliche. In questi casi, si consiglia pertanto solo il ritardo di 12 ore della somministrazione (o il salto della dose delle 12 ore seguenti per i farmaci somministrati b.i.d.).

#### Sanguinamento maggiore (rischio di vita e/o compromissione emodinamica).

Verificata la presenza significativa di farmaco in circolo, oltre alle misure sopra dette dovrà essere considerato secondo l'ordine riportato [3,4]:

- uso di concentrati di complesso protrombinico a 3 o a 4 fattori (50 U/kg peso corporeo), preferibilmente Umancomplex da Piano Sangue;
- uso di complesso protrombinico attivato (FEIBA®) 40 U/kg peso corporeo;
- emodialisi in caso di elevati livelli di dabigatran associati a insufficienza renale (es. >200 ng/ml e ClCr<50 ml/min) [5];
- uso di fattore VII attivato (FVIIa) ricombinante 90-100 µg/kg peso corporeo da riservare alle emorragie potenzialmente mortali che non hanno risposto alle precedenti terapie.

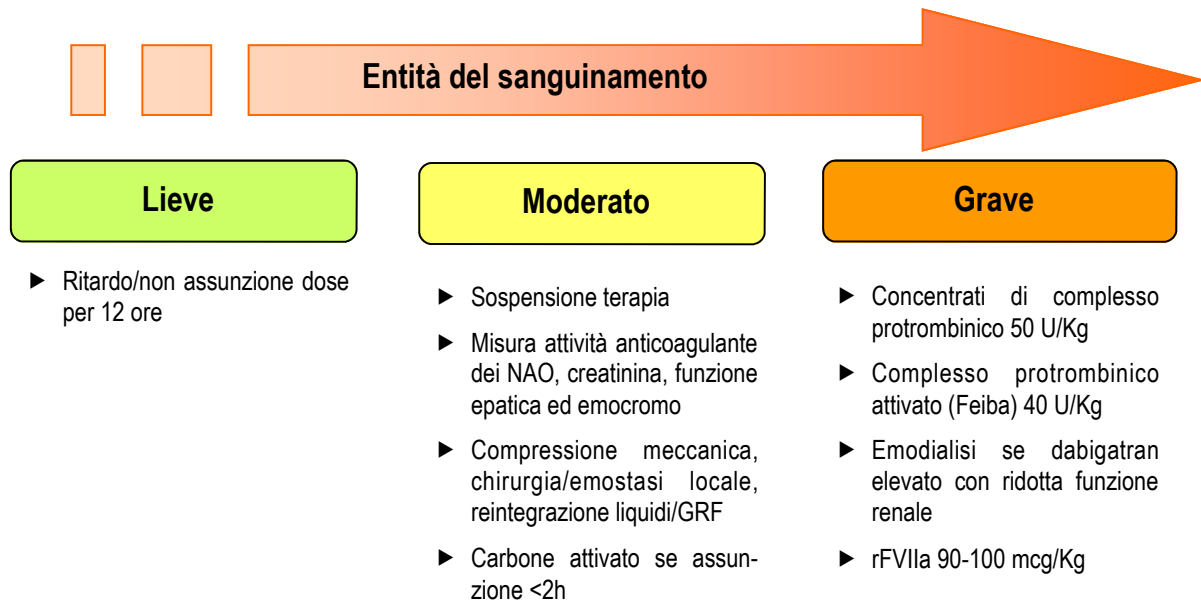
⇒ Si precisa che gli utilizzi di cui ai punti a), b) e d) si configurano come *off-label* e, pertanto, andranno effettuati nel rispetto della normativa in vigore in materia (DGR n. 685 del 13.05.2014).

#### Sanguinamento moderato.

Si tratta di un sanguinamento che non può essere controllato da semplici manovre a domicilio o ambulatoriali, e che richiede pertanto un intervento medico. In questi casi, oltre alla sospensione della terapia con NAO, si dovranno attuare le seguenti misure:

- accertarsi sull'ora di assunzione dell'ultima compressa;
- inviare il paziente in un Reparto di Medicina di urgenza;
- valutare i livelli di attività anticoagulante dei NAO con test specifici, creatinina, funzione epatica ed emocromo;
- attuare misure di contenimento aspecifiche (compressione meccanica, chirurgia/emostasi locale, reintegrazione dei liquidi ed eventuale trasfusione di emazie);
- assunzione orale di carbone attivato (se assunzione di NAO avvenuta entro le 2 ore precedenti).

Figura 1. Test di laboratorio e misure di emergenza attualmente disponibili [6]



#### 4 Gestione della chirurgia di urgenza

La gestione della chirurgia di urgenza/emergenza presenta difficoltà simili alla gestione delle complicanze emorragiche. In caso di chirurgia di urgenza/emergenza (non differibile, *Figura 2*) si dovrà:

- accertarsi sull'ora di assunzione dell'ultima compressa; assunzione orale di carbone se il NAO è stato assunto meno di 2 ore prima (se compatibile con l'anestesia);
- valutare i livelli di attività anticoagulante dei NAO (creatinina, funzione epatica ed emocromo).

Verificata la presenza significativa di farmaco in circolo, si consideri:

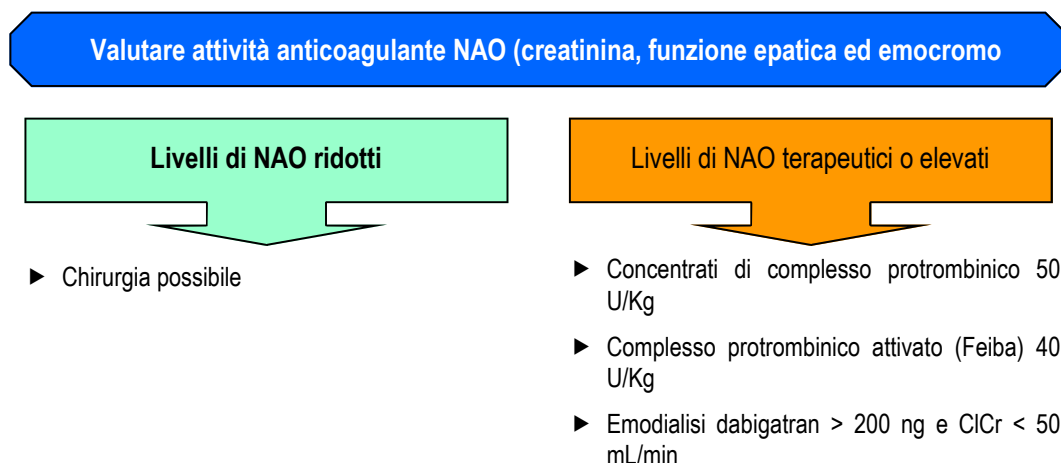
- a) uso di concentrati di complesso protrombinico a 3 o a 4 fattori (50 U/kg peso corporeo), preferibilmente Umanacomplex da Piano Sangue;

- b) uso di complesso protrombinico attivato (Feiba 40 U/kg peso corporeo);
- c) emodialisi se elevati livelli di dabigatran associati a insufficienza renale (es. >200 ng/ml e ClCr <50 ml/min) [7].

Vanno quindi monitorati i livelli di NAO dopo la chirurgia, considerando la risomministrazione di concentrati o di complesso protrombinico attivato (Feiba) in caso di sanguinamento eccessivo a giudizio del chirurgo, valutando anche in base ai risultati dei test di laboratorio il rapporto tra rischio emorragico e rischio tromboembolico. L'uso di FVIIa ricombinante va riservato alle emorragie potenzialmente mortali.

⇒ Si precisa che gli utilizzi di cui ai punti a), b) e d) si configurano come *off-label* e, pertanto, andranno effettuati nel rispetto della normativa in vigore in materia (DGR n. 685 del 13.05.2014).

Figura 2. Chirurgia non differibile



Al fine di monitorare le complicanze emorragiche in corso di NAO può risultare importante attivare una sorveglianza mirata. Per consentire una raccolta standardizzata a livello regionale, si suggerisce l'adozione della scheda allegata ("Scheda di raccolta dati sulle complicanze emorragiche in corso di NAO").

Per i medici specialisti si raccomanda che, in accordo con le Società Scientifiche della Medicina d'Urgenza (SIMEU Veneto) e dell'Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI Veneto) tali dati vengano raccolti in via informatica attraverso il Registro START ([www.start-register.org](http://www.start-register.org)).

## Bibliografia

1. Baglin T et al. *Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:756-760.
2. Heidbuchel H et al. *European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace. 2013;15(5):625-651.
3. van Ryn J et al. *Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity*. Thromb Haemost. 2010;103(6):1116-1127.
4. Huisman MV et al. *Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice*. Thromb Haemost. 2012;107(5):838-847.
5. Pernod G et al. *Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013*. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106(6-7):382-393.
6. Alikhan R et al. *The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran*. Emerg Med J. 2013.

REGIONE DEL VENETO

DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE POLITICHE DEL FARMACO

Direttore. dr.ssa A.M. Giron



Azienda Ospedaliera - Azienda U.L.S.S. n. 16 - Padova

S.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale – via Berchet 10 Padova  
☎ 049/821.5116 – 049/821.5101 – 📠 049/821.5105

Prot ULSS 16 n. 64958  
Tit. X /Class. 6 /Fasc. \_\_\_\_ /Anno \_\_\_\_

Padova, 10 AGO. 2015

Ai Direttori delle UU.OO. dell'Ospedale S. Antonio  
Ai Direttori delle UU.OO. dell'Osp. di Piove di Sacco  
Ai Direttori delle UU.OO. dell'AOP  
Al Responsabile del Servizio di Cardiologia dello IOV  
Dott. Alberto Banzato  
Al Direttore del Complesso SS ai Colli  
Ai Direttori delle Case di Cura dell'ULSS 16  
Ai Sig. MMG dell'ULSS 16 di Padova  
Ai Direttori del Distretto n° 1, 2 e 3  
Al Responsabile della S.S. Continuità Assistenziale  
e p.c. Al Direttore Sanitario dell'ULSS 16  
Dott. Domenico Scibetta  
Al Direttore Sanitario dell'AOP  
Dott. Danele Donato  
Al Direttore Sanitario dello IOV  
Dr.ssa Simona Bellometti  
Alla Direzione Medica dell'Osp. S. Antonio  
Alla Direzione Medica Ospedale Piove di Sacco  
Al Direttore della S.C. Farmacia Ospedaliera  
Dr.ssa Mariangela Michieli  
Al Direttore dell'UOC Farmacia AOP  
Dr.ssa Elisabetta Di Lenardo  
Al Direttore dell'UOC Farmacia  
Dott. Angelo Palozzo  
LORO SEDI

Oggetto: invio documento "Gestione delle complicanze emorragiche da NAO"

La presente copia è la riproduzione integrale e fedele del documento originale, firmato digitalmente e conservato secondo la normativa vigente presso Inforcert Spa e, a richiesta, disponibile ai fini dell'esibizione.

Con la presente si invia alle SS.LL. il documento *“Gestione delle complicanze emorragiche, traumi e manovre invasive o chirurgiche: indicazioni operative per la terapia con nuovi anticoagulanti orali (NAO)”* che riprende le indicazioni fornite dalla Regione Veneto con Decreto n. 146/2014.

I NAO, rispetto agli anticoagulanti dicumarolici (AVK), pur presentando il vantaggio di non richiedere il monitoraggio dell’INR, presentano tuttavia una maggiore difficoltà nella misurazione dell’effetto biologico e, soprattutto, mancano ad oggi di un antidoto specifico. Tutto questo può rendere particolarmente difficoltosa la gestione del paziente con emergenze emorragiche o che necessiti di interventi di chirurgia d’urgenza.

Il documento in oggetto, che va ad integrare quanto già inviato nel mese di dicembre 2014 in tema di NAO, si propone di chiarire alcuni aspetti in merito alla gestione delle situazioni sopra riportate, definendo le azioni più opportune da intraprendere per un corretto bilanciamento del rischio emorragico e trombotico individuale del paziente.

Si precisa infine che il documento è accessibile anche dal sito internet [www.ulss16.padova.it](http://www.ulss16.padova.it), seguendo il percorso: Servizi Sovradistrettuali ⇒ Assistenza Farmaceutica Territoriale ⇒ Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO).

In considerazione della ricaduta clinico-assistenziale dell’argomento, si chiede ai Direttori delle UU.OO. in indirizzo di dare massima diffusione del materiale al personale medico operante nella propria struttura.

Nel ringraziare per la collaborazione, si porgono distinti saluti.

IL DIRETTORE DEL  
DIP.TO INTERAZIENDALE  
POLITICHE DEL FARMACO  
  
COORDINATORE DEL  
GRUPPO SOVRAZIENDALE NAO  
  
*Dr.ssa A.M. Grion*