

Gestione delle complicanze delle terapie antitrombotiche

SIMON BRAHAM

**Fondazione IRCCS Ca'Granda
U.O.C. Di Ematologia Non Tumorale E Coagulopatie
Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi**

Milano, 09 maggio 2015

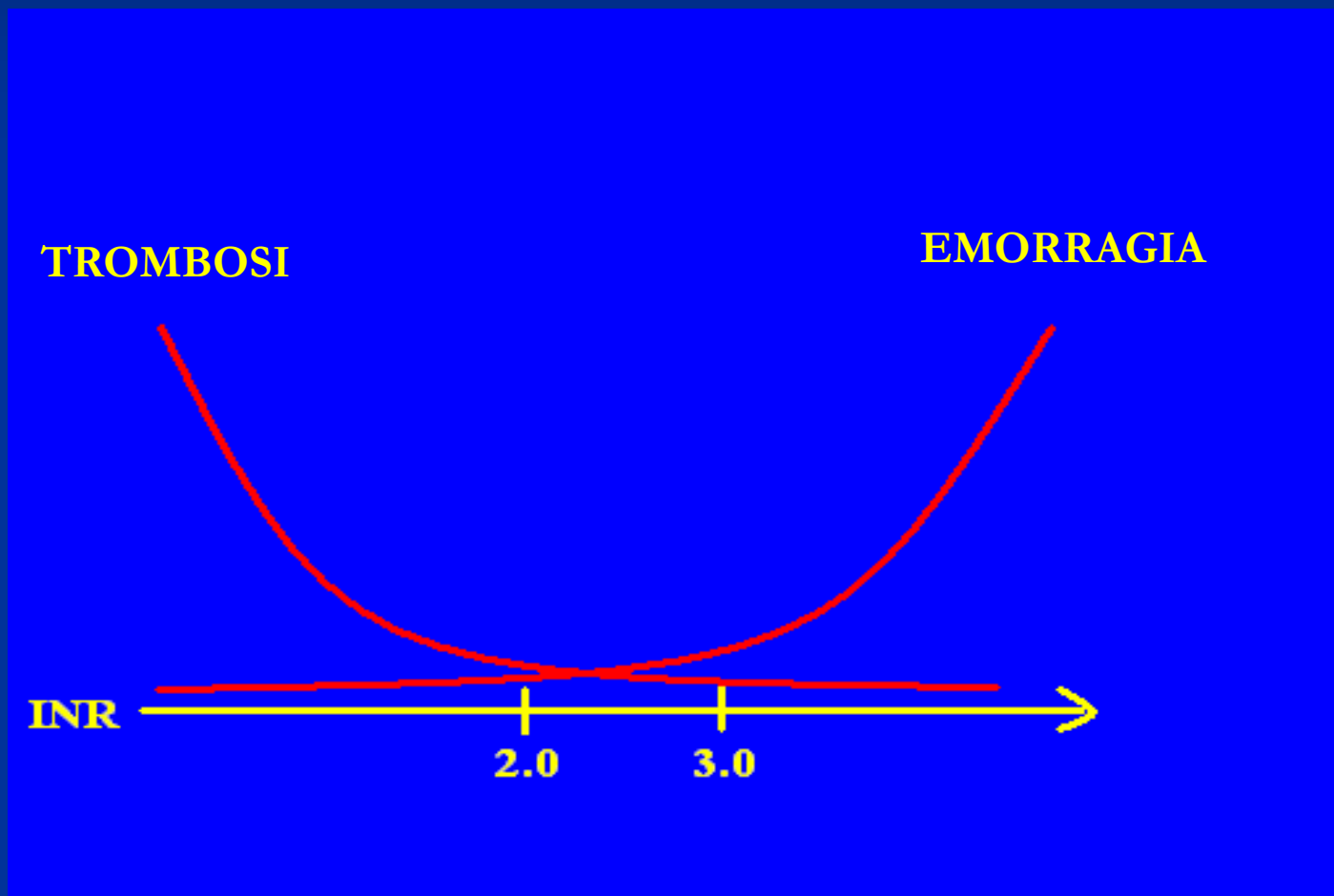
Caratteristiche dei farmaci anticoagulanti orali

	Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	Warfarin (s+r)
Target	Xa	Xa	Xa	II	VII, IX, X,II, PC, PS
Biodisponibilità	62%	80/ 100%	50%	6,5%	100%
Cmax	1-2ore	1-4 ore	1-4 ore	0,5-2 ore	30 min
Emivita	9-11 ore	5-13 ore	8-15 ore	12-17 ore	40 ore
Eliminazione renale	50%	33%	27%	85%	92%

Dove agisce il warfarin?

Proteina	Emivita (ore)
F VII	8
F IX	24
F X	39
F II	72
P C	14
P S	42

Quali sono le complicanze?



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)

Paul A. Reilly, PhD,* Thorsten Lehr, PhD,†† Sebastian Haertter, PhD,†
Stuart J. Connolly, MD,§ Salim Yusuf, MD, DPHIL,§ John W. Eikelboom, MB BS,§
Michael D. Ezekowitz, MD, PhD,|| Gerhard Nehmiz, PhD,† Susan Wang, PhD,*
Lars Wallentin, MD, PhD,¶ on behalf of the RE-LY Investigators

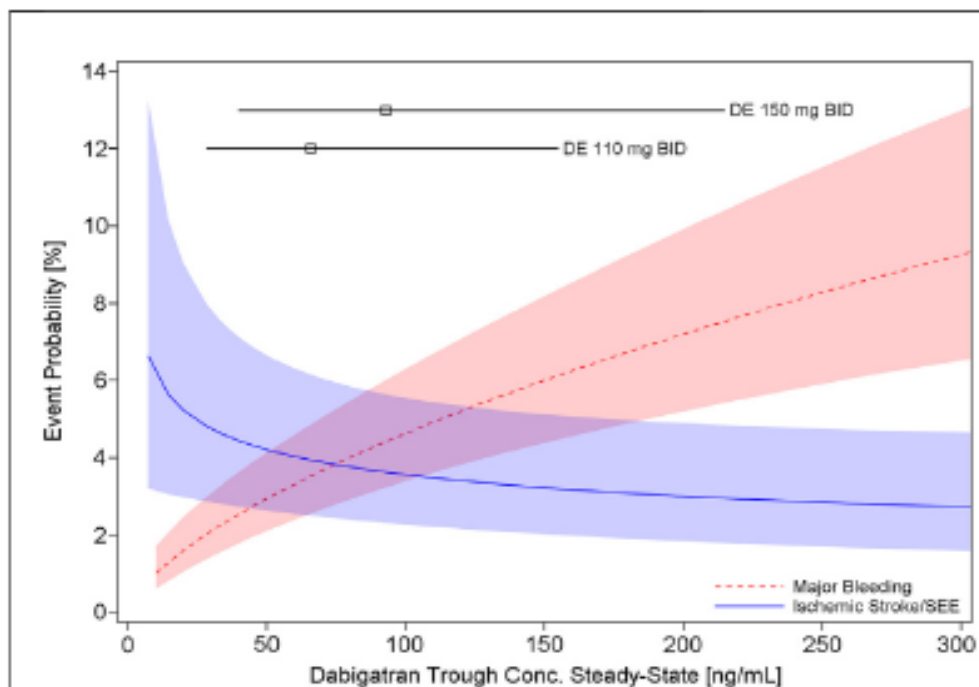


Figure 2

Probability of Major Bleeding Event and Ischemic Stroke/SEE Versus Trough Plasma Concentration of Dabigatran

Prima regola in un complicanza:

**CERCARE DI NON PASSARE DA UNA
COMPLICANZA EMORRAGICA AD UNA
TROMBOTICA E VICEVERSA!!!**

Possibili cause

- Troppo farmaco o troppo poco
- Farmaci interferenti
- Patologie acute
- Traumi
- Scarsa compliance
- Errori di assunzione

Educazione del paziente

- Effetto del farmaco anticoagulante
- Significato dell'INR
- Assunzione corretta del farmaco
- Interazioni con dieta e farmaci
- Istruzioni in caso di emorragia, gravidanza, manovre invasive, interventi chirurgici

Incidenza dei sanguinamenti con AVK

Emorragia Fatale	0.1-1.0%
Emorragia maggiore: Intracranico, G-I, retroperitoneale, intraoculare, ematuria	0.5-6.5%
Emorragia minore: Epistassi, ematuria, gengivorragia, em. congiuntivale	6.2-21.8%

Siti emorragici in corso di TAO

Naso-faringe	35%
Tessuti molli	21%
Gastrointestinale	15%
Urinario	15%
Intracranico	4%

Classificazione delle emorragie 1

Maggiori:

- Fatale: decesso causato da sanguinamento
- Disfunzione o dislocazione di apparato: intracranico, oculare (riduzione o perdita visus), retroperitoneale
- Che necessitano intervento chirurgico
- Calo di emoglobina di 2g/dl o necessità di trasfusione

Classificazione delle emorragie 2

Minori:

Tutte quelle non menzionate tra le maggiori: es.:

- Epistassi a risoluzione spontanea
- Emorragia congiuntivale
- Ecchimosi
- Gengivorragia

Farmaci a disposizione

- Concentrati del Complesso Protrombinico (CCP)
- FVIIa
- Plasma Fresco Congelato
- Antifibrinolitici
- Vitamina K
- “a breve”.....antidoti per DOAC

Concentrati Complesso Protrombinico

- Esistono a 3 o 4 fattori
- Si usa in caso di emorragie maggiori o necessità di intervento chirurgico urgente.
- Correggono l'effetto degli AVK in meno di un'ora
- Efficacia da chiarire sui DOAC
- Rare complicanze trombotiche

FVIIa

- Non approvato, si usa abbinato a CCP a 3 fattori
- Da solo e meno efficace dei CCP
- Off label se unica risorsa in casi estremi
- Nessun effetto su dabigatran

Plasma Fresco Congelato

- Indicato per l'emorragie maggiori in AVK
- Effetto lento rispetto a PCC (4 ore circa)
- Rischio di edema polmonare acuto
- Poco FIX
- Nessuna evidenza su DOAC

Antifibrinolitici

- Utilizzo topico, per os, e.v.
- Rischio trombotico trascurabile
- Efficace nella gestione delle piccole emorragie (gengive, epistassi, meno-metrorragie...)

Vitamina K

- E' un farmaco, non abusare.
- Possibili reazioni allergiche
- Solo per AVK
- Lunga emivita!

Antidoti per DOAC:

(non ancora disponibili)

- Dabigatran > aDabi-FAB
- antiXa > andexanet alfa
- “universale” > PER977

Sospetta emorragia occulta o anemizzazione, quando sospettarla?

- Pallore
- Dispnea
- Tachicardia
- Astenia ingravescente
- Sintomi neurologici insorti improvvisamente

Emorragia

Minore:
Obiettivo

=

riportare al target

Maggiore:
Obiettivo

=

rapida
normalizzazione

Emorragia maggiore in AVK

1. Valutazione clinica
2. INR , esami di routine
3. Sospendere anticoagulazione (ovvio ma....)
4. Infusione di CCP a 4 fattori se disponibile
5. Vitamina K 1 fl in 100ml di fis.
6. Ripetere INR e valutazione clinica

Dabigatran: emorragia maggiore

1. Valutazione clinica
2. Esami di laboratorio (Pt, aPTT, emocromo, creat.)
3. Se assunzione del farmaco recente: carbone
4. PT, aPTT, se disponibile dTT (Hemoclot), creatinina
5. Gestione del sito emorragico (se raggiungibile) e della volemia.
6. [dab]>200ng/dl o PT, aPTT (ratio >1.4) reversal con: 25-50UI/kg di PCC o 35-50UI/kg Feiba
7. Dialisi: rimuove oltre il 60% del dabigatran
8. Antifibrinolitici (i.e. ac.tranexamico): poca esperienza

Dabigatran: chirurgia urgente

1. Valutazione clinica
2. PT, aPTT, se disponibile dTT, creatinina
3. Se PT e aPTT <1.2 (ratio) o [dabigatran] $<30\text{ng/dl}$: operare
4. $30\text{ng/dl} < [\text{dab}] < 200\text{ng/dl}$ o PT e aPTT <1.4 attendere 12h*
5. $[\text{dab}] > 200\text{ng/dl}$ o PT, aPTT > 1.4 (ratio) reversal con: 25-50UI/kg di PCC o 35-50UI/kg Feiba
6. Dialisi > sicuramente efficace ma meglio attendere.

* Considerare PCC o FEIBA

Inibitori del FXa: Emorragia maggiore

1. Valutazione clinica
2. Esami di laboratorio (PT, aPTT, Xa, Emocromo)
3. Se assunzione del farmaco recente: carbone (?)
4. PT, aPTT, se disponibile dosaggio antiXa
5. Gestione del sito emorragico(se raggiungibile) e della volemia.
6. 25-50UI/kg di PCC o 35-50UI/kg Feiba
7. Antifibrinolitici (i.e. ac.tranexamico): poca esperienza

Inibitori del FXa: Chirurgia urg.

1. Valutazione clinica
2. PT, aPTT, se disponibile dosaggio Xa,
3. Se PT e aPTT <1.2 (ratio) o $[\text{antiXa}] < 30\text{ng/dl}$: operare
4. $30\text{ng/dl} < [\text{antiXa}] < 200\text{ng/dl}$ o PT e aPTT <1.4
attendere 12h*
5. $[\text{antiXa}] > 200\text{ng/dl}$ antagonizzare: 25-50UI/kg di PCC o 35-50UI/kg Feiba (se non è possibile attendere!)

* Considerare PCC o FEIBA

Table 9 Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban ^a		Rivaroxaban	
No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 h or 24 h after last intake)								
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min ^b	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min ^b	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	No official indication for use							

Bold values deviate from the common stopping rule of ≥ 24 h low risk, ≥ 48 h high risk.

^aNo EMA approval yet. Needs update after finalisation of SmPC.

^bMany of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (15 mg QD).

Low risk = surgery with low risk of bleeding; high risk = surgery with high risk of bleeding. See also Table 10.

CrCl, creatinine clearance.

Complicanze non emorragiche

- Trombosi > fallimento terapeutico
- Reazioni allergiche
- Necrosi cutanea (solo AVK)

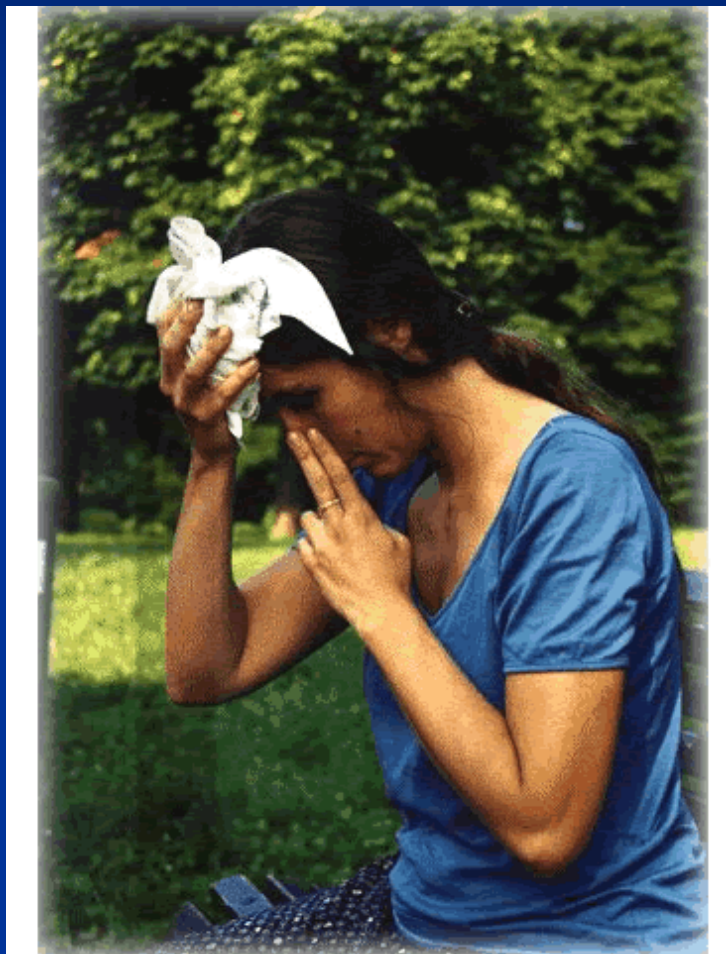
Gestione dell'epistassi 1

- Indicazione alla scoagulazione?
- Se in DOAC chiedere quale farmaco e a che ora ha assunto l'ultima compressa.
- Se in AVK chiedere ultimo INR e data di esecuzione.
- Reclinare il capo in avanti
- Comprimere esternamente narice interessata
- Applicare ghiaccio
- Controllo PA

Gestione dell'epistassi 2

- Emostatici locali
- Antifibrinolitico per os.
- Considerare sospensione temporanea farmaco
- Eseguire test di coagulazione
- Richiedere valutazione O.R.L.
- Non inserire garze o cotone!

Gestione dell'epistassi 3



Gestione dell'ematuria 1

- Indicazione alla scoagulazione?
- Se in DOAC chiedere quale farmaco e a che ora ha assunto l'ultima compressa.
- Se in AVK chiedere ultimo INR e data di esecuzione.
- Verificare entità (urine rosate, rosse o brune)
- Frequenza
- Sintomi associati: bruciore, dolore al fianco, nessuno...
- Considerare sospensione temporanea farmaco
- Attenzione agli antifibrinolitici > possibile formazione di coaguli endovescicali
- Valutazione urologica

Gestione dell'ematuria 2



Take home message

- Se il paziente è scoagulato c'è un motivo!
- Valutare i rischi e i benefici prima di agire.
- Informate i pazienti, spiegate con attenzione quello che farete e quello che dovranno fare loro.

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**