

# **PATIENT BLOOD MANAGEMENT** **dalla teoria alla pratica**

**T HOTEL Cagliari**

**29 Giugno 2018**

Responsabile Scientifico  
Marino Argiolas

**Terapia anticoagulante nel  
periodo perioperatorio**



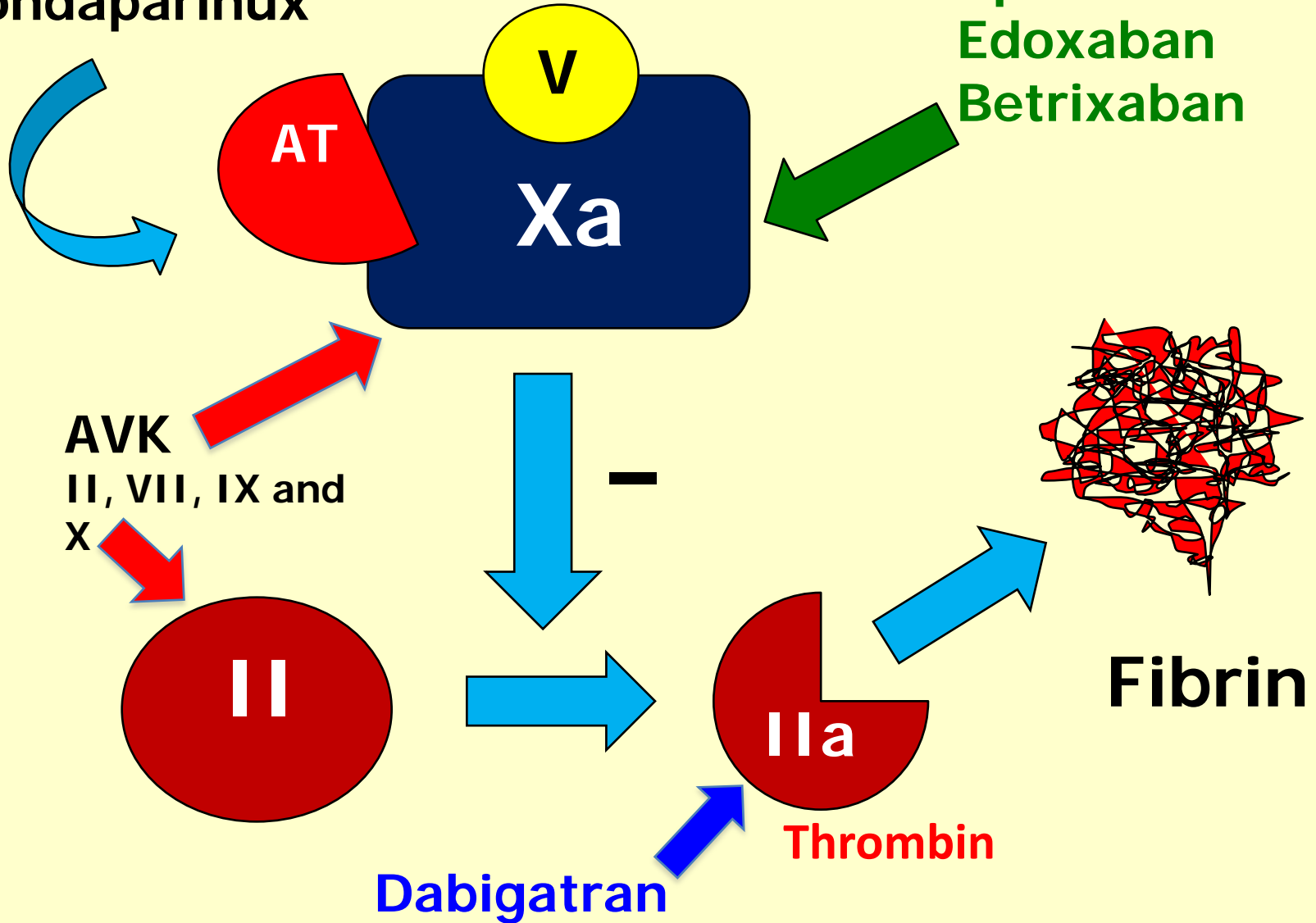
**Francesco Marongiu**

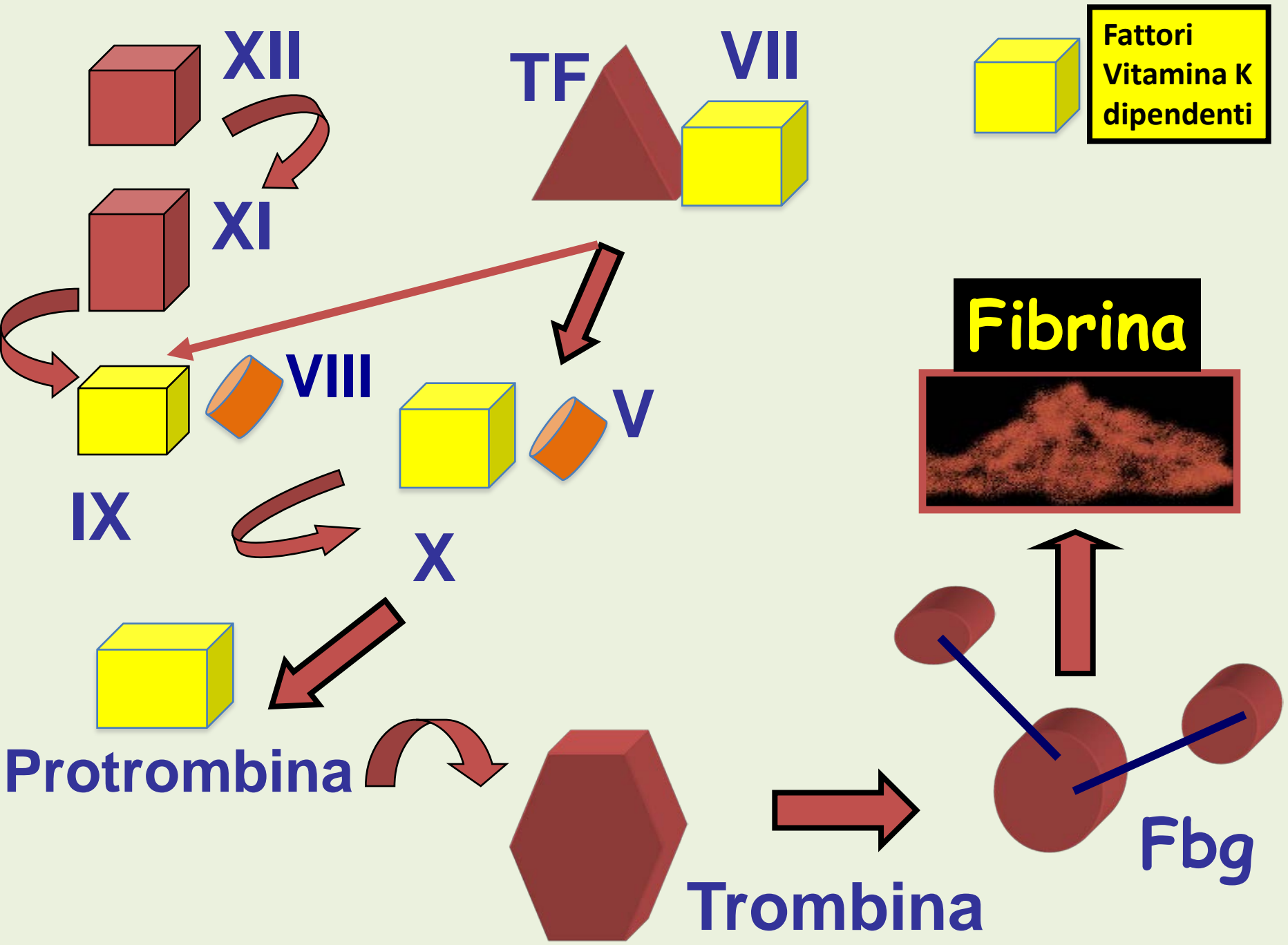


**Internal Medicine and  
Thrombosis Centre  
AOU Monserrato Cagliari  
University of Cagliari,  
Cagliari, Italy**

UFH  
LMWH  
Fondaparinux

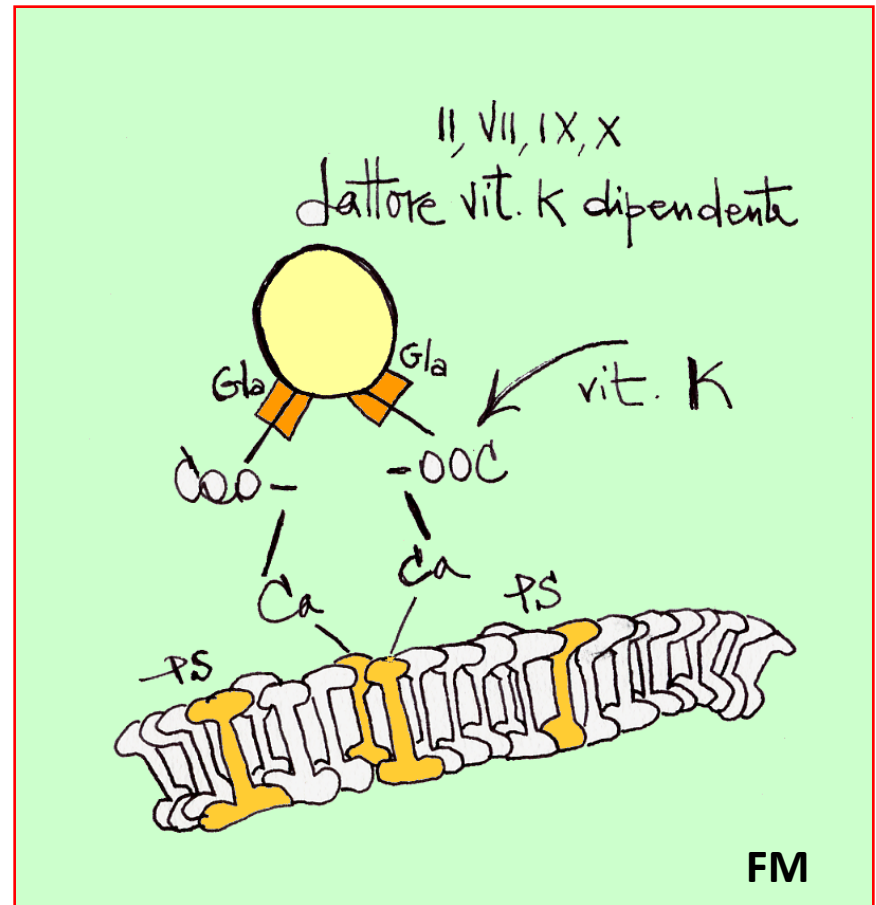
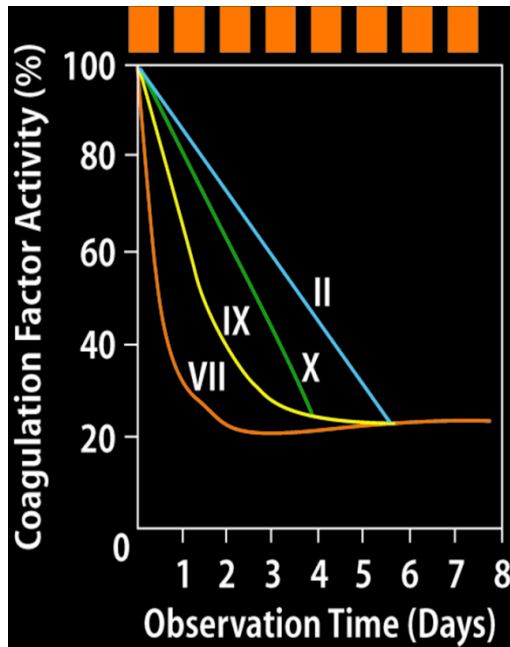
Rivaroxaban  
Apixaban  
Edoxaban  
Betrixaban







# Anti-Vitamina K



# DOAC



## Vantaggi

1 Non PT INR

2 Meno emorragie maggiori

3 Meno emorragie cerebrali

## Svantaggi

1 Possibile scarsa aderenza

2 Accumulo se insufficienza renale severa

3 Più emorragie gastroenteriche

(Pradaxa, Xarelto e Lixiana)

**Dal 10 al 15 % dei pazienti anticoagulati (circa 2.000.000 in Italia) ha necessità di un intervento chirurgico o di procedure invasive.**



**Steinberg BA et al. Circulation 2015; 131:488–94**

# Chirurgia ad alto rischio di sanguinamento

Cardiochirurgia  
Neurochirurgia  
Chirurgia oncologica  
Chirurgia ortopedica  
Chirurgia urologica  
Chirurgia vascolare  
Biopsia renale  
Polipectomia  
Sfinterectomia biliare  
Trattamento varici esofagee



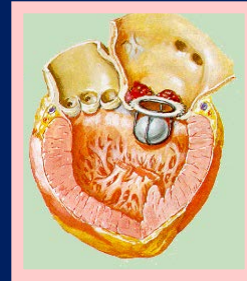
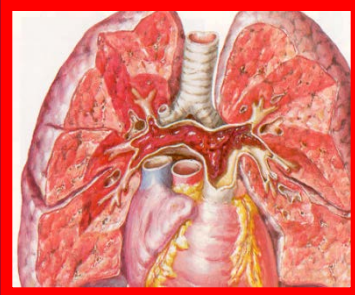
Qualunque operazione della durata >45 minuti

# Terapia anticoagulante: indicazioni



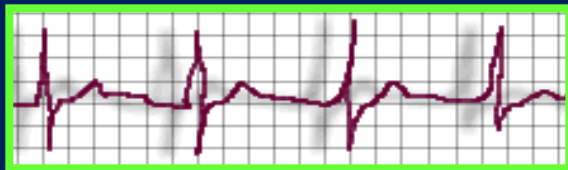
**Tromboembolismo venoso**

**INR 2.0-3.0 o DOAC**



**Protesi valvolari  
cardiache**

**INR 2.0-3.0  
INR 2.5-3.5  
No DOAC**



**Fibrillazione atriale**

**INR 2.0-3.0 o DOAC**



**Ictus embolico cardiogeno**



# Stratificazione del rischio

## a) Pazienti a rischio di tromboembolismo elevato

Pazienti con:

Protesi meccanica mitralica.

Protesi meccanica aortica non recente  
o associata a fibrillazione atriale.

Protesi valvolare con pregresso TE arterioso.

Fibrillazione atriale + pregresso TE arterioso o valvulopatia mitralica.

Tromboembolismo venoso recente (<1 mese)

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc score  $\geq 2$

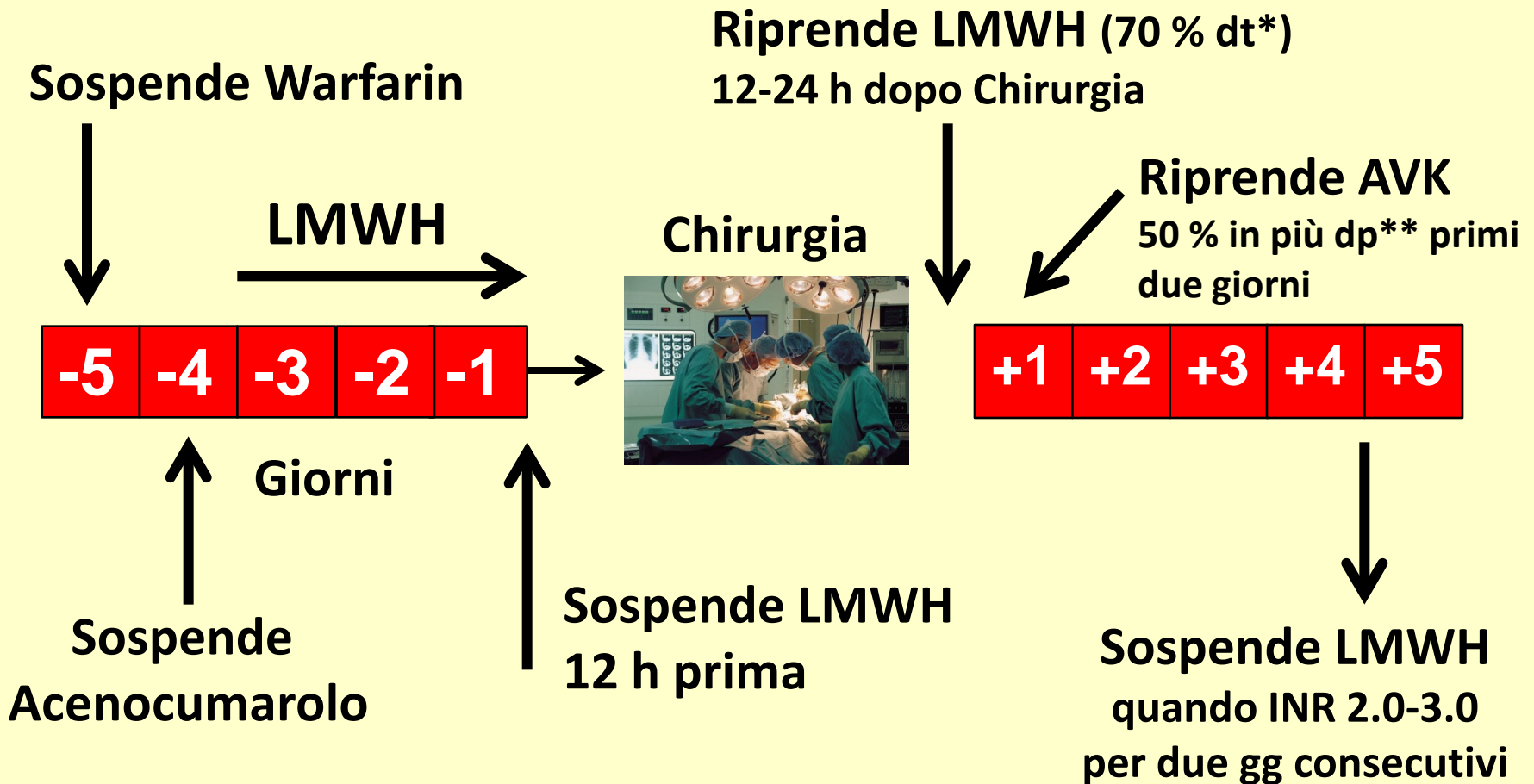
## b) pazienti a rischio di tromboembolismo basso-moderato

Tutti gli altri pazienti in AVK



**Guida  
2017**

# AVK e bridging per Chirurgia maggiore



\*dt: dose terapeutica

\*\*dp: dose precedente

Pengo V et al. Circulation 2009 ;119:2920-7

Guida FCSA 2017 

# General characteristics of NOAC

Anticoagulant	Hours to [C] max	Half-life hours	Renal elimination
Dabigatran	2	12-14	80 %
Rivaroxaban	2-4	9-13	33 (66) %
Apixaban	1-3	8-15	25 %
Edoxaban	1-2	9-10	33 %

Ericksson BI, Clin Phatmacokinet 2009

Ruff CR, Am Heart J 2010

Ahrens I, Bode C, Hämostaseologie 2012

# The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – 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
CrCl $\geq$ 80 mL/min	$\geq$ 24 h	$\geq$ 48 h	$\geq$ 24 h	$\geq$ 48 h
CrCl 50–79 mL/min	$\geq$ 36 h	$\geq$ 72 h	$\geq$ 24 h	$\geq$ 48 h
CrCl 30–49 mL/min	$\geq$ 48 h	$\geq$ 96 h	$\geq$ 24 h	$\geq$ 48 h
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	$\geq$ 36 h	$\geq$ 48 h
CrCl <15 mL/min	No official indication for use			
<b>No bridging with LMWH/UFH</b>				
Resume full dose of NOAC $\geq$ 24 h post-low bleeding risk interventions and 48 (–72) h post-high-bleeding risk interventions (see also <i>Figure 8</i> )				



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393

doi:10.1093/eurheartj/ehy136

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – 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
CrCl $\geq 80$ mL/min	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 50–79 mL/min	$\geq 36$ h	$\geq 72$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 30–49 mL/min	$\geq 48$ h	$\geq 96$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	$\geq 36$ h	$\geq 48$ h
CrCl $< 15$ mL/min	No official indication for use			
No bridging with LMWH/UFH				
Resume full dose of NOAC $\geq 24$ h post-low bleeding risk interventions and 48 (–72) h post-high-bleeding risk interventions (see also Figure 8)				

**Criticità delle raccomandazioni ESC**

**Non indicati i DOAC se FG  $< 30$  ml/min**

**Sospensione Dabigatran 4 giorni pericolosa**

**Regola delle 3 emivite per tutti i DOAC: 15 h (?) del tutto empirica  
 Grande variabilità della risposta ai DOAC**

# Anestesia spinale/epidurale

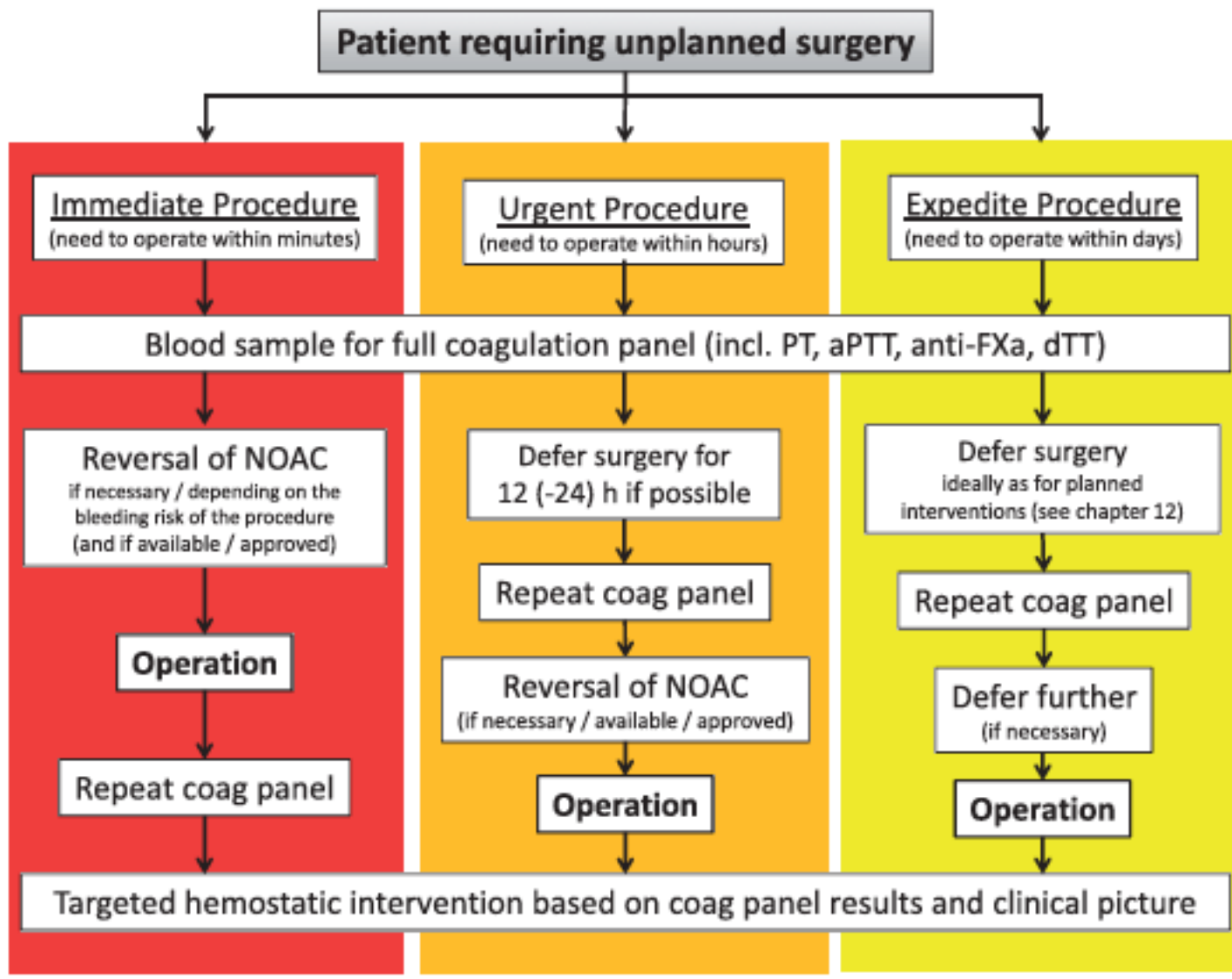
Un catetere epidurale **non** deve essere rimosso **prima di 18 ore** dopo l'ultima somministrazione dei NOAC.

Dopo la rimozione di un catetere epidurale la dose successiva dei NOAC deve essere somministrata **non prima di 6 ore**.



Guida FCSA 2017





# Protocollo AVK

Sintrom, Coumadin, Marcoumar



- 1. Richiedere in urgenza il PT INR**
- 2. Sospendere AVK**

**se PT INR > 1.5:**

- 3. Somministrare e.v. CCP**

**(Uman Complex o Protromplex TIM3 o Confidex)  
(velocità infusione 2 ml/min al massimo)  
in 10 minuti secondo il seguente schema:**

<b>INR 1.5 – 2.0</b>	<b>20 UI/Kg</b>
<b>INR 2.1 – 3.9</b>	<b>30 UI/Kg</b>
<b>INR 4 -5.9</b>	<b>40 UI/Kg</b>
<b>INR &gt; 6.0</b>	<b>50 UI/Kg</b>



# Protocollo AVK

- 4. ricontrollare il PT INR dopo 5 minuti dalla fine dell'infusione**
- 5. in attesa del risultato dell'INR somministrare e.v. 1 fiala di Konaktion in 100 cc di sol. fis. in 30 min**
- 6. se l'INR è < 1.5 il reverse della terapia con AVK è concluso,**
- 7. se INR > 1.5 infondere CCP al dosaggio corrispondente all' INR residuo.**

**La dose totale infusa non deve superare  
100 UI/Kg di peso corporeo.**

# Studio retrospettivo di coorte

89 pazienti

57 ↓ 32  
3-CCP 4-CCP

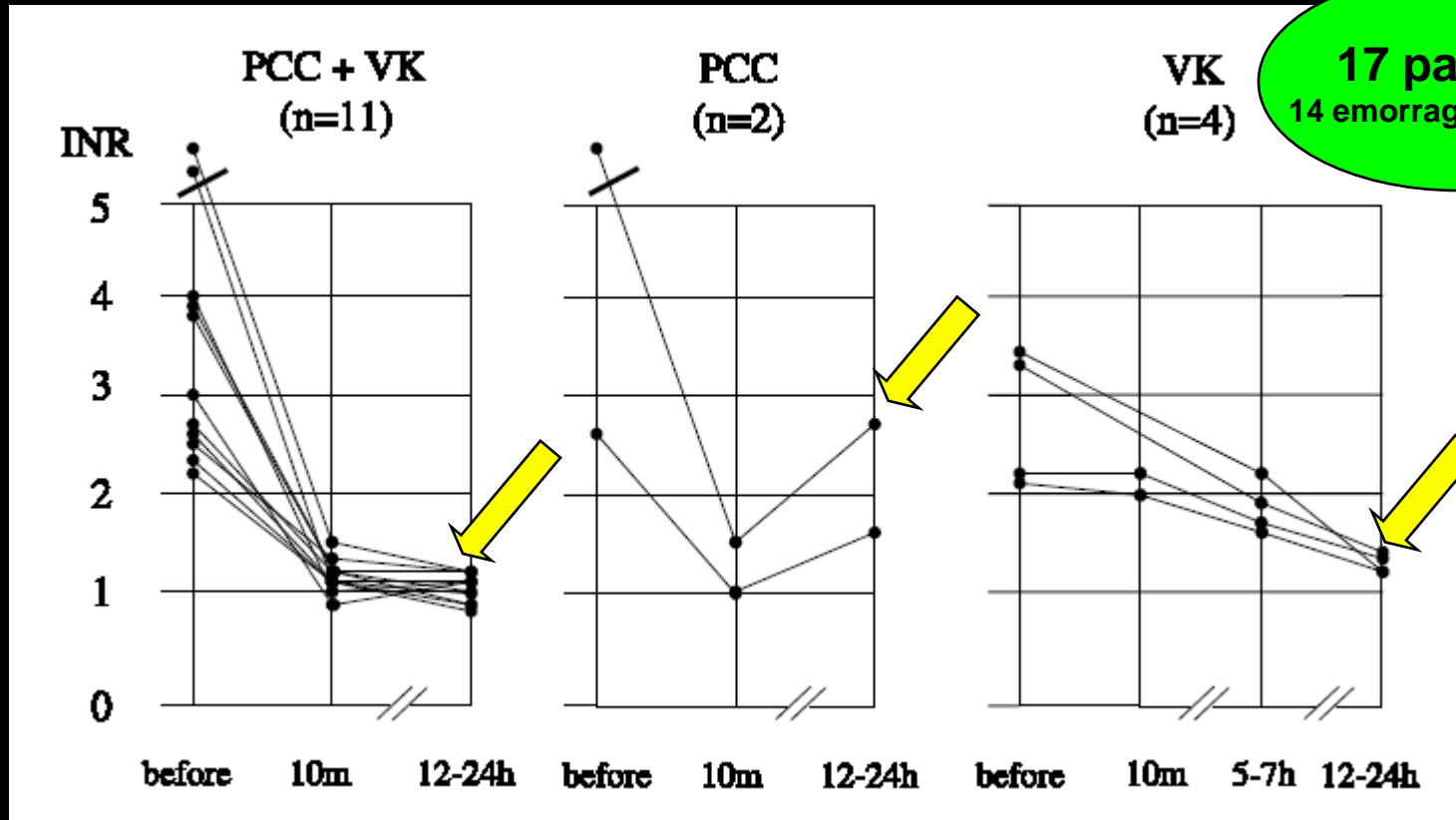
INR= 2.2 – 3.7 INR= 2.0 – 3.4

emorragie o necessità intervento chirurgico

**Il reverse (INR < 1.5) era meno frequente con 3-PCC (45.6%) rispetto a 4-PCC (87.5%) (p < 0.001).**

# Perché somministrare CCP e vitamina K insieme ?

INR mediano 2.7, da 2 a 10



Yasaka M et al. Thromb Res 2002; 108: 25-30

Risalita INR dopo 12-24 ore

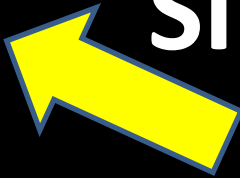
Lento il reverse



**Eparina non frazionata**

***Eparine  
Reverse***

**SI**



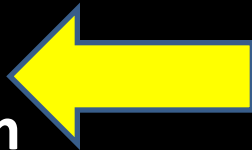
**1 mg per 100 U**



**Protamina 1000**

**ICM**

**40 %**



**Eparine  
a basso pm**

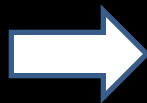


**NO**



**Fondaparinux**

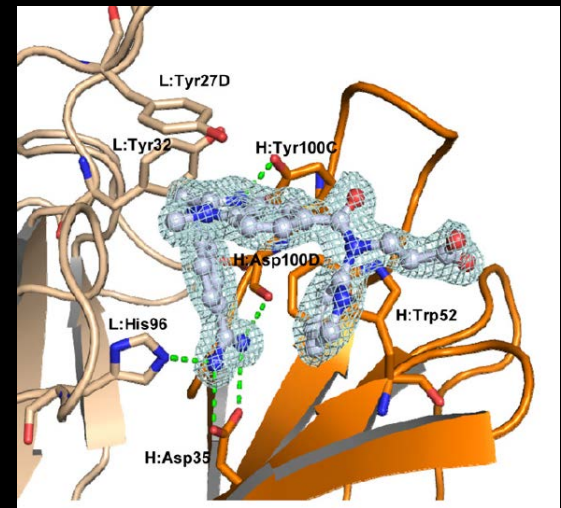
**Fattore VIIa ricombinante  
90 µg/Kg i.v.**



# Idarucizumab (Praxbind®)

**Anticorpo monoclonale  
con affinità per Dabigatran  
350 volte superiore a quella  
della trombina**

**Emivita breve 45 min circa**



**Clearance renale**

**503 pazienti arruolati: 301 (sanguinamneto non controllabile gruppo A) e 202 da sottoporre a chirurgia (gruppo B).**

**Reverse ottenuto nel 100 % dei casi.**

**Eventi trombotici: 4.8%; 14 nel gruppo A e 10 nel gruppo B**

# Reverse anticoagulazione con Dabigatran

- Chiedere l'ora dell'ultima assunzione del farmaco
- Richiedere al laboratorio il dTT (dilute Thrombin Time)
- Se non disponibile chiedere l'aPTT
- Calcolare il F.G. con MDRD o CKD-EPI

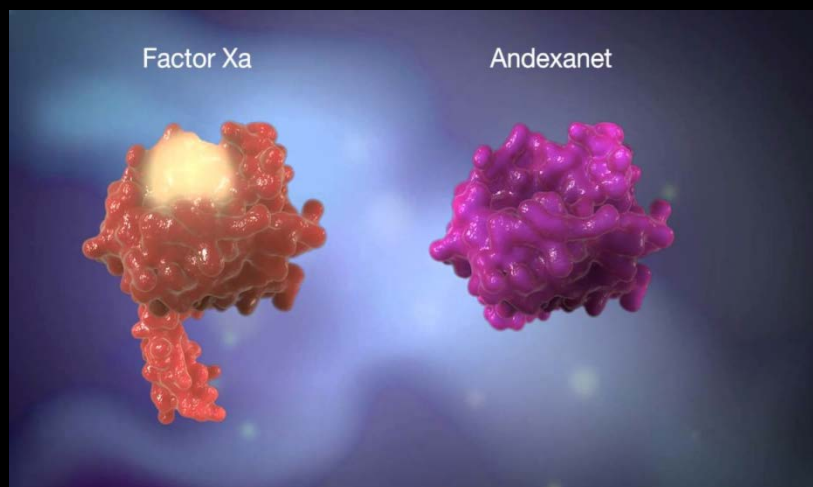
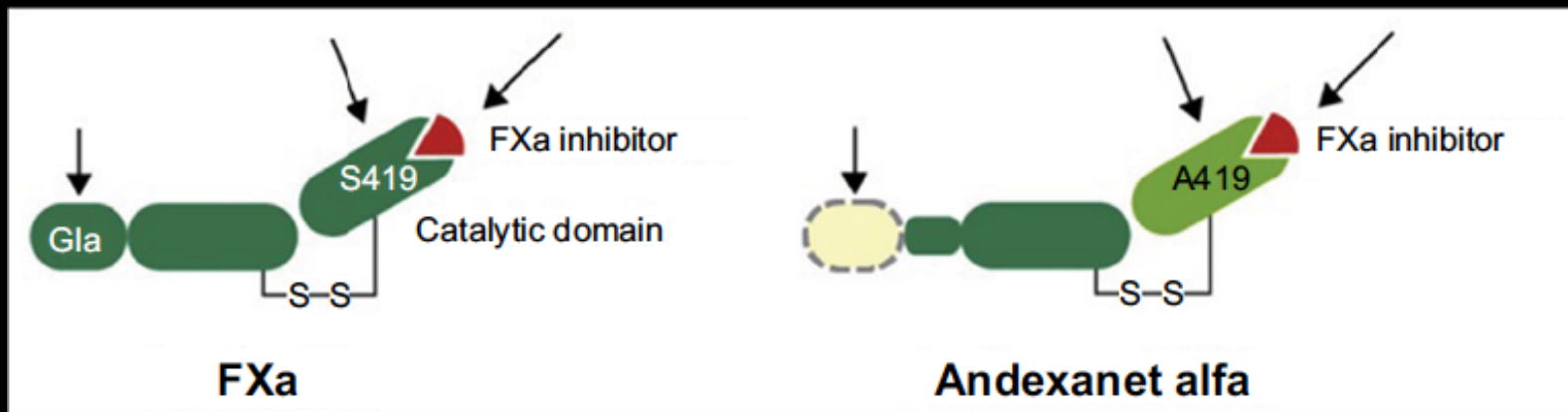
**Se dTT è > 50 ng/ml: presenza in circolo di quantità significative di Dabigatran (Pradaxa).**

**L'aPTT non esprime la concentrazione del farmaco ma se allungato indica concentrazioni di Pradaxa elevate.**

**Somministrare Praxbind alla dose di 5 gr per via endovenosa in due infusioni di 2.5 gr (1 fiala) a distanza di 5 minuti una dall'altra, ogni infusione ha una durata di 5 – 10 minuti.**

**Ripetere il dTT o l'aPTT per valutare l'avvenuto *reverse*.**

# Andexanet $\alpha$



**E' una struttura modificata del fattore Xa (non ha residuo Gla e sito catalitico)**

**E' un antidoto per gli inibitori del fattore Xa (DOAC e LMWH) approvato da FDA nel maggio 2018**

# Andenaxet: infusione 2 h

400-800 mg in bolo + 4-8 mg/ml in 120 min

47  
pazienti

79% dei pazienti



Emostasi giudicata  
buona o eccellente

84% nei pz con  
sanguinamento  
gastrointestinale

18% pazienti

1 IMA  
5 stroke  
7 TVP  
1 embolia polmonare

33% dei pazienti  
evento nei primi 3 giorni,  
67% tra il IV e il XXX giorno.

6 morti per eventi  
cardio-vascolari



# Reverse anticoagulazione inibitori fattore Xa

Aspettando  
Andexanet

è possibile tentare il *reverse* con:

**Confidex (4f)** alla dose di **50 UI/Kg** da somministrare e.v. (pompa) in 15-20 minuti,

Rivalutare l'attività anti-Xa o il PT ratio (poco sensibile)

**Se ancora presenti alte concentrazioni di farmaco:**

Somministrare **FEIBA 30 U/Kg di peso corporeo**, e.v. in 20 minuti, **fattore VIIa ricombinante (Novoseven)** alla dose di **90 µg/Kg**

Ripetere l'attività anti-Xa o il PT ratio per valutare l'avvenuto reverse.

# Reverse anticoagulazione inibitori fattore Xa

- Chiedere l'ora dell'ultima assunzione del farmaco
- Richiedere al laboratorio l'attività anti-Xa, specificando per quale farmaco lo si chiede
- Se non disponibile chiedere il PT ratio (non INR)
- Calcolare il F.G. con MDRD o CKD-EPI.

Se l'attività anti-Xa è  $> 50$  ng/ml indica la presenza in circolo di quantità significative di Eliquis, Xarelto o Lixiana.

il PT ratio allungato non esprime la concentrazione del farmaco ma genericamente indica una elevata concentrazione dell'anticoagulante orale nel plasma

**In Italia alta incidenza di fratture dell'anca: 300 per 100.000 (donne) e 150 per 100.000 (uomini).**

**In caso di frattura di femore (intervento entro 48 h)**

**a) AVK: sospendere e somministrare  
Vitamina K iv da 1 a 4 mg.**

**INR <1.7 è sicuro.**

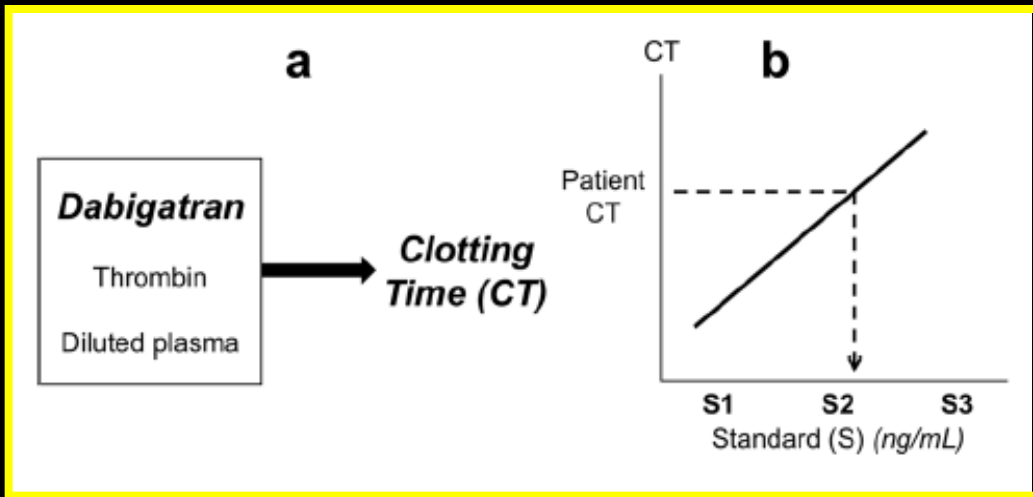
**b) DOAC: sospendere il farmaco e dosarlo dopo  
24-48 h (possibilmente).**



Bhatia M et al. Ann R Coll Surg Engl 2010; 92: 473-6  
Moore TS et al. J Orthop Surg 2015; 23: 33-6  
Kanis JA et al. Osteoporos Int 2012; 23:2239-56

# Importanza dei tests coagulativi per misurare la concentrazione plasmatica-attività dei DOAC



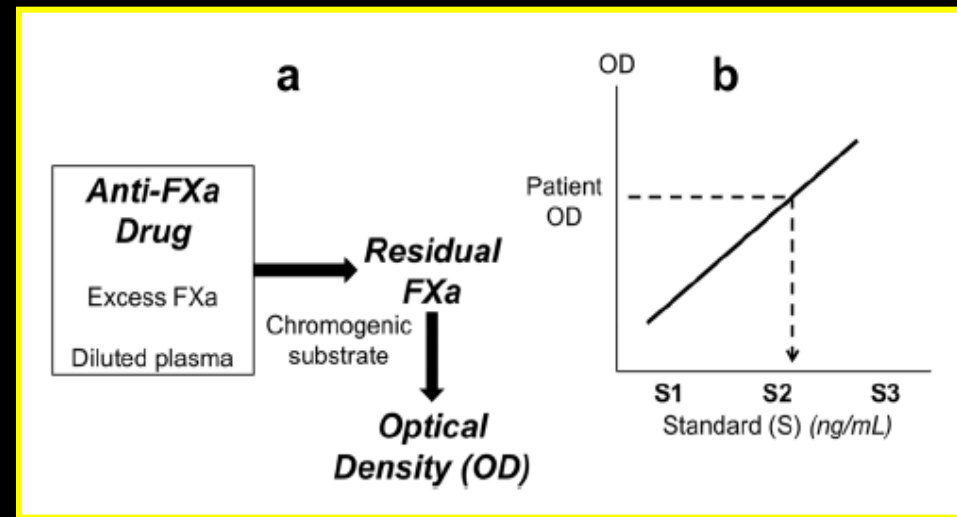


**E' utile il dosaggio dei DOAC ?**

**Si, quando ?**

**1 In caso di sanguinamento maggiore, trombosi o reverse.**

**2 Prima della chirurgia d'urgenza.**



# The vexed question of whether or not to measure levels of direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures



Armando Tripodi<sup>1</sup> · Francesco Marongiu<sup>2</sup> · Marco Moia<sup>1</sup> · Gualtiero Palareti<sup>3</sup> · Vittorio Pengo<sup>4</sup> · Daniela Poli<sup>5</sup>  
Domenico Prisco<sup>6</sup> · Sophie Testa<sup>7</sup> · Maria Zanazzi<sup>8</sup>

## Ma anche prima della chirurgia in elezione perché:

**1 Non basta la stima del FG.**

**2 C'è un'ampia variabilità della risposta.**

**3 E' Difficile basarsi su quanto riferisce il paziente (ultima assunzione della dose).**

- i. DOAC are cleared from circulation by the kidney, but also by the liver. Therefore, measuring only CrCl is not the solution, and check of liver function should also be performed.
- ii. DOAC plasma concentrations do correlate poorly with CrCl [34]. Therefore, using CrCl as a standalone parameter to make decision on drug renal clearance would not be justified.
- iii. Relatively high inter-individual variability of DOAC plasma concentrations has been observed in subjects taking the same dose [34, 35].
- iv. DOAC elimination does also depend upon various genetic variants of the relevant enzymes that are involved in their catabolism [36]. Therefore, knowledge of whether or not patients are carriers of any of the involved genetic variants would be needed, but this is not commonly determined.
- v. Last but not least, drug clearance from circulation is dependent on the time elapsing from the last administration to the procedure. It is often assumed that patients have understood and adopted correctly the schedule of interruption, but this cannot be taken for granted. The abovementioned arguments make measurement of the drug level a more direct and safer procedure than the above assumptions.

# Conclusioni

**1 La *bridging therapy* è poco conosciuta (per i DOAC). Non è consigliata ma può essere utile.**

**2 Occorrerebbe per i DOAC uno studio tipo quello che FCSA ha fatto con gli AVK.**

**3 I DOAC potranno definitivamente abolire, o quanto meno ridurre, la *bridging therapy* quando avremo più dati.**

**4 Ogni Azienda Sanitaria dovrebbe disporre di un esperto in Emostasi e Trombosi, gli antidoti (per AVK e DOAC) e la possibilità di eseguire il dosaggio dei DOAC.**