



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

NAO - GESTIONE **COMPLICANZE EMORRAGICHE**

SOMMARIO

SOMMARIO	1
REDAZIONE DEL DOCUMENTO	2
REFERENTE DOCUMENTO	2
GRUPPO DI LAVORO INTERAZIENDALE	2
VERIFICA E VALIDAZIONE	2
REVISIONE DEL DOCUMENTO.....	2
DIFFUSIONE DEL DOCUMENTO	2
ACRONIMI E ABBREVIAZIONI.....	4
OGGETTO E SCOPO	5
OGGETTO.....	5
SCOPO.....	5
CAMPO DI APPLICAZIONE.....	5
PREMESSA	5
NAO - LIMITI DI RIFERIMENTO	6
GESTIONE EFFETTI AVVERSI MAGGIORI.....	6
A - INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA (DABIGATRAN)	7
A1. INDICAZIONI GENERALI.....	7
A2. SOVRADOSAGGIO IN ASSENZA DI MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE.....	8
A3. SANGUINAMENTI NON PERICOLOSI PER LA VITA	8
A4. EMORRAGIA CEREBRALE E SANGUINAMENTI POTENZIALMENTE FATALI	9
A5. ALGORITMO IN CASO DI EMORRAGIA IN PAZIENTI IN TERAPIA CON DABIGATRAN	9
SCHEMA RIASSUNTIVO	10
A6. CASI PARTICOLARI	11
NECESSITÀ DI INTERVENTO CHIRURGICO URGENTE O «NON DIFFERIBILE» (EMERGENZA).....	11
B - INIBITORI DIRETTI DEL FXa (APIXABAN, RIVAROXABAN, EDOXABAN).....	11
B1. INDICAZIONI GENERALI.....	11
B2. SOVRADOSAGGIO IN ASSENZA DI MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE.....	11
B3. SANGUINAMENTI NON PERICOLOSI PER LA VITA	11
B4. EMORRAGIA CEREBRALE E SANGUINAMENTI POTENZIALMENTE FATALI	12
B5 . EMORRAGIA IN PAZIENTI IN TERAPIA CON INIBITORI DEL FXa	12
SCHEMA RIASSUNTIVO	13
B6. CASI PARTICOLARI	13
NECESSITÀ DI INTERVENTO CHIRURGICO URGENTE O "NON DIFFERIBILE" (EMERGENZA).....	13
NAO - MONITORAGGIO ATTIVITA' ANTICOAGULANTE.....	13
DOSAGGIO NAO/DOAC	14
NAO – TEST DI LABORATORIO DISPONIBILI	15
BIBLIOGRAFIA	16
LINEE GUIDA CONSIDERATE	16
PUBBLICAZIONI	16
SITI DI RIFERIMENTO	17



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

NAO - GESTIONE **COMPLICANZE EMORRAGICHE**

REDAZIONE DEL DOCUMENTO

REFERENTE DOCUMENTO

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Dr.	Mauro CAMPANINI	Ref. Regionale Gruppo Trombosi	F.to in originale

GRUPPO DI LAVORO INTERAZIENDALE

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Dr.	Mauro CAMPANINI	Ref. Regionale Gruppo Trombosi Direttore SC Medic. II AOU Novara	F.to in originale
Dr.ssa	Maria Cristina BERTONCELLI	Direttore SC Medicina - ASL VC	F.to in originale
Dr.	Nino CAPPUCCIA	Direttore SC Lab. Analisi - ASL	F.to in originale
Dr.	Graziano GUSMAROLI	Direttore SC Neurologia - ASL	F.to in originale
Dr.	Marco MARCOLONGO	Direttore SC Cardiologia - ASL	F.to in originale
Dr.	Umberto PARRAVICINI	Direttore SC Cardiologia - ASL NO	F.to in originale
Dr.ssa	Anna BOSETTI	Dir. Med. SC SIMT - ASL VC	F.to in originale
Dr.ssa	Roberta RE	Dir. Med. SC Medicina II - AOU	F.to in originale
Dr.ssa	Donatella CHIARINOTTI	Dir. Med. DPSO/SS VRQ - AOU	F.to in originale

VERIFICA E VALIDAZIONE

Titolo	Generalità	Ruolo	Firma
Dr.ssa	Arabella FONTANA	Direttore Sanitario ASL Novara	F.to in originale
Dr.	Angelo PENNA	Direttore Sanitario ASL Biella	F.to in originale
Dr.	Arturo PASQUALUCCI	Direttore Sanitario ASL VC	F.to in originale
Dr.	Antonino TRIMARCHI	Direttore Sanitario ASL VCO	F.to in originale
Dr.	Gianenrico GUIDA	Direttore Sanitario AOU Novara	F.to in originale

REVISIONE DEL DOCUMENTO

L'aggiornamento e/o revisione del presente documento è previsto qualora intervengano variazioni nella normativa di riferimento e/o nelle attività coinvolte, comunque non oltre tre anni dalla precedente emissione.

Sino alla nuova emissione e in fase di revisione, sino a sostituzione con la versione aggiornata, è da ritenersi valido il presente documento.

DIFFUSIONE DEL DOCUMENTO

Il Documento è integralmente diffuso alle Direzioni Generali, Sanitarie, nonché ai Direttori, Referenti Qualità e CPSE delle SSCC interessate facenti capo alle strutture sotto elencate.

E' loro responsabilità garantire l'applicazione dei contenuti e sorvegliare la congruenza dei comportamenti clinici dei singoli Operatori.

Tramite gli Organi competenti notifica della pubblicazione del presente documento è trasmessa a tutti gli iscritti allo Albo dei Medici Chirurghi.



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

NAO - GESTIONE **COMPLICANZE EMORRAGICHE**

Copia ufficiale è pubblicata sui siti:

- AOU Novara: sito Extranet (www.maggioreosp.novara.it) e intranet aziendale (Standard Aziendali)
- ASL Novara: sito Extranet (www.asl13.novara.it)
- ASL Biella: sito Extranet (www.aslbi.piemonte.it)
- ASL VC: sito Extranet (www.aslvc.piemonte.it/)
- ASL VCO: sito Extranet (www.aslvco.it)

Copia cartacea firmata è archiviata presso:

- SC Direzione Sanitaria - VRQ AOU "Maggiore della Carità" - Novara
- SC Direzione Sanitaria - ASL Novara (NO)
- SC Direzione Sanitaria - ASL Biella (BI)
- SC Direzione Sanitaria - ASL Vercelli (VC)
- SC Direzione Sanitaria - ASL Verbano - Cusio - Ossola (VCO)



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

NAO - GESTIONE **COMPLICANZE EMORRAGICHE**

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

- > - maggiore di
- < - minore di
- AOU - Azienda Ospedaliero Universitaria
- ASL - Azienda Sanitaria Locale
- BID - Twice a day (2/die)
- DOAs - Anticoagulanti Orali Diretti (Direct Oral Anticoagulant), sinonimo di NAO /NAOc
- EBPN - Eparine a basso peso molecolare (sinonimo di LMWH)
- ENF - Eparina non frazionata
- EHRA - European Heart Rhythm Association
- FXa - Fattore X attivato
- GdL - Gruppo di Lavoro
- GdV - Gruppo di Verifica
- H - ora
- ICH - emorragie intracraniche
- INR - International Normalized Ratio
- IRA - Insufficienza Renale Acuta
- LMWH - Low Molecular Weight Heparin
- MG - milligrammi
- Min - minuto
- MI - millilitro
- mmc - millimetro cubo
- NAO - Nuovi anticoagulanti orali (sinonimo di NAOc)
- nr - Non rilevabile
- OD - once a day (1/die)
- PCC - prothrombin complex concentrate
- PTT -Tempo tromboplastina
- Pz - paziente/i
- Sec - secondi
- SC - Struttura Complessa
- TAO - Anticoagulanti orali
- TE - Tromboembolismo
- TEV - Tromboembolismo Venoso
- TVP - Trombosi Venosa Profonda
- VKA - Antagonisti Vitamina K



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

NAO - GESTIONE **COMPLICANZE EMORRAGICHE**

OGGETTO E SCOPO

OGGETTO

Il presente documento è redatto dal gruppo di lavoro interaziendale, a nomina ministeriale e sottoposto a verifica da parte dei Direttori dei Nosocomi e ASL pubblici piemontesi dell'area indicata nel paragrafo seguente. Si occupa della gestione dei sanguinamenti nei pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali (NAO / DOAs) il cui utilizzo è stato autorizzato a livello regionale.

SCOPO

Garantire un comportamento omogeneo e conforme alle più recenti linee guida e orientamenti della letteratura scientifica, nella gestione della procedura di cui all'oggetto, a livello delle strutture Sanitarie della Regione Piemonte indicate nel paragrafo seguente.

CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica ai seguenti ambiti Sanitari:

- AOU "Maggiore della Carità" - Novara
- ASL Biella
- ASL Novara
- ASL VC
- ASL VCO

PREMESSA

La terapia anticoagulante orale con i NAO /DOAC è largamente prescritta in molteplici patologie; tra le più frequenti e per cui vi è ormai indicazione certa all'utilizzo in clinica troviamo: il tromboembolismo venoso (TEV) e la prevenzione dell'ictus cardioembolico e dell'embolia sistemica nella fibrillazione atriale (FA).

Se non viene instaurata una corretta terapia anticoagulante, la mortalità e la morbilità di tali patologie è estremamente elevata, pur tuttavia in clinica ci si trova spesso a doversi confrontare con il rischio emorragico intrinseco di ogni terapia anticoagulante.

I nuovi anticoagulanti (NOA) o anticoagulanti diretti (DOACs) non solo sono più maneggevoli (dose fissa, nessuna interazione con il cibo e poche con i farmaci) ma, sia negli studi di fase III che attualmente nel "real life" stanno dimostrando pari efficacia della terapia tradizionale (il comparator per tutti gli studi è stato LMWH /EBPM + AVK) dimostrando una riduzione ad esempio del TEV dell' 80-90% rispetto ai pazienti non trattati ⁽¹⁷⁾

Dato ancora più sorprendente è stata la riduzione stimata dal 40 al 65% dei sanguinamenti maggiori, in particolar modo intracerebrali, con una riduzione del 64% dei sanguinamenti fatali.

Sebbene questi farmaci siano di diritto considerati più sicuri, non sono comunque scevri da complicanze emorragiche, in particolar modo se la selezione del paziente cui prescriberli non è stata ottimale o se il paziente ha sviluppato insufficienza renale o se sta assumendo farmaci che ne modifichino l'efficacia clinica oppure se deve essere sottoposto a chirurgia urgente⁽¹⁾

Appare quindi di fondamentale importanza saper gestire in modo appropriato le complicanze emorragiche, responsabili, in clinica, anche di outcome estremamente avversi.

**REGIONE PIEMONTE**

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

NAO - GESTIONE COMPLICANZE EMORRAGICHE**NAO - LIMITI DI RIFERIMENTO**

FARMACO	NADIR (ng/ml) (12-24 h dall'ingestione)	PICCO (ng/ml) (2-3 h dall'ingestione)
Dabigatran	60 -140	115 - 275
Apixaban	20 - 90	36 -100
Rivaroxaban	5 - 150	160 - 400
Edoxaban	10 - 40	120 - 250

Fig. 1 - NAO limiti di riferimento

GESTIONE EFFETTI AVVERSI MAGGIORI

Nel capitolo verranno trattati i seguenti effetti avversi maggiori.

- Sovradosaggio
- Manifestazioni emorragiche

NOTA BENE:

In tutti i pazienti giunti all'osservazione con emorragia in atto in condizioni di incoscienza o non in grado di riferire l'eventuale terapia anticoagulante assunta, non è possibile stabilire con precisione se l'emorragia sia dovuta ai nuovi anticoagulanti orali o a coagulopatie congenite o acquisite.

Dosi di NAO al di là di quelle raccomandate espongono il paziente ad un aumentato rischio di sanguinamento. Ciò può accadere quando il paziente (intenzionalmente) assuma una dose eccessiva o quando compaiano eventi intercorrenti inaspettati (ad es: in caso di IRA - Ins. Renale Acuta, specie se con Dabigatran, interazioni tra farmaci, ecc) che possano aumentare la concentrazione plasmatica dei NAO al di là dei livelli terapeutici.

Rispetto alla gestione è importante distinguere tra un'overdose con o senza sanguinamento. E' interessante notare che, come risultato di un limitato assorbimento, per dosi sopratherapeutiche ≥ 50 mg di Rivaroxaban si osserva un effetto plateau con assenza di aumento nella concentrazione media.

Non ci sono dati riguardanti gli altri FXa inibitori o il Dabigatran.

Sebbene manchino dati clinici sulla sua efficacia, in caso di recente e acuta ingestione di overdose di NAO (specialmente se < 2h) può essere considerato l'uso di carbone attivato (con dose standard per adulti di 30-50 g).

Nel sospetto di una overdose test coagulativi possono aiutare a determinare la sua entità e il possibile rischio di sanguinamento.

In molti casi privi di sanguinanti attivi, data l'emivita relativamente breve dei NAO, può essere adottato un atteggiamento "wait and see". Nel caso si ritenga necessaria una normalizzazione dei livelli plasmatici più veloce o se questa non fosse prevedibile (ad es. in caso di IRA) occorrerà adottare gli atteggiamenti di seguito descritti.



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

NAO - GESTIONE **COMPLICANZE EMORRAGICHE**

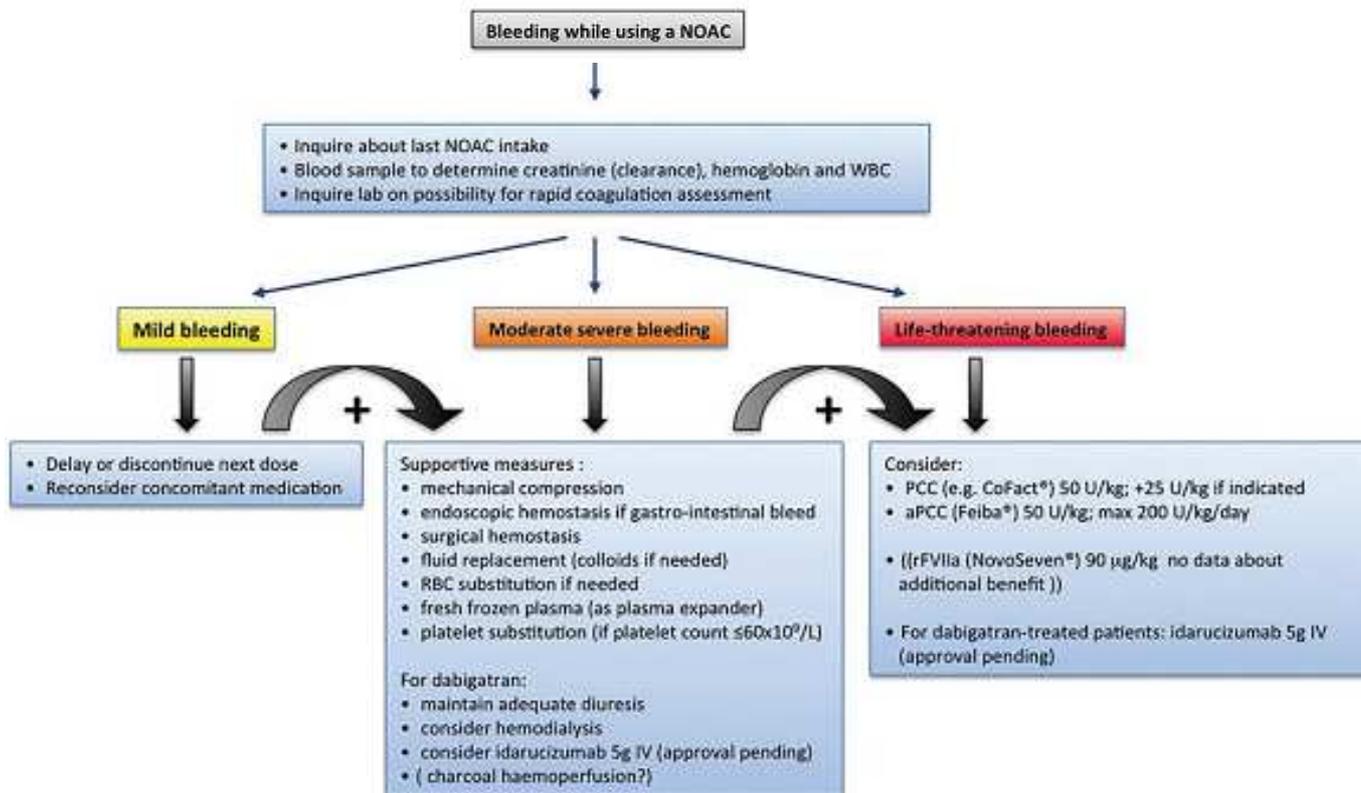


Fig. 2 - NAO Sanguinamenti: Misure terapeutiche - ERHA 2015

A -INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA (**DABIGATRAN**)

A1. INDICAZIONI GENERALI

In tutti i casi:

- E' disponibile un antidoto specifico per il dabigatran: IDARUCIZUMAB (5 gr e.v.); utilizzare due flaconi da 2,5 g da infondere e.v. in 10-15 min.
- Eseguire esame clinico del paziente e una accurata raccolta anamnestica.
- Informarsi sulla tempistica (rispetto all'accesso del paziente) di assunzione dell'ultima dose di farmaco e sul dosaggio in atto
- Non utilizzare strumenti "point of care" per la valutazione dello stato coagulativo
- Il test aPTT fornisce informazioni "qualitative", che vanno sempre inquadrare nel contesto clinico.
- Test coagulativi "quantitativi" come ad 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).



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

NAO - GESTIONE **COMPLICANZE EMORRAGICHE**

A2. SOVRADOSAGGIO IN ASSENZA DI MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE

1. In caso di sospetto sovradosaggio, una valutazione "qualitativa" della concentrazione plasmatica di dabigatran (aPTT) può aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedi sotto).
2. Un aPTT-R prelevato a oltre 12 ore dall'ultima somministrazione che superi più di due volte il valore normale indica un rischio emorragico aumentato e la necessità di un attento monitoraggio clinico.
3. 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.
4. Attualmente esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica per Dabigatran, di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco sulla base del tempo di coagulazione ottenuta con il dTT "diluted thrombin time".
5. Eseguire valutazione clinica e, nel caso di sovradosaggio sostanziale, controllare la funzione renale e mettere in osservazione il paziente (con monitoraggio dei valori pressori).
6. I tempi di normalizzazione dell'emostasi variano a seconda della funzione renale del paziente:

a. funzione renale normale: 12-24 h		c. CrCl 30-50 ml/min: 36-48 h
b. CrCl 50-80 ml/min: 24-36 h		d. CrCl < 30 ml/min: > 48 h
7. L'eccessiva attività anticoagulante può richiedere l'interruzione del trattamento con dabigatran.
8. 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.

A3. 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 sia clinicamente ragionevole.
- 3) In caso di sanguinamento lieve-moderato:
 - a. Ritardare od omettere la dose successiva di dabigatran
 - b. Considerare l'assunzione orale di carbone attivo (in caso l'ultima dose di dabigatran sia stata assunta < 2 ore)
- 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 (vedasi paragrafo 6).
- 5) Attualmente esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica per Dabigatran, di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco sulla base del tempo di coagulazione ottenuta con il dTT "diluted thrombin time".
- 6) Stimare i tempi di normalizzazione dell'emostasi che variano a seconda della funzione renale del paziente:

a. funzione renale normale: 12-24 h		c. CrCl 30-50 ml/min: 36-48 h
b. CrCl 50-80 ml/min: 24-36 h		d. CrCl <30 ml/min: ≥ 48

In questi pazienti la neutralizzazione dell'effetto anticoagulante del dabigatran con PCC richiede una valutazione di tipo rischio-beneficio:

- 1) Sostenere la diuresi.
- 2) Instaurare un trattamento sintomatico delle complicanze emorragiche:



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

- Considerare misure di emostasi locale (chirurgica e non)
- Supporto emodinamico con liquidi o emotrasfusioni (se necessarie)
- Considerare acido tranexamico come terapia adiuvante

A4. EMORRAGIA CEREBRALE E SANGUINAMENTI POTENZIALMENTE FATALI

- Rimangono validi tutti i suggerimenti di cui al paragrafo A3
- Utilizzare antidoto IDARUCIZUMAB (5 gr. e.v. da somministrare in 10-15 minuti)
- Unicamente in caso di indisponibilità dell'antidoto somministrare concentrati del complesso protrombinico (PCC) (HUMAN COMPLEX 500 UI) alla posologia di 50 U/kg (possono essere somministrati una o due volte)
- Possono essere presi in considerazione concentrati del complesso protrombinico attivato (tenendo in considerazione un'attenta valutazione rischio beneficio, stante il rischio trombotico di tali prodotti)
- Il fattore VIIa ricombinante, molto costoso e selettivo sul deficit del FVII trova indicazioni molto limitate, anche in considerazione dell'assenza di forti evidenze a riguardo (tenendo in considerazione un'attenta valutazione rischio beneficio, stante il rischio trombotico di tali prodotti)
- Considerare la possibilità di emodialisi.

A5. ALGORITMO IN CASO DI EMORRAGIA IN PAZIENTI IN TERAPIA CON DABIGATRAN

- Documentare l'ultima assunzione di dabigatran: ritardare/ interrompere .
- Considerare la somministrazione di carbone attivo (se l'ultima assunzione di dabigatran è avvenuta < 2h)

Test da effettuare	<ul style="list-style-type: none"> - emocromo - funzione renale (clearance della creatinina) - a-PTT (test " qualitativo") Range normalità: effetto anticoagulante non presente o non rilevabile Superiore al doppio del valore di normalità: effetto anticoagulante presente - (dosaggio Dabigatran)
Misure cliniche generali	<ul style="list-style-type: none"> - accesso venoso e possibile somministrazione di liquidi - identificare e trattare la sede del sanguinamento (valutare compressione meccanica)
Misure cliniche specifiche	<ul style="list-style-type: none"> - valutare e mantenere adeguata pressione arteriosa e diuresi - ottimizzare l'ossigenazione tissutale - identificare e trattare la sede del sanguinamento (es: endoscopia, chirurgia, radiologia intervent.) - considerare emotrasfusioni (se Hb < 7gr/dl) - considerare trasfusione piastrinica (se conta piastrinica < 50.000 -70.000/mm³)

Fig. 3 - Sanguinamenti da Dabigatran: atteggiamenti generali



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

SCHEMA RIASSUNTIVO

Sanguinamenti minori e/o sovradosaggio	Sanguinamenti maggiori e/o potenzialmente pericolosi per la vita	Intervento chirurgico urgente o "non differibile"
<ul style="list-style-type: none"> • Considera la sospensione temporanea o la prosecuzione della terapia con dabigatran • Considera acido tranexamico (25 mg/kg per os o 10 mg/kg ev) velocità di infusione: 1mg/Kg/ora. • Valuta terapie associate 	<ul style="list-style-type: none"> • Considera quanto sopra • Sospendi dabigatran e applica misure di supporto • Utilizza antidoto IDARUCIZUMAB (5 gr e.v.) (due flaconi da 2,5 g da infondere e.v. in 10-15 min) • Se non disponibile antidoto: PCC (50 U/ kg) + ulteriori 25 U/kg se clinicamente necessario (no dati clinici) • aPCC [FEIBA] (50U/kg) max 200U/kg/die (non esistono significativi dati di superiorità rispetto a PCC) se disponibile aPCC può essere utilizzato prima del PCC. • considera rFVII (90-mcg/kg) (non dati riguardo a benefici evidenti) • Considera emodialisi (se disponibile entro 4 ore) ⁽¹⁶⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • Considera quanto sopra • Sospendi dabigatran • Se intervento differibile: procrastinare di 6-12 ore • Se intervento non differibile: <ul style="list-style-type: none"> - Utilizzare antidoto: IDARUCIZUMAB (5 gr e.v.) (due flaconi da 2,5 g da infondere e.v. in 10-15 min) • Se antidoto non disponibile: somministrare PCC (25-50 U/ kg)

Fig. 4 - Sanguinamenti da dabigatran(LG EHRA 2015 pag. 21 modificato)

I fattori emostatici studiati come potenziali fattori reverse dei NOA/DOAC sono i seguenti:

- PCC a 3 o 4 fattori,
- PCC attivati (aPCC o fattori bypassanti l'attività o FEIBA)
- rFVIIa.

I PCC a:

- 3 fattori contengono i fattori: II, IX e X
- 4 fattori contengono i fattori II, VII, IX, e X.

Questi farmaci sono stati storicamente usati nella terapia reverse dei pazienti in warfarin ^[3,4,7,13] con dati non completamente consistenti tra l'efficacia emostatica e l'outcome clinico ^[8,13].

In letteratura esistono dati di evidenza clinica in vitro, ex vivo, and in vivo in animali che questi fattori emostatici possano produrre un effetto reverse sull'anticoagulazione dei DOAC, molto meno validi i dati sui sanguinamenti reali (in ambito puramente clinico) per cui, in assenza di dati clinici robusti, l'uso dei PCC o aPCC dovrebbe essere limitato solo ai pazienti con sanguinamenti maggiori o life-threatening che necessitino di intervento chirurgico urgente.



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

A6. CASI PARTICOLARI

NECESSITÀ DI INTERVENTO CHIRURGICO URGENTE O "NON DIFFERIBILE" (EMERGENZA)

- 1) Rimangono validi tutti i suggerimenti di cui al paragrafo A3
- 2) Se possibile procrastinare l'intervento di almeno 12 ore dall'ultima assunzione di dabigatran.
- 3) Se possibile dosare la concentrazione del farmaco con test specifici.
- 4) Se l'intervento non è differibile, utilizzare antidoto: IDARUCIZUMAB (5 gr e.v.).
- 5) Se antidoto non disponibile somministrare PCC (25-50 U/ kg), ripetibile una o due volte.
- 6) Non è possibile dare indicazioni specifiche sulla tempistica di intervento dopo somministrazione di PCC in quanto occorre tenere in considerazione il tipo di intervento, la causa dell'eventuale sovradosaggio e la concentrazione del farmaco; in assenza di dati della letteratura è pertanto consigliabile un approccio collegiale al problema.

B - INIBITORI DIRETTI DEL FXa (APIXABAN, RIVAROXABAN, EDOXABAN)

B1. INDICAZIONI GENERALI

In tutti i casi:

- Al momento attuale non esiste un antidoto specifico per gli inibitori del fattore Xa
- Eseguire esame clinico del paziente e una accurata raccolta anamnestica.
- Informarsi sulla tempistica (rispetto all'accesso del paziente) di assunzione dell'ultima dose di farmaco e sul dosaggio in atto
- Non utilizzare strumenti "point of care" per la valutazione dello stato coagulativo
- Il test PT (ratio) fornisce informazioni "qualitative", da inquadrare sempre nel contesto clinico

B2. SOVRADOSAGGIO IN ASSENZA DI MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE

- 1) In caso di sospetto di sovradosaggio, il PT può aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedi oltre)
- 2) Attualmente esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica per Apixaban e Rivaroxaban di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco sulla base del tempo di coagulazione ottenuta valutando l'attività anti Xa.
- 3) 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.

B3. 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



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

neutralizzazione dell'effetto anticoagulante del farmaco anticoagulante con PCC richiede una valutazione di tipo rischio-beneficio.

- 4) Attualmente esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica per Apixaban e Rivaroxaban di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco sulla base del tempo di coagulazione ottenuta valutando l'attività anti Xa.
- 5) In caso di sanguinamento lieve-moderato, ritardare od omettere la dose successiva di inibitore del fattore Xa
- 6) Sostenere la diuresi
- 7) Trattamento sintomatico delle complicanze emorragiche:
 - a) Considerare misure di emostasi locale (chirurgica e non)
 - b) Supporto emodinamico con liquidi o emotrasfusioni (se necessarie)
 - c) Considerare acido tranexamico come terapia adiuvante

B4. EMORRAGIA CEREBRALE E SANGUINAMENTI POTENZIALMENTE FATALI

- 1) Rimangono validi tutti i suggerimenti di cui al paragrafo B3
- 2) Somministrare PCC (HUMAN COMPLEX 500 UI) alla posologia di 50 U/kg (somministrabili 1o 2 volte)
- 3) E' possibile prendere in considerazione concentrati del complesso protrombinico attivato (valutando attentamente il rapporto rischio beneficio, stante il rischio trombotico di tali prodotti)
- 4) Il fattore VIIa ricombinante, molto costoso e selettivo sul deficit del FVII trova indicazioni molto limitate anche in considerazione dell'assenza di forti evidenze a riguardo (tenendo in considerazione un'attenta valutazione rischio beneficio, stante il rischio trombotico di tali prodotti).

B5 . EMORRAGIA IN PAZIENTI IN TERAPIA CON INIBITORI DEL FXa

Documentare l'ultima assunzione di farmaco: ritardare / interrompere

Test da effettuare	- Emocromo - PT (ratio): Range normalità: effetto anticoagulante non presente o non rilevabile Superiore al doppio del valore di normalità: effetto anticoagulante presente - (dosaggio specifico farmaco)
Misure cliniche generali	- Assicurare un accesso venoso e possibile somministrazione di liquidi - Identificare e trattare la sede del sanguinamento (valutare la compressione meccanica)
Misure cliniche specifiche	- Valutare e mantenere adeguata pressione arteriosa e diuresi - Ottimizzare l'ossigenazione tissutale - Identificare e trattare la sede del sanguinamento (es. endoscopia, chirurgia, radiologia interv.) - Considerare emotrasfusioni (se Hb < 7 gr/dl) - Considerare trasfusioni piastriniche (se conta piastrinica < 50.000-70.000/mm ³)

Fig. 5 - Sanguinamenti da inibitori Xa(LG EHRA 2015 pag. 21 modificato)



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

SCHEMA RIASSUNTIVO

Sanguinamenti minori e/o sovradosaggio	Sanguinamenti maggiori e/o potenzialmente pericolosi per la vita	Necessità di int. chirurgico urgente o "non differibile"
<ul style="list-style-type: none"> • Considera la sospensione temporanea o la prosecuzione della terapia con inibitori del fattore Xa. • Considera acido tranexamico (25 mg/kg per via orale o 10 mg/kg per via ev) 	<ul style="list-style-type: none"> • Considera quanto sopra • Sospendi il farmaco • Somministra acido tranexamico (1gr ev)+ eventuale infusione (1mg/Kg/ora) • PCC (50 U/ kg) + ulteriori 25 U/kg se clinicamente necessario (dati su volontari sani) • aPCC [FEIBA] (50U/kg) max 200U/kg/die (non esistono dati clinici di superiorità rispetto a PCC) se disponibile aPCC può essere utilizzato prima del PCC • considera rFVII (90-mcg/kg) (non dati riguardo a benefici evidenti). 	<ul style="list-style-type: none"> • Considera quanto sopra • Sospendi il farmaco • Se intervento differibile: procrastinare di 6-12 ore • Se intervento non differibile: Somministrare PCC (25-50 U/ kg)

(Fig. 6 - Sanguinamenti da inibitori Xa (LG EHRA 2015 pag. 21 modificato)

B6. CASI PARTICOLARI

NECESSITÀ DI INTERVENTO CHIRURGICO URGENTE O "NON DIFFERIBILE" (EMERGENZA)

1. Rimangono validi tutti i suggerimenti di cui al paragrafo 3
2. Se possibile procrastinare l'intervento di 6-12 ore.
3. Se intervento non differibile, somministrare PCC alla posologia di 25-50 U/kg (somministrabili 1 o 2 volte).
4. Se possibile dosare la concentrazione del farmaco con test specifici.
5. Non è possibile dare indicazioni specifiche sulla tempistica di intervento dopo somministrazione di PCC in quanto occorre tenere in considerazione il tipo di intervento, la causa dell'eventuale sovradosaggio e la concentrazione del farmaco; in assenza di dati della letteratura è pertanto consigliabile un approccio collegiale al problema.

NAO - MONITORAGGIO ATTIVITA' ANTICOAGULANTE

N.B.
A causa della loro attività antitrombotica diretta, dovuta al profilo farmacodinamico dei NOA, NON è indicato un monitoraggio di routine dell'attività anticoagulante.

Le condizioni nelle quali è opportuno un monitoraggio dell'attività anticoagulante dei NAO sono:

- necessità di intervento chirurgico urgente o "non differibile" (emergenza)
- sanguinamenti maggiori definiti da:
 - manifestazioni emorragiche in corso di terapia con i NAO
 - sovradosaggio
 - improvviso peggioramento della funzione renale



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

- peso corporeo estremamente sotto/sovra norma ($< 50 \text{ kg}$ o $> 150 \text{ kg}$)
- uso concomitante di farmaci che interferiscono con i NAO (rif. doc NAO_Gestione Follow up, capitolo: "Interazioni Farmacologiche")

Nell'interpretazione di un test coagulativo in pazienti in trattamento con NAO è fondamentale sapere quando, rispetto al momento del prelievo di sangue, è stato assunto il farmaco.

L'effetto massimo sulla coagulazione compare alla massima concentrazione plasmatica che si ha a 3 ore dall'ingestione (PICCO). Un test coagulativo ottenuto da campioni raccolti a 3 ore dall'ingestione (livello massimo) mostrerà un maggior impatto sulla coagulazione rispetto a campioni raccolti a 12 o 24 ore dall'ingestione della medesima dose (NADIR).

In aggiunta dovrebbe essere valutata l'emivita del farmaco, dipendente dal profilo clinico del paziente ($>$ nell'anziano e in caso di insufficienza renale). (LG ERHA 2015)

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Plasma peak level	2 h after ingestion	1–4 h after ingestion	1–2 h after ingestion	2–4 h after ingestion
Plasma trough level	12 h after ingestion	12 h after ingestion	24 h after ingestion ³⁶	24 h after ingestion
PT	Cannot be used	Can be prolonged but no known relation with bleeding risk ³⁷	Prolonged but variable and no known relation with bleeding risk ^{36,38} Range at trough: NA	Prolonged but no known relation with bleeding risk Range at trough: 12–26 s with Neoplastin Plus as reagent; local calibration required
INR	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used
aPTT	Range (P10–P90) at trough D150: 40.3–76.4 s Range (P10–P90) at trough D110: 37.5–60.9 s At trough: $> 2 \times$ ULN may be associated with excess bleeding risk ³⁹	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ³⁶	Cannot be used
dTT	No data from RE-LY trial on range of values At trough: $> 200 \text{ ng/mL}$, $\geq 65 \text{ s}$ may be associated with excess bleeding risk ^{39,40}	Cannot be used	Cannot be used ⁴¹	Cannot be used
Anti-FXa chromogenic assays	Not applicable	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 1.4–4.8 IU/mL	Quantitative ⁴¹ ; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 0.05–3.57 IU/mL ²	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 6–239 $\mu\text{g/L}$
ECT	Range (P10–P90) at trough D150: 44.3–103 Range (P10–P90) at trough D110: 40.4–84.6 At trough: $\geq 3 \times$ ULN: excess bleeding risk ³⁹	Not affected ³⁷	Not affected	Not affected
ACT	Rather flat dose response. No investigation on its use. Limited utility	No data. Cannot be used	No data. Cannot be used	Minor effect. Cannot be used

Fig. 7- Interpretazione test coagulativi (dose standard in paz. con normale funzionalità renale)

DOSAGGIO NAO/DOAC

L'esigenza di poter o meno implementare test laboratoristici inerenti l'attività dei NAO parte necessariamente dalle seguenti considerazioni:

1. Nel caso dei nuovi anticoagulanti orali non è giustificabile un dosaggio al solo scopo di monitoraggio farmacologico (a differenza di quanto avviene per i TAO tradizionali).
2. E' giustificabile e giustificato invece il dosaggio di tali farmaci in casi di urgenza (emorragie in atto o eventi trombotici/ischemici in pazienti in trattamento).
3. La caratteristica di urgenza giustifica ampiamente l'implementazione di tali dosaggi nei laboratori che insistono in strutture ospedaliere sedi di Pronto Soccorso.
4. L'ipotesi di concentrazione di tali dosaggi in una unica sede vanificherebbe gran parte della urgenza stessa.



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

5. La caratteristica che da sempre ha contraddistinto l'impostazione voluta per il lavoro di aggregazione/concentrazione dei test di laboratorio in una o più sedi è quella di porre al primo posto le esigenze del paziente.

Tutto ciò premesso, si ritiene auspicabile la possibilità di implementare questi dosaggi presso tutti i laboratori dell'area negli ambiti dei diversi Servizi per soddisfare le esigenze urgenti nei casi ritenuti clinicamente necessari.

Alla data odierna i test in oggetto sono disponibili presso i seguenti laboratori:

- AOU Novara - Laboratorio Ricerche Chimico Cliniche (RRCC), richiedibile h 24, sia in routine che in regime di urgenza, secondo procedure concordate. (Settore urgenze tel. 0321 3733494)
- Ospedale degli Infermi di Biella - Laboratorio Ricerche Chimico Cliniche, richiedibile h 24, sia in routine che in regime di urgenza, secondo procedure concordate. (Settore urgenze tel. 015 15154914 cordless int 4999)

In caso di situazioni urgenti presentatisi in sedi diverse fare riferimento ai Laboratori di competenza per le indicazioni del caso.

NAO – TEST DI LABORATORIO DISPONIBILI

Alla data odierna sono disponibili presso:

- **Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche (RRCC) -AOU "Maggiore della Carità" di Novara**
- **Laboratorio (RRCC) - "Ospedale degli Infermi" di Biella**

i seguenti test:

- Dosaggio DABIGATRAN (tempo di Trombina su plasma diluito)
- Dosaggio RIVAROXABAN (metodo di valutazione dell'attività anti Xa)
- Dosaggio APIXABAN (metodo di valutazione dell'attività anti Xa)

Dabigatran - esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco sulla base del tempo di coagulazione ottenuta con il dTT "diluted thrombin time".

Apixaban e Rivaroxaban - esiste la possibilità, attraverso una curva di calibrazione specifica di valutare l'effettiva concentrazione del farmaco valutando l'attività anti Xa, con un test cromogenico.

I test sono disponibili presso:

Laboratorio (RRCC) dell'AOU Novara, richiedibili h 24, secondo procedure concordate (Settore urgenze tel. 0321 3733494).

laboratorio (RRCC) dell'Ospedale degli Infermi di Biella, richiedibili h 24, secondo procedure concordate (Settore urgenze tel. 015 15154914, cordless int. 4999).

ALLEGATI

- NAO_Gestione Follow up



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA
ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA
ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

BIBLIOGRAFIA

LINEE GUIDA CONSIDERATE

1. American Heart Association and American College of Cardiology (AHA/ACC 2014) January CT, Wann LS, Alpert JS, et al, and the ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:2071–104
2. American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis (Ninth Edition) recommendations on antithrombotic therapy for atrial fibrillation can be found in *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e531S full-textor at National Guideline Clearinghouse 2012 Jun 4:35270
3. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guideline on management of patients with atrial fibrillation can be found in *Circulation* 2014. Dec 2;130(23):e199
4. European Heart Rhythm Association (EHRA) update 2015 edition of NAOC: EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation *Europace* 2015

PUBBLICAZIONI

1. Aronis. Konstantinos N., Hylek Elaine M. "Who, when and how to reverse non -vitamin K oral anticoagulants" - *J Thromb Thrombolysis* 2016, 41: 253-272 Springer 2015 december.
2. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127:634–40.36 Alexander JH, Lopes RD,
3. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF (2010) Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang* 99(3):251–260. doi:10.1111/j.1423-0410.2010. 01339.x
4. Deveras RA, Kessler CM (2002) Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 137(11):884–888
5. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al, and the **ROCKET AF** Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with non valvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130:138–46.
6. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the **ARISTOTLE** trial. *Eur Heart J* 2014; 35:1864–72.
7. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG (1992) Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 23(7):972–977
8. Frontera JA, Gordon E, Zach V, Jovine M, Uchino K, Hussain MS, Aledort L (2014) Reversal of coagulopathy using prothrombin complex concentrates is associated with improved outcome compared to fresh frozen plasma in warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 21(3):397–406. doi:10. 1007/s12028-014-9972-0
9. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al, and the **RE-LY** Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15 400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014; 129:1568–76 (teniamo entrambe?)
10. Kepplinger J et al "Standardized use of novel oral anticoagulants plasma level thresholds in a new thrombolysis decision making protocol"- *J Thromb Thrombolysis* ; Springer 2015 may,



A.S.L. BI
Azienda Sanitaria Locale
di Biella



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli



REGIONE PIEMONTE

ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA

ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA

ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA

PAZIENTI IN TRATTAMENTO NAO - GESTIONE FOLLOW UP

11. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al, and the RE-LY Investigators. 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; 63:321–28.
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383:955–62.
13. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN (2013) Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasmacontrolled, phase IIIb study. Circulation 128(11):1234–1243. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283
14. Savelieva I, Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Clin. Cardiol 2014; 37:32–47.
15. Skolnick BE, Mathews DR, Khutoryansky NM, Pusateri AE, Carr ME (2010) Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects. Blood 116(5):693–701. doi:10.1182/blood-2009-11-253492
16. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an openlabel, parallel-group, single-centre study. Clin Pharmacokinet 2010; 49:259 –68.
17. Van Es N., Coppens M., Schulman S., Middeldorp S. and Büller H.R. " Direct Oral Anticoagulant compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials" 2014 Blood 124:1968-1975
18. Verheugt Freek W.A., Granger Christopher B."Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs." Published Online March 14, 2015, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60245-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60245-8)

SITI DI RIFERIMENTO

- 1) <http://www.agenziafarmaco.it/content/uso-speciale-dei-farmaci>
- 2) http://www.agenziafarmaco.it/sites/default/files/tipo_file861e_0.pdf
- 3) <http://www.agenziafarmaco.it/content/farmaci-label>; <http://www.agenziafarmaco.it/content/farmaci-label-aggiornamento-elenco-medicinali-erogabili-dal-ssn-l64896>
- 4) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/allegato-1-farmaci-con-uso-consolidato-nel-trattamento-dei-tumori-solidi-nell-adulto.pdf>
- 5) <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57> (x calcolatore dose)
- 6) http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (xCTCAE)
- 7) [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60245-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60245-8)
- 8) www.NAOCforAF.eu.