

GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Gli eventi emorragici spontanei o traumatici del Paziente in Terapia Anticoagulante Orale (TAO) vengono distinti in maggiori o minori.

EMORRAGIE MAGGIORI

1. Intracranica
2. Oculare (retinica, con riduzione del visus)
3. Intra-articolare
4. Retroperitoneale
5. Emoperitoneo (spontaneo/traumatico)
6. Ematoma spinale
7. Emotorace (spontaneo/traumatico)
8. Emorragia digestiva (ematemesi/melena)
9. Shock emorragico da qualunque causa
10. Tutte le emorragie che richiedono un intervento chirurgico o una manovra invasiva
11. Tutte le emorragie che provocano un calo di Hb >2 g/dl o rendono necessaria una trasfusione con 2 o più unità di emazie concentrate

EMORRAGIE MINORI

Tutte quelle che non rientrano nelle categorie precedenti

CONDOTTA TERAPEUTICA IN CASO DI EMORRAGIA

Tutti i pazienti con emorragia minore o maggiore, traumatica o spontanea devono eseguire un profilo coagulativo.

EMORRAGIE MINORI

1) **INR NEL RANGE TERAPEUTICO:** trattamento delle cause locali di sanguinamento. L'INR va mantenuto nel range terapeutico e consigliata visita presso il Centro Emostasi, negli orari di attività ambulatoriale, per decidere l'eventuale riduzione della posologia.

2) **INR SUPERIORE AL RANGE TERAPEUTICO:** è opportuno riportare rapidamente l'INR nell'intervallo terapeutico mediante i seguenti interventi:

- Se INR è al di sopra del range terapeutico ma inferiore a 5, è indicato non somministrare la terapia della giornata (se non ancora assunta) e/o quella del giorno successivo.
- Se INR è compreso fra 5 - 8, la terapia va sospesa per 48 ore e vanno somministrati 2 mg di Vitamina K per os (2 gocce). Se non si dispone della Vitamina K in gocce, si potrà somministrare per via ev (1 fiala= 10mg - diluita con sol. Fisiologica in una siringa da 10ml >> 2ml da somministrare in fleboclisi o bolo lento ev).
- Per valori di INR superiori a 8, si raccomanda la somministrazione di 5 mg (5 gocce) di Vitamina K per os, con sospensione della dose per 48 h. Se non si dispone della Vitamina K in gocce, si potrà somministrare per via ev (1 fiala= 10mg - diluita con sol. Fisiologica in una siringa da 10ml >> 5ml da somministrare in fleboclisi in 100ml di sol. fisiologica).

In tutti i casi suddetti deve essere consigliato il controllo presso il Centro Emostasi per decidere eventuale riduzione della posologia, negli orari di attività ambulatoriale del Centro (allegato A).

EMORRAGIE MAGGIORI

Interrompere la somministrazione dell'anticoagulante orale.

E' indicata la somministrazione di:

- **5 mg di Vitamina K endovena in 100ml soluzione fisiologica** (la vitamina K richiede almeno 4-6 ore di latenza per divenire efficace e garantisce il mantenimento di una normale emostasi nel lungo periodo).
(Classe I, livello di evidenza B)
- **concentrati protrombinici** (KEDCOM, fiale da 500 UI). La dose di 20-50 U/Kg in base al valore di INR:
 - 20 UI/kg se $INR \leq 2.0$
 - 30 UI/kg se INR 2.1- 3.9
 - 40 UI/kg se INR 4.0 - 5.9
 - 50 UI/Kg se $INR \geq 6.0$

La dose può essere infusa in 15-20 minuti. **E' richiesto il consenso informato e la conservazione del numero del lotto come per tutti gli emoderivati.** (Classe IIb, livello di evidenza B)

- In alternativa, e comunque **solo come seconda scelta, nel caso sia impossibile reperire dei concentrati protrombinici**, è possibile utilizzare il plasma fresco congelato alla dose di **15 ml/Kg di peso corporeo** (1 sacca da aferesi = circa 500 ml).

Il ricorso ai concentrati protrombinici è legata alle seguenti motivazioni:

- ✓ rapidità ed efficacia procoagulante dei concentrati protrombinici
- ✓ pericolosità dell'infusione di grandi volumi di liquidi (inevitabili se si sceglie il plasma fresco)

- ✓ rischio estremamente ridotto di trasmissione di agenti virali

Nelle **emorragie cerebrali potenzialmente letali** e con scarsa efficacia delle misure già adottate, è possibile considerare la somministrazione di **FVII_r** (classe II b, livello di evidenza B).

In questi casi occorre ottenere una rapida e completa normalizzazione della coagulazione non appena precisata la diagnosi; è importante infatti contenere l'espansione dell'ematoma nelle primissime fasi dalla sua comparsa.

Il fattore VII attivato ottenuto da DNA ricombinante è una glicoproteina vitamina K-dipendente che attiva la via estrinseca della cascata coagulativa, normalizzando rapidamente il valore INR.

Il fattore VIIa ricombinante presenta le seguenti caratteristiche:

- ✓ Rapidità di normalizzazione dell'INR
- ✓ Sicurezza, non è un emoderivato.
- ✓ Breve emivita (2,5 h), possibilità di indurre un minor numero di eventi trombotici nei pazienti ad elevato rischio cardioembolico

Nella linea guida per il trattamento dell'emorragia intracranica spontanea (Circulation 2007 "Guidelines for the Management of spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults) è considerato come opzione classe IIb con livello evidenza B (nel paziente non anticoagulato)

Il fattore VIIa ricombinante (NOVOSEVEN fiale da 1,2 mg/2ml; 0,6mg/ml=600µg/ml) deve essere somministrato alla dose di 40 microgrammi/kg - vedi schema seguente:

Peso Kg	n° fiale
40-54	3
55-69	4
70-84	5
85-100	6

La soluzione ricostituita e portata a temperatura ambiente va somministrata in bolo e.v. in 2-5 minuti.

La somministrazione di fattore VII deve essere preceduta dall'infusione lenta di 10 mg di vitamina K e.v.

TRAUMI CRANICI O TORACO-ADDOMINALI IN ASSENZA DI SANGUINAMENTO DOCUMENTATO DA DIAGNOSTICA STRUMENTALE

In caso di trauma la TAO deve essere sospesa per 24 ore e deve essere eseguita adeguata diagnostica strumentale (TC, ecografia) per escludere la presenza di lesioni organiche.

- In caso di **diagnostica negativa**, è comunque necessario mantenere il paziente in osservazione per 24-48 ore per il pericolo di eventi emorragici tardivi. Se il valore di INR è nell'intervallo terapeutico, i pazienti con trauma possono essere gestiti con una semplice riduzione della posologia dell'anticoagulante orale.

In caso di INR al di sopra dell'intervallo terapeutico ci si comporta come nelle emorragie minori

- In caso di **diagnostica positiva** per emorragia maggiore (intracranica, intraaddominale etc.), comportarsi secondo protocollo terapeutico per emorragie maggiori

RIPRESA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE

DOPO EMORRAGIA MAGGIORE

In caso di elevato rischio trombotico (ad esempio recente episodio tromboembolico, protesi meccanica valvolare cardiaca), vi è indicazione dopo alcuni giorni di wash out a profilassi con eparina a basso peso molecolare (ad es. enoxaparina 4000UI/die, dalteparina 5000UI/die).

La ripresa dell'anticoagulante orale verrà decisa in accordo con i medici del Centro Emostasi.

BIBLIOGRAFIA:

- Broderick J., Connolly S. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral hemorrhage in Adults. *Circulation* 2007;116:e391-e413
- Mayer SA. Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2007;38:763-767
- Mayer SA. Complications in patients with intracerebral hemorrhage treated with recombinant factor VIIa. *Neurology* 2007;69:319-320
- Aguilar MI, Hart RG. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* .January 2007;82(1):82-92
- Mayer SA, Brun NC. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *New England Journal of Medicine* 2005;352:777-85
- Grounds R, Bolan C. Clinical experiences and current evidence for therapeutic recombinant factor VIIa treatment in nontrauma settings. *Critical Care* 2005, 9(supl 5): S29-S36
- Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage; *Stroke* 2003;34:224-229
- Yasaka M., Sakata T. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thrombosis research* 108 (2003) 25-30
- Cartmill M., Dolan G. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *British Journal of Neurosurgery* 2000; 14(5) 458-461

Cosenza, 29.11.2017

Aggiornamento del 19.3.2018

Michele Mitaritunno