

## ISTRUZIONE OPERATIVA FINALIZZATA ALL'UTILIZZO DI IDARUCIZUMAB NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON DABIGATRAN

### PREMESSA

I DOAC/NOA (Direct Oral AntiCoagulants/New Oral Anticoagulants) rappresentano un'evoluzione nella gestione della terapia antitrombotica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e nei pazienti con tromboembolismo venoso (TEV).

La ricerca farmacologica ha sviluppato farmaci anticoagulanti orali con caratteristiche di sicurezza almeno sovrapponibili alla terapia anticoagulante orale classica con AVK (Antagonisti Vitamina K) e con un meccanismo d'azione che rende più semplice la gestione del dosaggio e riduce le interazioni farmacologiche.

I DOAC/NOA hanno in comune la caratteristica di essere inibitori diretti dei fattori coinvolti nella via comune della coagulazione.

Hanno una emivita relativamente breve (8-15 ore) il che rende necessario, in fase di raccolta anamnestica da parte del medico, individuare l'ora dell'ultima assunzione del farmaco.

I DOAC/NOA hanno un rapido assorbimento (2-4 ore).

Le terapie anticoagulanti, benché efficaci nel ridurre il rischio tromboembolico, sono gravate da un rischio non trascurabile di emorragie maggiori che talvolta possono mettere a rischio la vita del paziente o causare la perdita di funzione di un organo.

L' Idarucizumab, antidoto specifico di Dabigatran, è un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato (Fab) che si lega con altissima affinità a Dabigatran.

Circa 300 volte più potente dell'affinità di legame di Dabigatran per la trombina, il complesso Idarucizumab-Dabigatran è caratterizzato da un'associazione rapida e da una dissociazione estremamente lenta che lo rendono un complesso molto stabile. Idarucizumab si lega in maniera potente e specifica a Dabigatran e ai suoi metaboliti e ne neutralizza l'effetto anticoagulante.

Nella gestione clinica del paziente in trattamento con Dabigatran si può rendere necessaria l'inattivazione rapida (*reverse*) dei suoi effetti anticoagulanti attraverso la somministrazione dell'antidoto specifico Idarucizumab. Ciò può rendersi necessario in presenza di:

- **evento emorragico maggiore che determina rischio di vita per il paziente e/o la perdita di funzione di un organo**: queste condizioni richiedono, oltre ai trattamenti

terapeutici generali e alla sospensione di Dabigatran, provvedimenti specifici come il rapido *reverse* dell'attività anticoagulante del farmaco

- **evento emorragico maggiore che non determina rischio di vita per il paziente e/o la perdita di funzione di un organo**: queste condizioni richiedono provvedimenti terapeutici generali, la sospensione temporanea del farmaco e, a giudizio clinico, il rapido *reverse* dell'attività anticoagulante di Dabigatran
- **intervento chirurgico e/o procedura invasiva in emergenza/ urgenza**: queste condizioni richiedono provvedimenti terapeutici generali, la sospensione temporanea del farmaco e a giudizio clinico il rapido *reverse* dell'attività anticoagulante di Dabigatran

## 1. SCOPO/OBIETTIVO

La presente istruzione operativa intende fornire ai Medici della UOC di MCAE gli strumenti conoscitivi e decisionali generali necessaria alla gestione di pazienti in terapia con Dabigatran che manifestino un evento emorragico maggiore o necessitino di un intervento chirurgico e/o di manovra invasiva in emergenza/urgenza.

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE E LUOGO

La presente istruzione operativa deve essere applicata dal personale medico della UOC di MCAE ogni qualvolta vi è la necessità di utilizzare l'antidoto Idarucizumab nei pazienti in terapia con Dabigatran che manifestino un evento emorragico maggiore o necessitino di un intervento chirurgico e/o manovra invasiva in emergenza/urgenza.

## 3. RESPONSABILE DELLA PROCEDURA

Dr. Michele Mitaritunno - Direttore UOC MCAE

## 4. RIFERIMENTI NORMATIVI E DOCUMENTALI

- Gruppo Lavoro Multidisciplinare della Regione Emilia Romagna: *indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali* (Settembre 2016)
- Levy Jh, Ageno W et al - *When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants* (Journal Of Thrombosis and Haemostasis - Recommendations and Guidelines - 2016)
- C. Pollack et al - *Idarucizumab for Dabigatran reversal* (The New England Journal of Medicine - 2015)

- Ruff CT et al - *Management of bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in the era of specific reversal agents* (Circulation 2016)

## 5. PROCESSO/MODALITÀ OPERATIVE

In presenza di:

- a. **evento emorragico maggiore che determina rischio di vita per il paziente e/o la perdita di funzione di un organo**

É indicato il rapido *reverse* dell'attività anticoagulante di Dabigatran, utilizzando l'antidoto Idarucizumab.

Il Medico che prende in carico il paziente, stabilito l'orario dell'ultima assunzione di Dabigatran e la dose assunta (110mg e/o 150mg) sospende il farmaco anticoagulante e garantisce la terapia di supporto (es.: emotrasfusione).

Sarà altresì indicato:

- eseguire test di compatibilità finalizzati ad eventuale emotrasfusione
- eseguire test di coagulazione, emocromo, funzionalità epato-renale e, in base al giudizio clinico, eventuali ulteriori esami ematochimici richiedibili in urgenza
- procedere alla somministrazione di Idarucizumab

Nei pazienti con insufficienza renale, epatica e negli anziani di età pari o superiore a 65 anni non è indicata la modificazione della dose di Idarucizumab (vedasi scheda tecnica).

Per la somministrazione di Idarucizumab non è necessario il consenso informato del paziente.

- b. **evento emorragico maggiore che non determina rischio di vita per il paziente e/o la perdita di funzione di un organo**

Il rapido *reverse* dell'attività anticoagulante di Dabigatran mediante l'utilizzo dell'antidoto Idarucizumab non è sempre indicato.

Il Medico che prende in carico il paziente, stabilito l'orario dell'ultima assunzione di Dabigatran e la dose assunta (110mg e/o 150mg) sospende il farmaco anticoagulante e garantisce la terapia di supporto (es.: emotrasfusione).

Sarà altresì indicato:

- eseguire test di compatibilità finalizzati ad eventuale emotrasfusione

- eseguire test di coagulazione, emocromo, funzionalità epato-renale e, in base al giudizio clinico, eventuali ulteriori esami ematochimici richiedibili in urgenza
- valutare se è indicato il rapido *reverse* dell'attività anticoagulante di Dabigatran con la somministrazione di Idarucizumab, in base alla condizione clinica del paziente, al tipo e alla sede dell'emorragia maggiore

Nei pazienti con insufficienza renale, epatica e negli anziani di età pari o superiore a 65 anni non è indicata la modificazione della dose di Idarucizumab (vedasi scheda tecnica).

Per la somministrazione di Idarucizumab non è necessario il consenso informato del paziente.

c. **intervento chirurgico e/o procedura invasiva in emergenza/urgenza**

Il Medico che prende in carico il paziente, stabilito l'orario dell'ultima assunzione di Dabigatran e la dose assunta (110mg e/o 150mg) sospende il farmaco anticoagulante e garantisce la terapia di supporto.

Sarà altresì indicato:

- eseguire test di compatibilità finalizzati ad eventuale emotrasfusione
- eseguire test di coagulazione, emocromo, funzionalità epato-renale e, in base al giudizio clinico, eventuali ulteriori esami ematochimici richiedibili in urgenza
- valutare se è indicato il rapido *reverse* dell'attività anticoagulante di Dabigatran con la somministrazione di Idarucizumab, in base alla condizione clinica del paziente, al tipo di intervento chirurgico e/o procedura invasiva da eseguire

L'indicazione alla somministrazione di antidoto Idarucizumab per annullare l'eventuale effetto anticoagulante del Dabigatran ed eseguire l'intervento chirurgico con emostasi efficace e/o la procedura invasiva in emergenza/urgenza verrà valutata dai clinici in base al livello di urgenza dell'intervento/manovra invasiva e tenendo comunque conto dell'emivita del farmaco.

Nei pazienti con insufficienza renale, epatica e negli anziani di età pari o superiore a 65 anni in cui si opta per la somministrazione dell'Idarucizumab non è indicata la modificazione della dose del farmaco (vedasi scheda tecnica).

Per la somministrazione di Idarucizumab non è necessario il consenso informato del paziente.

## 6. MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Idarucizumab (Praxbind®) deve essere somministrato alla dose di 5g e.v. (2 flaconi da 2.5 g/50ml) come infusione per via endovenosa consecutive della durata di 5-10 minuti ciascuna a distanza di non più di 15 minuti l'uno dell'altro.

E' previsto dalla scheda tecnica di Idarucizumab che la somministrazione possa essere ripetuta allo stesso dosaggio 5gr (due fiale da 2.5g/50mL) nelle seguenti condizioni:

- in presenza di recidiva di sanguinamento clinicamente rilevante con tempi di coagulazione prolungati o presenza di concentrazioni rilevabili del farmaco (se misurabile)
- se la potenziale ricomparsa di sanguinamento dovesse essere pericolosa per la vita in presenza di tempi di coagulazione prolungati o presenza di concentrazioni rilevabili del farmaco (se misurabile)
- se i pazienti dovessero avere necessità di un secondo intervento chirurgico di emergenza in presenza di tempi di coagulazione prolungati o presenza di concentrazioni rilevabili del farmaco (se misurabile)

Cosenza, 24.7.2017

Michele Mitaritunno