

L'esperienza del Centro Antiveneni di Pavia e le richieste sui problemi dei nuovi anticoagulanti orali diretti (NAO)



Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento Politiche Antidroga
National Early Warning System

Ministero della Salute
Difesa Civile - Scorta Nazionale Antidoti
Centro di Riferimento Nazionale

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento della Protezione Civile
Centro di Competenza

www.cavpavia.it
☎ 0382-24444
✉ cnit@fsm.it

☎ 0382-24444

Carlo A. Locatelli, Azzurra Schicchi
Centro Antiveneni di Pavia e Centro Nazionale di informazione Tossicologica, Laboratorio di
Tossicologia Clinica e Sperimentale, Servizio di Tossicologia
IRCCS Ospedale di Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

Istituti
Clinici
Scientifici
Maugeri

- Setting: CAV Pavia – DEA

Funzioni dei Centri Antiveneni

- consulenza specialistica a distanza
- cura degli intossicati
- documentazione
- prevenzione
- tossico- e farmaco-vigilanza
- antidoti
- formazione
- diagnostica analitica di tipo tossicologico
- ricerca tossicologica ed epidemiologica



WHO, Poison Control Centres guidelines, 1950-1997

International Health Regulations, 2015

Accordo Stato-Regioni 28-02-2008 → n. 17 funzioni

LEA, 2016

CAV italiani: gli ultimi 40 anni

- 1965-1990: circa 35 CAV
 - Prevalentemente come parte di altri dipartimenti/reparti
 - progressiva riduzione “spontanea” (servizi minori,
- 1990 - oggi: “formalmente” 9 CAV (MinSal)
 - Bergamo, Milano, **Pavia** (Lombardia)
 - Genova (Liguria)
 - Firenze (Toscana)
 - Roma (2 CAV + CAV Ped - Lazio)
 - Napoli (Campania)
 - Foggia (Puglia)



CENTRO ANTIVELENI PAVIA
CAV
CNI
CENTRO NAZIONALE
INFORMAZIONE
TOSSICOLOGICA



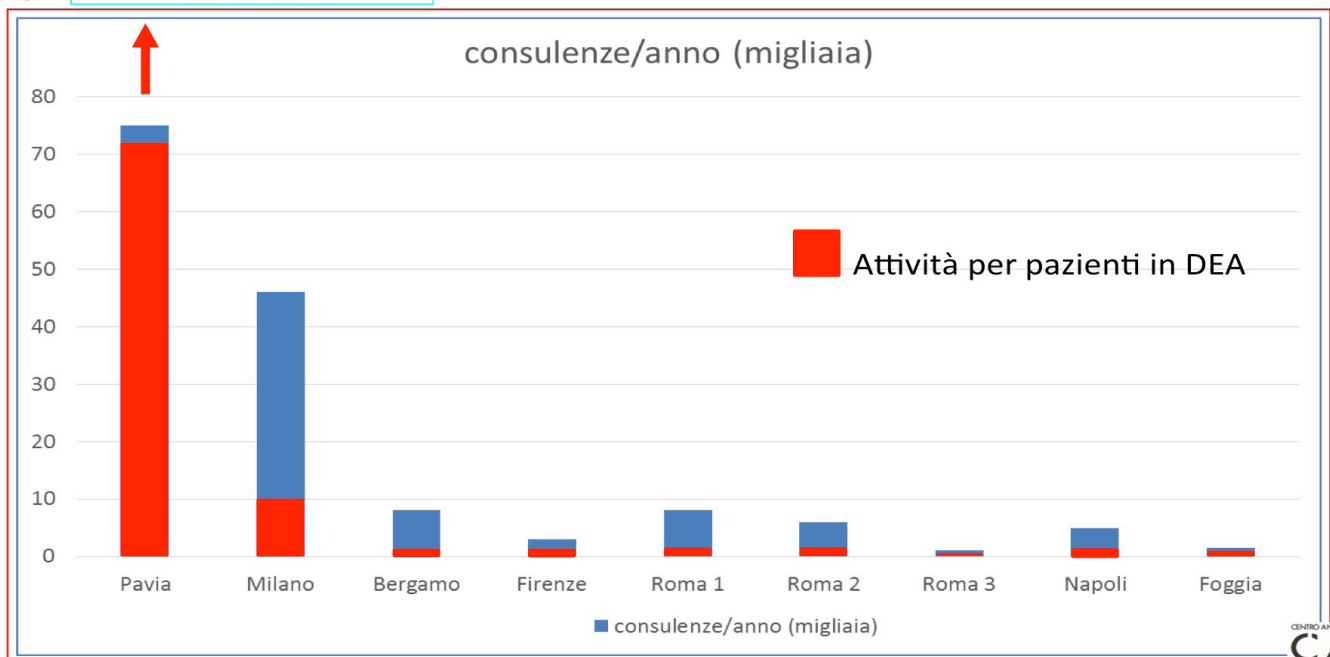
Presidency of the Ministry Council
Dipartimento Politiche Antidroga
National Early Warning System



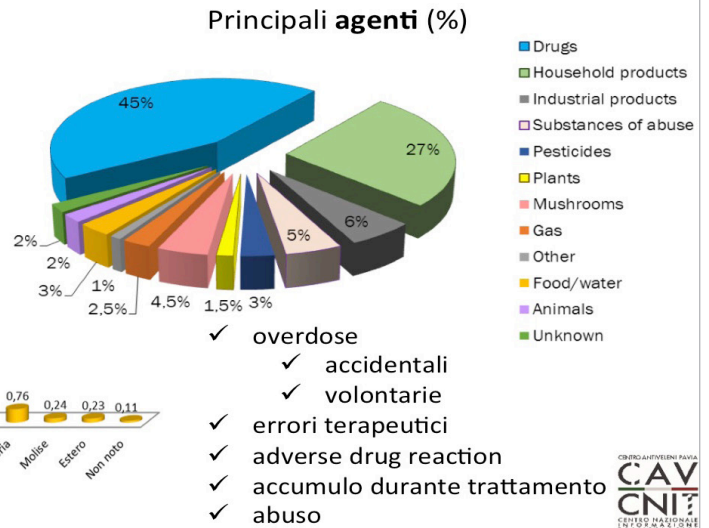
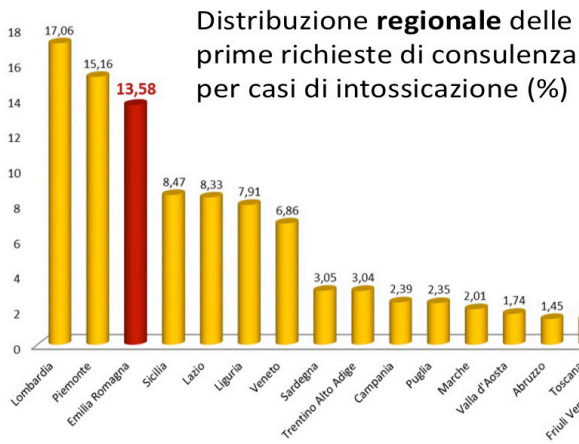
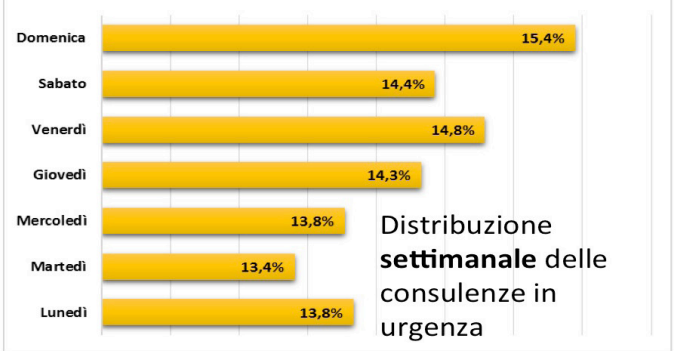
National Antidotes Stockpile
Ministry of Health - Civil Defense
Advisory Centre



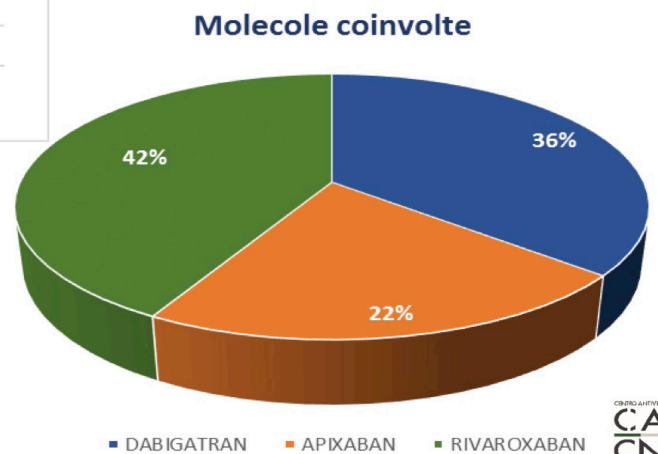
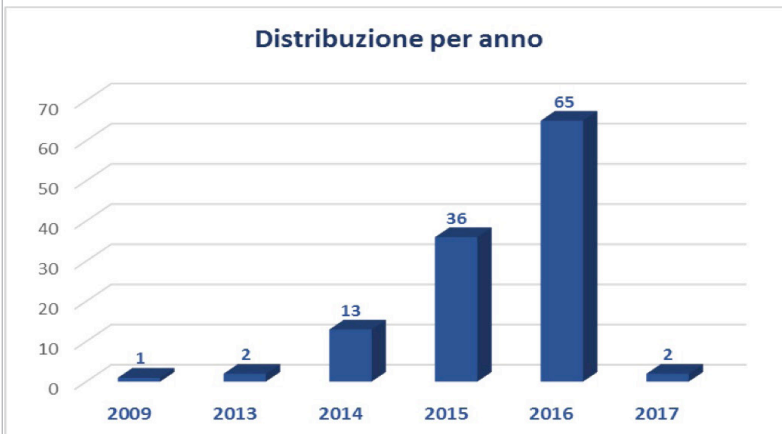
Presidency of the Ministry Council
Dipartimento della Protezione Civile
Reference Centre



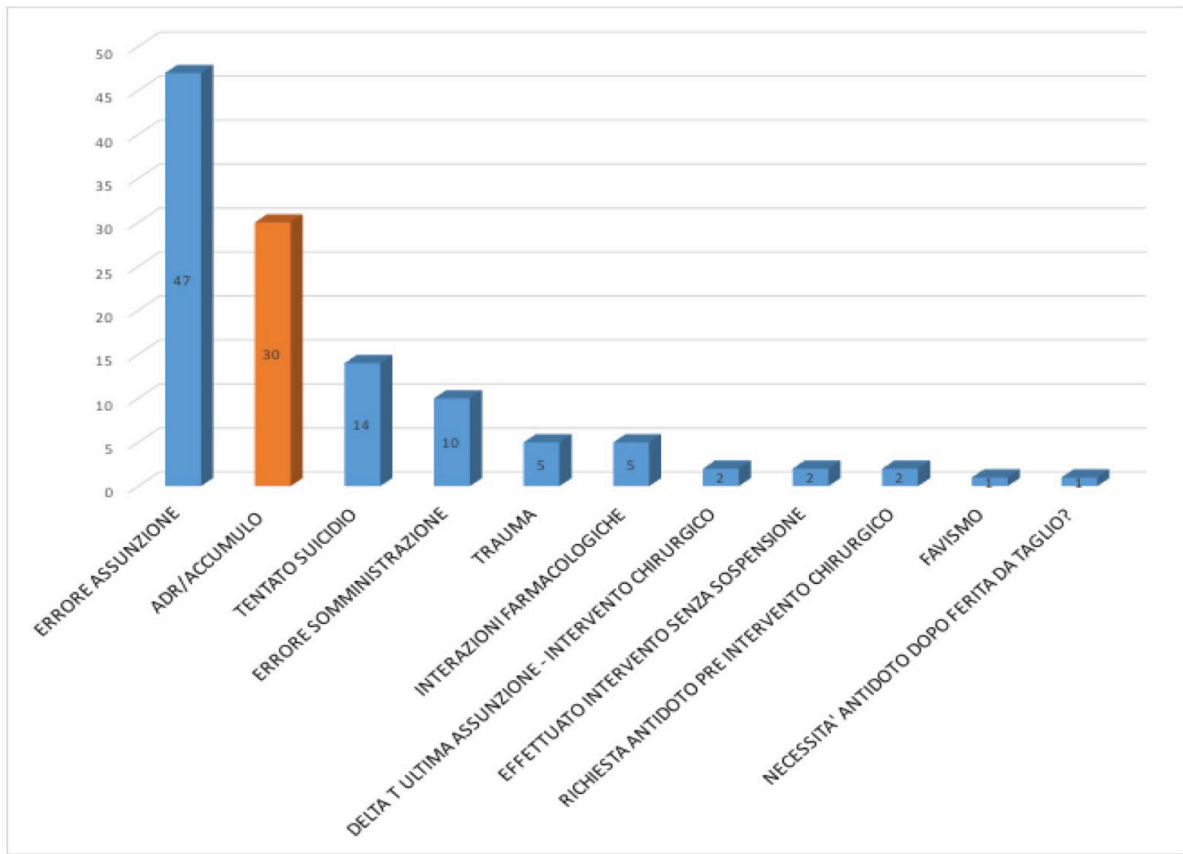
CENTRO ANTIVELENI PAVIA
CAV
CNI
CENTRO NAZIONALE
INFORMAZIONE
TOSSICOLOGICA



Casistica consulenze in urgenza per NAO 01.2009 – 01.2017 → 119 casi



Motivo della consulenza tossicologica



NAO → motivo della consulenza (n. = 119 casi)

Motivo consulenza	n. casi	Età (aa)	Outcome
Errore assunzione (dose doppia)	47	38-89	Tutti asintomatici
ADR/ACCUMULO	30	56-91	n. 6 decessi + 24 sanguinamento
Tentato Suicidio (4 - 30 cp)	14 (12 in T, 2 non in T)	25-91	<ul style="list-style-type: none"> • 13 asintomatici (con trattamenti) • 1 ematuria
Errore di somministrazione	10 • 7 bamb. • 3 adulti	<ul style="list-style-type: none"> • 2-4 • 75-81 	Tutti asintomatici
Trauma (in pz in terapia)	5	48-92	<ul style="list-style-type: none"> • 3 sanguinamenti (esterni, ferita) • 1 ematoma • 1 asintomatico
Interazioni farmacologiche	5	42 - 80	
ΔT ultima dose - intervento chirurgico	2	85-88	<ul style="list-style-type: none"> • funz. renale → se IRA/IRC → coagulazione (aPTT, dTT) • intervento in elezione → ΔT 48 h • intervento urgente → se possibile ΔT ≥ 12h
intervento chirurgico effettuato senza sospensione del NAO	2	74-80	<ul style="list-style-type: none"> • 1 sanguinamento gastrico • 1 asintomatico
Richiesta antidoto			
- pre-intervento	2	80-81	→ fornito e somministrato
- ferita da taglio	1	68	→ No. non gravità ferita
Favismo	1	80	Assenza di dati, somministrabile → monitoraggio indici di emolisi

APIXABAN → motivo della consulenza (n = 26 pazienti)

Motivo consulenza	n. Casi	Età (aa)	Outcome
Errore Assunzione (dose doppia)	6	68-84	Tutti asintomatici
ADR/ACCUMULO	8	71 - 88	n. 1 decesso + 7 sanguinamenti
Tentato Suicidio (5 - 15 cp)	2	73 - 76	Tutti asintomatici
Errore Somministrazione	2 • 1 bamb. • 1 adulto	• 2 • 80	Tutti asintomatici
Trauma (in pz in terapia)	2	69 - 92	• 1 sanguinamenti su ferita • 1 asintomatico
Interazioni Farmacologiche	4	42 - 80	
ΔT ultima dose – intervento chirurgico	1	88	• funz. renale → se IRA/IRC → coagulazione (aPTT, dTT) • Intervento in elezione → ΔT 48 h • Intervento urgente → se possibile ΔT ≥12 h
intervento chirurgico effettuato senza sospensione del farmaco	-	-	-
Richiesta antidoto			
- pre-intervento	-	-	-
- ferita da taglio	-	-	-
Favismo	1	80	Assenza di dati, somministrabile → monitoraggio indici di emolisi

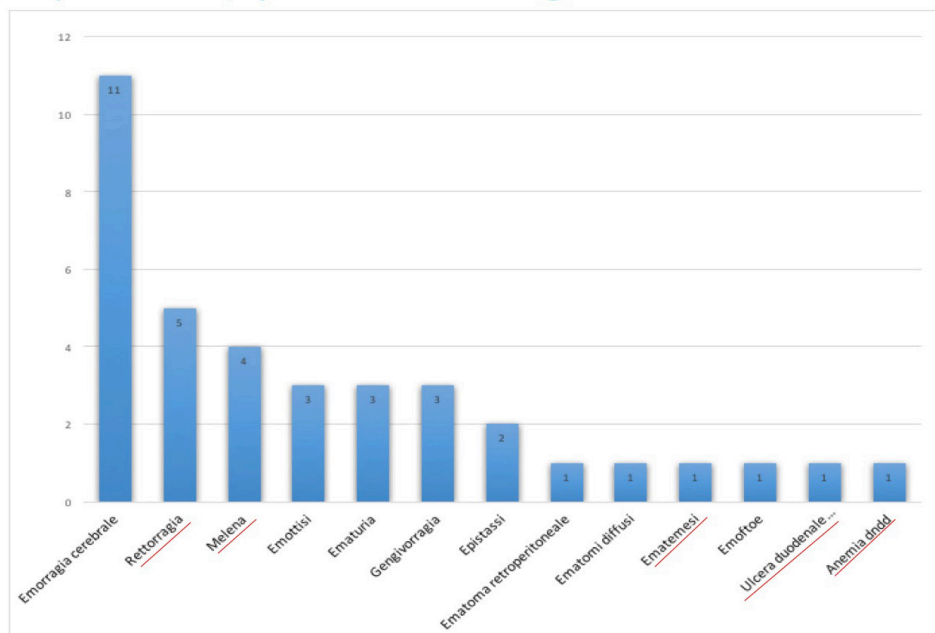
DABIGATRAN → motivo della consulenza (n = 43 pazienti)

Motivo consulenza	n. Casi	Età - aa	Outcome
Errore Assunzione (dose doppia)	20	59-88	Tutti asintomatici
ADR/ACCUMULO	14	62 - 91	n. 3 decessi + 11 sanguinamenti
Tentato Suicidio (3 - 30 cp)	4	45 - 91	3 asintomatici 1 ematuria
Errore Somministrazione	2 • 1 bamb. • 1 adulto	• 4 • 81	Tutti asintomatici
Trauma (in pz in terapia)	-	-	-
Interazioni Farmacologiche	-	-	-
ΔT ultima dose – intervento chirurgico	-	-	-
intervento chirurgico effettuato senza sospensione del farmaco	-	-	-
Richiesta antidoto	11		
- pre-intervento	2	80 -81	fornito e somministrato (no ADR)
- accumulo	3	78-88	fornito e somministrato (no ADR)
- ferita da taglio	1	68	Non usato per limitata gravità ferita
- TS	1	91	fornito e somministrato (no ADR)
- altro	4	70-85	mobilizzazione in urgenza per indicazione chirurgica → somministrazione non necessaria (→ è stato possibile procrastinare l'intervento)

RIVAROXABAN → motivo della consulenza (n = 50 pazienti)

Motivo consulenza	n. Casi	Età (aa)	Outcome
Errore assunzione (dose doppia)	21	38 - 89	Tutti asintomatici
ADR/ACCUMULO	8	71 - 88	n. 2 decessi + 6 sanguinamenti
Tentato Suicidio (5 - 15 cp)	8	73 - 76	Tutti asintomatici Determinazione concentrazioni del farmaco in 2 casi • 489 ng/mL • 438 ng/ml
Errore Somministrazione	6 • 5 bamb. • 1 adulto	• 2-4 • 75	Tutti asintomatici
Trauma (in pz in terapia)	3	48 - 82	• 2 sanguinamenti su ferita • 1 ematoma
Interazioni Farmacologiche	1	42 - 80	
ΔT ultima dose – intervento chirurgico	1	88	• funz. renale → se IRA/IRC → coagulazione (aPTT, dTT) • Intervento in elezione → ΔT 48 h • Intervento urgente → se possibile ΔT ≥ 12 h
intervento chirurgico effettuato senza sospensione del farmaco	2	74 - 80	• 1 sanguinamento gastrico • 1 asintomatico
Richiesta antidoto - pre-intervento - ferita da taglio	-	-	-

ADR / ACCUMULO → sanguinamento/decesso 30 pazienti (apixaban + dabigatran + rivaroxaban)



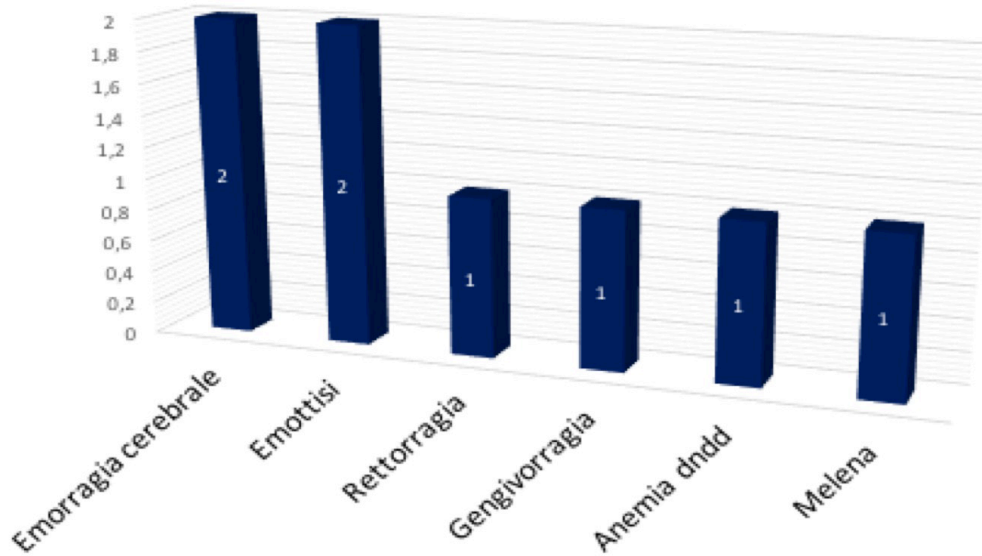
Outcome:

- ✓ 23 → miglioramento
- ✓ 6 → decessi → 4 emorragia cerebrale diretti
1 ematemesi
1 emottisi

Conferma di laboratorio (quantificazione p.a):

- ✓ 8 casi

**APIXABAN → ADR / ACCUMULO → sanguinamento/decesso
8 pazienti**



Outcome:

- ✓ 7 → miglioramento
- ✓ 1 → decesso → 1 emorragia cerebrale

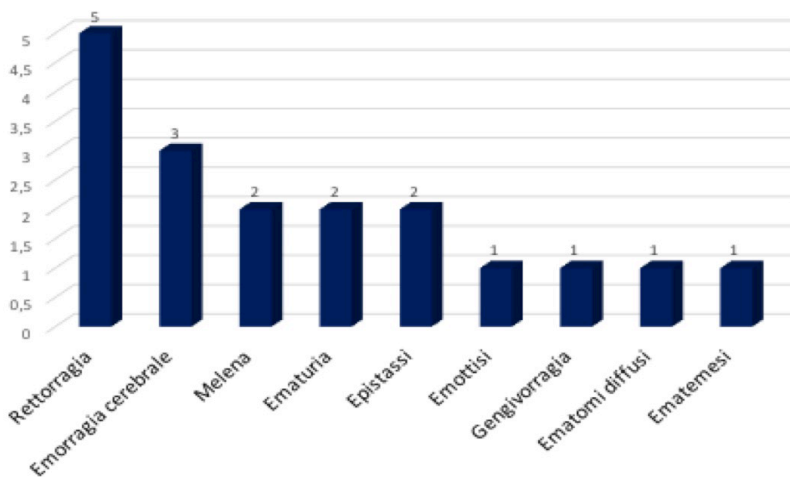
Conferma di laboratorio - dosaggio farmaco:

(Conc. di picco: 115-141 ng/mL - Conc. all'equilibrio: 40-60 ng/mL)

- ✓ 1 caso → emorragia cerebrale → 414 ng/mL → decesso



**DABIGATRAN → ADR / ACCUMULO → sanguinamento/decesso
14 pazienti**



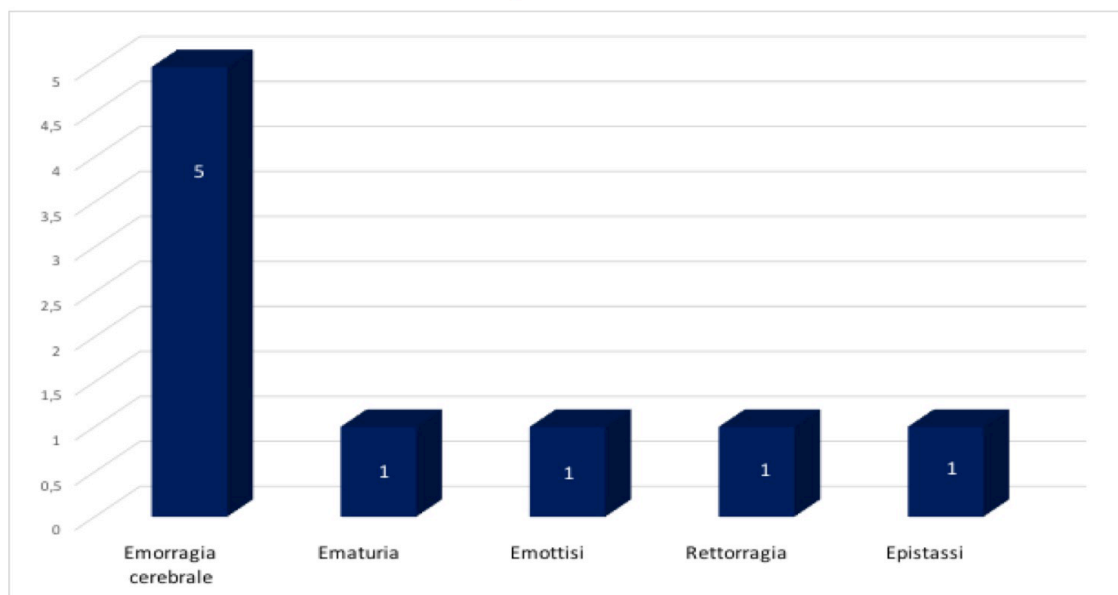
Outcome:

- ✓ 11 → miglioramento
- ✓ 3 → decessi → 2 emorragia cerebrale
1 ematemesi

Concentrazioni dabigatran (Conc. di picco: 64-443 ng/mL - Conc. all'equilibrio: 31-225 ng/mL)			
1	Petecchie	29 ng/mL	migliorato
2	Ematuria - gengivorragia - epistassi	113,15 ng/mL	migliorato
3	Epistassi - emottisi	455 ng/mL	migliorato



RIVAROXABAN → ADR / ACCUMULO → sanguinamento/decesso 8 pazienti



Outcome:

- ✓ 4 → miglioramento
- ✓ 2 → decesso → 2 emorragia cerebrale
- ✓ 2 → persi al follow-up

Concentrazioni rivaroxaban

(Conc. di picco: 160-360 ng/mL - Conc. all'equilibrio: 5-96 ng/mL)

- ✓ 1 caso → gengivorragia → 25 ng/ml → miglioramento

Risultati (sanguinamento + decessi)

sanguinamento	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Totale
ADR/accumulo	8	14	8	30
TS	-	1	-	1
traumi	1	-	3	4
Interventi chirurgici	-	-	1	1
Totale/n. totale casi	9/26	15/43	12/50	36/119

CASI TRATTATI CON IDARUCIZUMAB (n. = 6)

Motivo consulenza	Età	Concentrazioni dabigatran (Conc. di picco: 64-443 ng/mL - Conc. all'equilibrio: 31-225 ng/mL)	Manifestazioni cliniche	Outcome
Accumulo	78	0,23 ng/mL (pre antidoto) 0,04 ng/mL (post antidoto)	Emorragia cerebrale	Decesso
	85	370,41 ng/ml (pre antidoto) 350,5 ng/ml (post antidoto)	rettorragia	Risoluzione emorragia (exitus a distanza per complicanze in patologia midolare)
	88	468 ng/ml (pre antidoto) 90 ng/ml (post antidoto)	rettorragia	Miglioramento
Richiesta antidoto pre-intervento chirurgico	80	-	-	Intervento effettuato (senza complicanze emorragiche)
	81	51,2 ng/mL (pre-antidoto, pre- intervento) 8,96 ng/mL (post-antidoto, pre- intervento) 6,14 ng/mL (post-antidoto, post- intervento)	Addome acuto	Intervento effettuato (senza complicanze emorragiche – terapia ripresa dopo 24 h)
Tentato suicidio (6 cp)	91	-	ematuria	Miglioramento

Idarucizumab

CAV
CNI
CENTRO NAZIONALE
ANTICOAGULAZIONE

Ministero della Salute
In accordo con il Ministero della Salute
Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria

ANTIDOTI 2016-2017

GUIDA ALL'USO CLINICO
E ALL'APPROVVIGIONAMENTO

A cura di:
Carlo A. Locatelli - Eleonora Buscaglia - Valeria M. Petroni
Davide Lonati - Sarah Vecchio - Giulia Scarsinigi

Centro Antidoti di Pavia
Centro Nazionale di Informazione Tossicologica
Tel. +39 0382 24444 (urgenze)

Regione Lombardia

ANTIDOTI CON PRIORITÀ 1

GLUCAGONE CLORIDRATO (*)							
Nome Commerciale	Aziende Produttrici	Forma farmaceutica / Formulazione (validità)	Principali indicazioni d'uso	Via di somministrazione appropriata per l'uso antidotico	Posologia	Scorta minima consigliata	Durata media del trattamento
Glucagen	Novo Nordisk	polvere e solvente per soluzione iniettabile fialone 1 mg + fiala 1 ml (cont. singolo fialone) validità 36 mesi	beta bloccanti	endovenosa	5 - 10 mg in bolus, mantenimento di 1-5 mg/ora	100 fiale	1 giorno
Glucagen Hypokit		polvere e solvente per soluzione iniettabile fialone 1 mg + siringa con ago (cont. singolo fialone) validità 36 mesi					

IALURONIDASI (**)							
Nome Commerciale	Aziende Produttrici	Forma farmaceutica / Formulazione (validità)	Principali indicazioni d'uso	Via di somministrazione appropriata per l'uso antidotico	Posologia	Scorta minima consigliata	Durata media del trattamento
Hyaluronidase	Wockhard [®]	polvere per preparazione iniettabile fiala 1500 IU/1 ml (cont. 10 fiale) validità 36 mesi	stravaso di epiposide, alcoli della vinca e toxani	sottocutanea	iniezioni sottocute di 100-150 UI in 5 iniezioni da 0.2 ml intorno all'area interessata.	1 confezione	singola somministrazione

IDARUCIZUMAB **							
Nome Commerciale	Aziende Produttrici	Forma farmaceutica / Formulazione (validità)	Principali indicazioni d'uso	Via di somministrazione appropriata per l'uso antidotico	Posologia	Scorta minima consigliata	Durata media del trattamento
Praxbind	Boehringer Ingelheim [®]	flaconcino 2.5g/50mL (cont. 2 fiasc.) validità 24 mesi	inattivatore specifico per dabigatran	endovenosa	5 g (2 x 2.5 g/50 mL). Possibile la somministrazione di una seconda dose	1 confezione	singola somministrazione

* Priorità 1 per l'IDEA di F. e il livello (grade e hub) da valutare per i servizi di Pronto Soccorso in relazione a specifiche aree geografiche (es. detarca da hub/spoke)

** gestore: Apotem Italia S.p.A. (11002-0260)

The rapid availability of the antidote is mandatory

2° CONVEGNO DI ANTICOAGULAZIONE.it

scienza e pratica clinica per il management dei pazienti anticoagulati • AGGIORNAMENTI 2017

BOLOGNA, 1-2 FEBBRAIO 2017

Esempi di interazioni farmacologiche note per dabigatran

Drug interactions and dosing recommendation	Effect on dabigatran exposure due to drug interaction
No adjustment required	
Atorvastatin	↓ 18%
Diclofenac	No effect
Pantoprazole	↓ 30% ^a
Clopidogrel	↑ 30–40% ^a
Digoxin	No effect
Use lower dose (110 mg bid)	
Verapamil	↑ 20–150% ^{a,b}
Use with caution and assess bleeding risk	
Quinidine	↑ 50% ^a
Amiodarone	↑ 60% ^a
Clarithromycin	↑ 19% ^a
Not recommended	
Dronedarone	↑ 100% ^a (58)
Rifampicin	↓ 67% ^a
Carbamazepine, phenytoin	↓ (% not reported)
Protease inhibitors (e.g. ritonavir, tipranavir, nelfinavir and saquinavir)	Exposure not reported ^c
Contraindicated	
Systemic ketoconazole	↑ 150% ^a
Itraconazole, tacrolimus and cyclosporin	↑ (% not reported but likely to be similar to ketoconazole based on <i>in vitro</i> data)

Huisman MV. *Thromb Haemost* 2012



Consulenze in urgenza per interazioni farmacologiche (n = 5)

Apixaban (n = 4)

- **Caso 1** nimesulide → > rischio di sanguinamento ?
rifaximina → no interazione
- **Caso 2** flecainide → no interazione
- **Caso 3** rifampicina → induttore CYP3A4 → riduce concentrazione di apixaban → aumentato rischio stroke
- **Caso 4** canrenone
furosemide
lansoprazolo
repaglinide
bisoprololo
ramipril } → no interazione

Rivaroxaban (n = 1)

- **Caso 1** metotrexato → non interazione



Conclusioni

- Sanguinamenti / decessi
 - per cause diverse
 - Sistema dell'urgenza → registri ?
- Interazioni farmacologiche
 - note/ non note
 - Pazienti complessi → politerapia
- Antidoti → carenza attuale per inibitori fattore X
 - evitare somministrazioni inutili
- Tentativi di suicidio
 - trattamento adeguato e variabile (decontaminazione, prevenzione assorbimento, DF, HD)
- Controllo analitico
 - coagulazione in urgenza (!?)
 - molecola
- Centro Antiveleni
 - Necessità di interazione con il network «centri esperti» e registri



Casi NAO
Gen 2009 - Gen 2017
119 casi

• Lombardia	23
• Emilia Romagna	20
• Piemonte	16
• Liguria	14
• Sicilia	8
• Lazio	7
• Veneto	5
• Abruzzo	4
• Sardegna	4
• Campania	3
• Puglia	3
• Trentino Alto Adige	3
• Valle d'Aosta	3
• Basilicata	2
• Marche	2
• Umbria	1
• Estero	1