

GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO D'URGENZA E DEL TRAUMATIZZATO IN TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO).

Stefania Cimbanassi, Osvaldo Chiara

SC Trauma Team, DEA-EAS Niguarda Ca' Granda Milano

1. NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

I nuovi anticoagulanti orali (NAO), introdotti per la profilassi e il trattamento della tromboembolia e dello stroke nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, costituiscono un'alternativa allettante rispetto ai tradizionali antagonisti della vitamina K (VKAs). Tra i NAO si annoverano gli inibitori diretti della trombina (Dabigatran) e gli inibitori del fattore Xa (Rivaroxaban, Apixaban). I vantaggi dei NAO rispetto ai VKAs sono rappresentati da una farmacocinetica prevedibile, che annulla la necessità del dosaggio seriato del farmaco, e dalla rapida insorgenza del meccanismo d'azione⁽¹⁾. I limiti principali sono rappresentati dalla mancanza di un antidoto e di protocolli standardizzati di reversal da utilizzare in caso di emorragia, oltre che dall'assenza di tests di laboratorio in grado di quantificare con esattezza l'entità dell'anticoagulazione⁽²⁾.

-*Dabigatran*: E' inibitore del fattore IIa (trombina). E' disponibile come precursore (dabigatran etexilato) convertito in principio attivo dopo somministrazione per os. La concentrazione plasmatica è massima dopo 1-3 ore dall'assunzione, l'emivita di 12-24 ore nei pazienti con funzione renale conservata; la via di escrezione è renale. Una clearance della creatinina (ClCr) < 30 ml/h incrementa l'emivita a 27 ore. Non ha interazione con citocromo P450^(3,4).

-*Rivaroxaban*: E' inibitore reversibile del fattore Xa. Il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 2-4 ore dall'assunzione per os. L'escrezione avviene per via renale e fecale. Con ClCr > 80 ml/h l'emivita è di 8.3 ore. Ha una notevole interazione con il citocromo P450⁽⁵⁾.

-*Apixaban*: Ha caratteristiche simili a Rivaroxaban, l'escrezione è prevalentemente renale⁽⁶⁾

2. NAO E LABORATORIO

I tests di laboratorio comunemente disponibili, anche in urgenza, presentano limitazioni quando applicati per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante dei NAO. I tests di routine (PT-APTT) sono **test qualitativi** che indicano la presenza di un'attività anticoagulante, ma non la concentrazione del farmaco. Essi hanno un **alto valore predittivo negativo: se normali escludono la presenza di dosi terapeutiche del farmaco; sono tuttavia poco specifici** perché possono essere alterati anche per altre cause (deficit fattori della coagulazione, presenza di inibitore del Lupus..). In tab1. sono rappresentati gli effetti dei NAO sui tests di coagulazione.

Tab 1

| NAO | PT | APTT | TCT (thrombin clotting time) | Ecarin clotting time (ECT) | Haemoclot Assay | Attività antiXa |
|-------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| Dabigatran | Allungato/ invariato | Aumentato | Aumentato | Aumentato | Aumentato | Aumentato |
| Rivaroxaban | Allungato | Aumentato/invariato | Invariato | Invariato | Invariato | Aumentato |
| Apixaban | Allungato | Aumentato | Invariato | Invariato | Invariato | Aumentato |

Un valore di TCT normale con Dabigatran, PT normale con Rivaroxaban, e un fattore anti-Xa normale per apixaban identificano una bassa concentrazione di farmaco nel sangue e una funzione emostatica conservata.⁽⁷⁾ Nel caso di Dabigatran il test specifico è rappresentato dall'Ecarin

Clotting Time (ECT), in quanto il substrato ecarina attiva la generazione di un precursore instabile della trombina. In presenza di inattivatori della trombina (Dabigatran), ECT fornisce una misurazione diretta dell'attività dell'inattivatore. Un valore di ECT 2-4 volte superiore il normale è indicativo dell'effetto anticoagulante di Dabigatran. I limiti sono rappresentati dal fatto che non tutti i laboratori di analisi dispongono del test, e dall'impossibilità ad applicarlo in urgenza⁽⁷⁾.

Esistono **tests quantitativi (tempo di trombina diluito d-TT; attività antiXa)** (tab2) che permettono di determinare il livello del farmaco, i cui risultati possono essere espressi come concentrazione del farmaco stesso. Sono raccomandati in quanto specifici e sensibili (anche per concentrazioni 10-30 ng/ml). Il limite è rappresentato dalla non disponibilità in urgenza⁽⁸⁾.

Tab 2

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Test | d-TT (Hemoclot) | Attività antiXa | Attività antiXa |

3. NAO E REVERSAL

Al momento è in fase di studio lo sviluppo di un anticorpo monoclonale contro dabigatran⁽⁹⁾. Fattore Xa ricombinante o plasma-derivato sono oggetto di studio come potenziali antidoti degli inibitori del fattore Xa^(10,11).

Non esistono evidenze in merito all'uso del plasma fresco congelato (PFC) come antidoto in corso di sanguinamento nel paziente in terapia con NAO⁽¹²⁾.

I concentrati a tre o quattro fattori del complesso protrombinico (PCC) dimostrano un effetto discordante in funzione del tipo di NAO utilizzato. In volontari sani, 50U/Kg di PCC a quattro fattori si è dimostrato efficace nel ridurre l'allungamento del PT dovuto a rivaroxaban, ma non dell'aPTT sostenuto da dabigatran⁽¹³⁾. Nonostante non ci siano forti evidenze cliniche, l'impiego di PCC a quattro fattori (50 U/kg) può essere giustificato nel paziente in NAO in corso di emorragia a rischio per la sopravvivenza⁽¹⁴⁾.

Il concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC-FEIBA®), contenente fattori II, VII, IX e X, in modelli animali, sembra correggere l'effetto anticoagulante di alte dosi di rivaroxaban⁽¹⁵⁾. Ad alte dosi (75-80 U/kg) aPCC corregge favorisce la generazione di trombina *in vitro* su *plasma* di volontari sani che hanno assunto una singola dose di rivaroxaban o dabigatran, e nel sangue di volontari dopo somministrazione di apixaban⁽¹⁶⁾.

Il fattore VII attivato (FVIIa) non è efficace nel contrastare la complicità emorragica nei pazienti in NAO, non avendo dimostrato effetto su aPTT, generazione di trombina e attivazione piastrinica in volontari sani dopo assunzione di inibitore della trombina⁽¹⁷⁾. Il suo utilizzo deve essere considerato come terapia adiuvante in corso di emorragia grave refrattaria ad altri trattamenti.

La somministrazione di carbone vegetale per os si è dimostrata efficace nel ridurre l'assorbimento del 99.9% di dabogatran, mentre non esistono evidenze per gli inibitori del fattore Xa⁽¹⁸⁾.

L'emodialisi, se fattibile, deve essere considerata per rimuovere dabigatran nei pazienti emorragici o con alterata funzionalità renale. Rivaroxaban e apixaban non risentono di tale trattamento a causa del loro forte legame con le proteine plasmatiche⁽¹⁹⁾.

Non esistono evidenze cliniche per l'utilizzo di desmopressina e agenti antifibrinolitici (ac.tranexamico; ac.aminocaproico) in corso di emorragia dopo NAO. Devono essere pertanto considerate terapie adiuvanti in caso di emorragia grave. Dopo somministrazione di desmopressina è necessario uno stretto monitoraggio degli elettroliti, per il rischio di iponatremia e convulsioni⁽⁷⁾.

4.GESTIONE DEGLI INTERVENTI CHIRURGICI in URGENZA e DELLE PROCEDURE INVASIVE

La gestione dell'anticoagulazione in un paziente in NAO affetto da una problematica chirurgica urgente è funzione del timing operatorio della stessa. Per le urgenze chirurgiche (non emorragiche) differibili (appendiciti, colangiti, occlusioni..) è consigliato procrastinare (se possibile) la procedura di 12-24 ore dal momento dell'assunzione dell'ultima dose. Tale ritardo, nel paziente con funzione renale conservata e da sottoporre a procedure a basso rischio emorragico, è sufficiente ad annullare l'effetto anticoagulante del farmaco. Una dilazione maggiore (2-4 gg) è necessaria nei pazienti con insufficienza renale (ClCr<50 ml/hr) o da sottoporre a procedure invasive ad alto rischio emorragico⁽²⁰⁻²¹⁾ (tab3). Dati derivati dallo studio RE-LY⁽²²⁾ hanno dimostrato un aumentato rischio di sanguinamento per le procedure in urgenza rispetto a quelle elettive; tuttavia l'incidenza di sanguinamento dopo sospensione di terapia con warfarin e dabigatran si è dimostrata sovrapponibile, utilizzando l'algoritmo di sospensione in base alla funzionalità renale e al rischio di sanguinamento della procedura.

Tab 3

| Rischio della chirurgia | Dabigatran | | Rivaroxaban | | Apixaban | |
|-------------------------|----------------------|-------|-------------|-------|----------|-------|
| | Basso | Alto | Basso | Alto | Basso | Alto |
| ClCr >80 ml/min | >24 h | >48 h | >24 h | >48 h | >24 h | >48 h |
| ClCr 50-80 ml/min | >36 h | >72 h | >24 h | >48 h | >24 h | >48 h |
| ClCr 30-50 ml/min | >48 h | >96 h | >24 h | >48 h | >24 h | >48 h |
| ClCr 15-30 ml/min | Farmaco non indicato | | >36 h | >48 h | >36 h | >48 h |

Se l'intervento è differito, dopo la sospensione del NAO, si deve considerare la somministrazione di EBPM come segue:

- Pazienti ad *alto rischio trombotico*: EBPM 70 UI/kg ogni 12 ore fino a 24 ore prima dell'intervento; la sera precedente l'intervento EBPM a dosaggio profilattico (tab4).
- Pazienti a *basso rischio trombotico*: EBPM a dose profilattica (tab4)

Tab 4

| Peso corporeo | Enoxaparina | Nadroparina |
|---------------|---------------------|---------------------|
| < 50 Kg | 2000 unità (0.2 ml) | 2850 unità (0.3 ml) |
| >50 Kg | 4000 unità (0.4 ml) | 3800 unità (0.4 ml) |

Qualora l'intervento non fosse differibile è necessario considerare:

- somministrazione di carbone vegetale per os se Dabigatran e Rivaroxaban sono stati assunti da meno di 2 ore, o Apixaban da meno di 3 ore. La somministrazione di carbone vegetale alla dose di

30-50 g deve essere effettuata in caso di assunzione di sovradosaggio del farmaco, al fine di ridurre l'assorbimento⁽²¹⁾

- emodialisi/emofiltrazione se la terapia è rappresentata da Dabigatran.

Qualora il rischio emorragico della procedura fosse alto e/o i tests di laboratorio documentano la presenza di attività anticoagulante è opportuno considerare la somministrazione di:

-concentrati dei fattori del complesso protrombinico (PCC)(3-4 fattori): 25-50 U/kg

-concentrati dei fattori attivati del complesso protrombinico (aPCC-FEIBA®): 50 U/kg.

Il momento della reintroduzione dei NAO dipende da diversi fattori:

-rischio di sanguinamento postoperatorio legato alla procedura;

-presenza di catetere epidurale;

-possibilità di assumere farmaci per os

-probabilità che si renda necessario un reintervento.

In generale, il timing della reintroduzione dei NAO è il seguente, in funzione del tipo di farmaco, del rischio emorragico perioperatorio, e della funzionalità renale⁽²¹⁾:

-dopo 6-8 ore per procedure con emostasi immediata e completa;

-dopo 24 ore se il rischio emorragico è basso;

-dopo 48-72 ore se il rischio emorragico è alto.

L'effetto anticoagulante raggiunge l'apice dopo 2 ore dall'assunzione del farmaco⁽²¹⁾.

5.GESTIONE DEGLI EVENTI EMORRAGICI

La valutazione iniziale del paziente in NAO con sanguinamento attivo (non traumatico) deve inizialmente considerare il grado di compromissione emodinamica e la sede dell'emorragia, e successivamente stratificare il rischio in funzione dell'entità della stessa. Deve essere, inoltre, effettuata una stima dei tempi di normalizzazione delle capacità emostatiche del paziente in base alla funzionalità renale:

-ClCr >80ml/min:12-24 h

-ClCr 50-80 ml/min:24-36 h

-ClCr 30-50 ml/min: 36-48 h

-ClCr <30 ml/min:>48 h

Le strategie di trattamento si distinguono in misure di supporto (tab5) e strategie di reversal⁽²³⁾.

Le strategie di supporto rappresentano il caposaldo del trattamento in caso di emorragie di entità minore (es:epistassi, menorragia..) e/o moderata (es:sanguinamento gastroenterico), che non rappresentano un rischio per la sopravvivenza del paziente. Deve essere ricordato che l'emodialisi non è efficace nel ridurre la concentrazione plasmatica degli inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban), a causa del loro legame con le proteine del plasma⁽²⁴⁾.

In caso di emorragie che pongono a rischio la sopravvivenza del paziente, al momento attuale, l'unica possibilità di reversal rapido è rappresentato dalla somministrazione del concentrato protrombinico (PCC), a 3 o 4 fattori o in forma attivata (aPCC-FEIBA®). Al momento non esistono evidenze di benefici aggiuntivi con la somministrazione di FVIIa (rFVIIa;90mcg/kg)^(25,26).

In fig 1 è rappresentato uno schema di trattamento in funzione dell'entità del sanguinamento.

In tab 6 sono riassunte le strategie da attuarsi in funzione del rischio di sopravvivenza determinato dall'emorragia e del tipo di NAO considerato

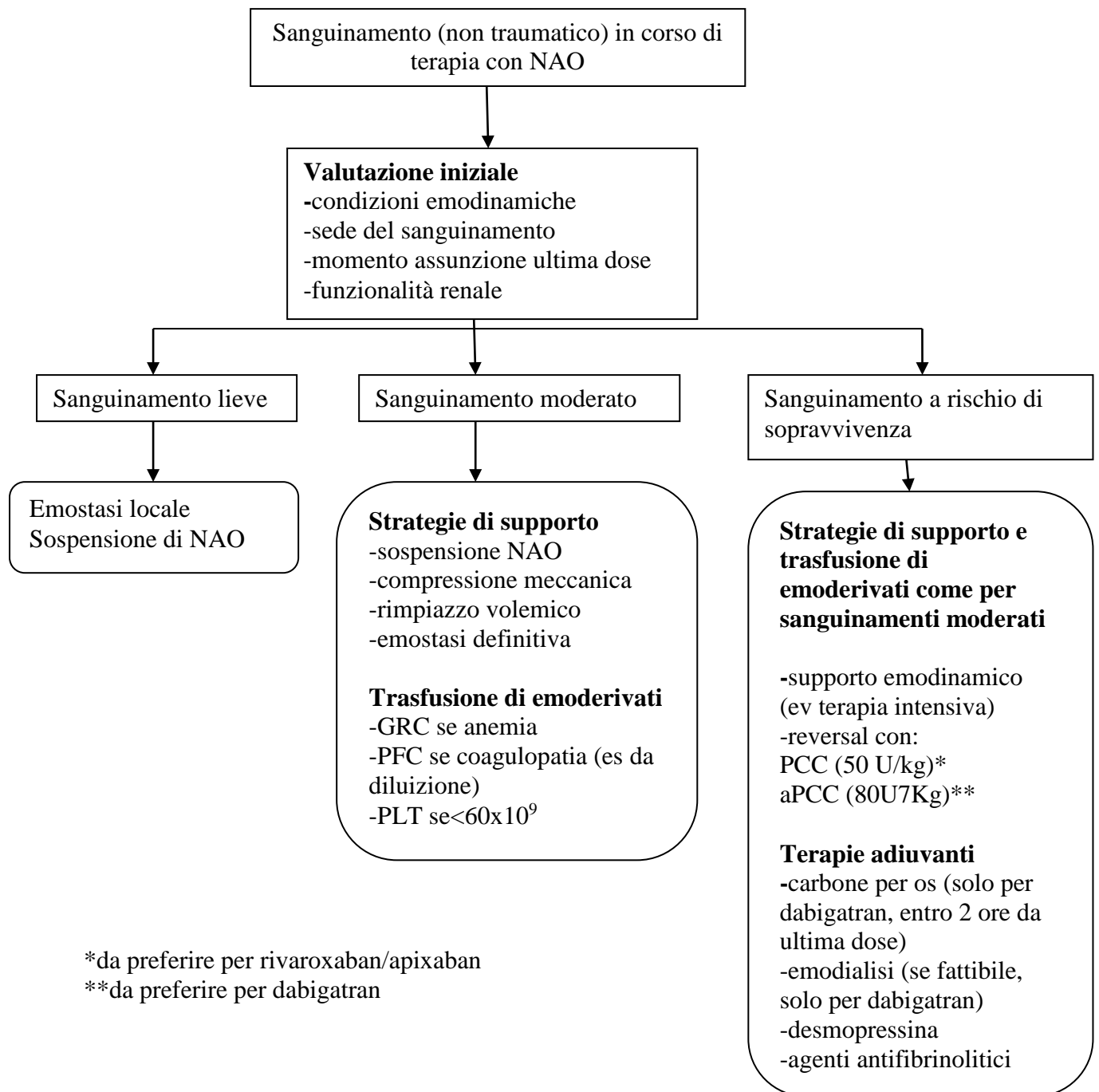
Tab 5

| |
|---|
| <p>Supporto emodinamico e metabolico</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Accessi vascolari ▪ Rianimazione volemica/farmaci vasoattivi ▪ Ossigenoterapia ▪ Trasfusione di emazie concentrate ▪ Correzione acidosi ▪ Controllo dell'ipotermia |
| <p>Riduzione della concentrazione del farmaco</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Discontinuare NAO ▪ Carbone vegetale per os se ultima dose <3 h ▪ Emodialisi (solo per dabigatran) |
| <p>Ottimizzazione dell'emostasi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Compressione dei focolai emorragici esterni ▪ Ottimizzazione della calcemia ▪ Applicazione topica di colla di fibrina, trombina, iniezione di adrenalina ▪ Somministrazione di desmopressina ▪ Trasfusione di piastrine ▪ Trasfusione di plasma (per contrastare coagulopatia da diluizione) ▪ Embolizzazione ▪ Intervento Chirurgico |

Tab 6 (modificato da Heidbuchel H et al,²¹)

| Entità emorragia | Inibitori diretti trombina (Dabigatran) | Inibitori FXa (apixaban,rivaroxaban,edoxaban) |
|---------------------------------------|--|--|
| <i>Non a rischio di sopravvivenza</i> | <ul style="list-style-type: none"> -Valutare momento assunzione ultima dose -Valutare timing normalizzazione emostasi (calcolare ClCr) -Mantenere la diuresi -Emostasi locale -Rimpiazzo volemico (se necessario) -Emotrasfusione (se necessario) -Trasfusione PLT (se <60x10⁹) -PFC come plasma expander -Acido tranexamico -Desmopressina -Dialisi (-65% dopo 4 h¹⁹) | <ul style="list-style-type: none"> -valutare momento assunzione ultima dose; normalizzazione dell'emostasi: 12-24 h -Emostasi locale -Rimpiazzo volemico (se necessario) -Emotrasfusione (se necessario) -Trasfusione PLT (se <60x10⁹) -PFC come plasma expander -Desmopressina -Acido tranexamico |
| <i>A rischio di sopravvivenza</i> | <p>Opzioni precedenti +</p> <ul style="list-style-type: none"> -PCC 25 U/kg (ripetibile sino a due volte) -aPCC 50 IE/kg (max 200 IE/kg/di) | <p>Opzioni precedenti +</p> <ul style="list-style-type: none"> -PCC 25 U/kg (ripetibile sino a due volte) -aPCC 50 IE/kg (max 200 IE/kg/di) |

Fig 1 (modificato da Siegal D et al⁷)



6. NAO E TRAUMA

L'emorragia critica, definita come la perdita del volume circolante in 24 ore o del 50% del volume circolante in 3 ore⁽²⁷⁾ costituisce la principale causa di morte potenzialmente evitabile nel paziente traumatizzato. Circa un terzo dei pazienti emorragici presenta coagulopatia al momento dell'arrivo in sala di emergenza⁽²⁸⁾. Tale condizione è ormai riconosciuta come multifattoriale, contribuendo al suo sviluppo l'ipoperfusione, la generazione di trombina favorita dal danno tissutale, l'attivazione delle vie anticoagulanti e fibrinolitiche. Ad essa si sovraimpongono fattori ambientali e iatrogeni che contribuiscono all'ipotermia, all'acidosi, alla diluizione e al consumo dei fattori della coagulazione, oltre all'effetto di eventuali farmaci assunti dal paziente per comorbidità⁽²⁹⁾.

Nel paziente traumatizzato l'anticoagulazione sostenuta dai NAO accentua la problematica della coagulopatia,

Le criticità nel paziente traumatizzato in terapia con NAO sono rappresentate: dall'assenza di un antidoto; dalla frequente impossibilità ad indagare l'anamnesi del paziente; dalla rapidità nell'identificare e nel trattare lesioni emorragiche a rischio di sopravvivenza a fronte dei tempi richiesti per l'attenuazione dell'effetto del farmaco, dall'assenza di tests di laboratorio specifici, applicabili in urgenza. Nel traumatizzato grave, l'alterazione del tempo di formazione del coagulo (CT) visibile alla tromboelastografia (TEG) può essere indicativo dell'effetto anticoagulante esercitato dal farmaco⁽³⁰⁾. In assenza di linee guida standardizzate, le strategie da adottare per contrastare l'effetto dei NAO nel paziente traumatizzato devono essere modulate in base all'entità del trauma e al rischio di lesioni emorragiche ad esso conseguenti (fig2).

In generale, in caso di traumi minori o moderati in cui il rischio emorragico è basso è indicata la sospensione del farmaco e l'osservazione clinica di almeno 48 ore, in particolare in caso di trauma cranico⁽³¹⁾. Infatti, nonostante dallo studio RE-LY⁽²²⁾ sia emersa una minor incidenza di eventi emorragici cerebrali nei pazienti in Dabigatran rispetto a quelli in warfarin (0.30% vs 0.74%), altri studi^(31,32) hanno messo in evidenza un'evoluzione sfavorevole di sanguinamenti intracranici conseguenti a trauma minori nei pazienti in terapia con Dabigatran, con un aumento della mortalità correlata alla lesione intracranica.

E' inoltre indicata l'embolizzazione di sanguinamenti intraparenchimali o intramuscolari, pur di modesta entità, in particolare nei pazienti con alterata funzionalità renale⁽³³⁾.

In caso di trauma severo condizionante emorragia critica per lesioni del torso, della pelvi o degli arti, o emorragia intracranica a rischio per la sopravvivenza (AIS \geq 3) le ultime linee guida Europee⁽³⁴⁾ offrono alcune raccomandazioni per la gestione della coagulopatia nel paziente in NAO.

Per tutti i pazienti traumatizzati con emorragia critica:

-E' sempre raccomandata la caratterizzazione della coagulopatia con metodiche viscoelastometriche (TEG/ROTEM), al fine di guidare le strategie terapeutiche (Raccomandazione 12; Grade 1C).

-E' raccomandato il supporto precoce dell'assetto coagulativo del paziente (Raccomandazione 23; Grade 1C)

-E' raccomandata l'attuazione di una Damage Control Resuscitation (DRC)(Raccomandazione 26), con la somministrazione precoce di plasma fresco congelato (Grade 1C), da mantenere in rapporto 1:2 con la somministrazione di emazie concentrate (Grade 2C).

-E' raccomandata la somministrazione di fibrinogeno concentrato o di crioprecipitati per valori di fibrinogenemia <1.5-2 gr/l (Raccomandazione 27; Grade 1C): La dose di attacco raccomandata è di 3-4 gr di fibrinogeno o 50 mg/kg di crioprecipitati (Grade 2C).

-E' raccomandata la somministrazione di piastrine (PLT) per mantenere la conta >50x10⁹l (Raccomandazione 28; Grade 1C).

-E' raccomandata la somministrazione di acido tranexamico (TXA), da effettuarsi con una dose di carico di 1 gr in 10 min, seguita dall'infusione di 1 gr in 8 ore (Raccomandazione 24; Grade 1A). E' raccomandato l'inizio dell'infusione di TXA entro 3 ore dal trauma (Grade 1B).

-Non è raccomandata la somministrazione routinaria di desmopressina (Raccomandazione 30; Grade 2C).

-E' raccomandata la somministrazione di PCC se esiste evidenza a TEG/ROTEM di ritardo nell'inizio dei processi coagulativi (Raccomandazione 31; Grade 2C)

Se terapia con NAO accertata o presunta

-E' raccomandato il dosaggio dell'attività anti-fattore Xa, se si sospetta o è certa l'assunzione di rivaroxaban, apixaban (Raccomandazione 32; Grade 2C)

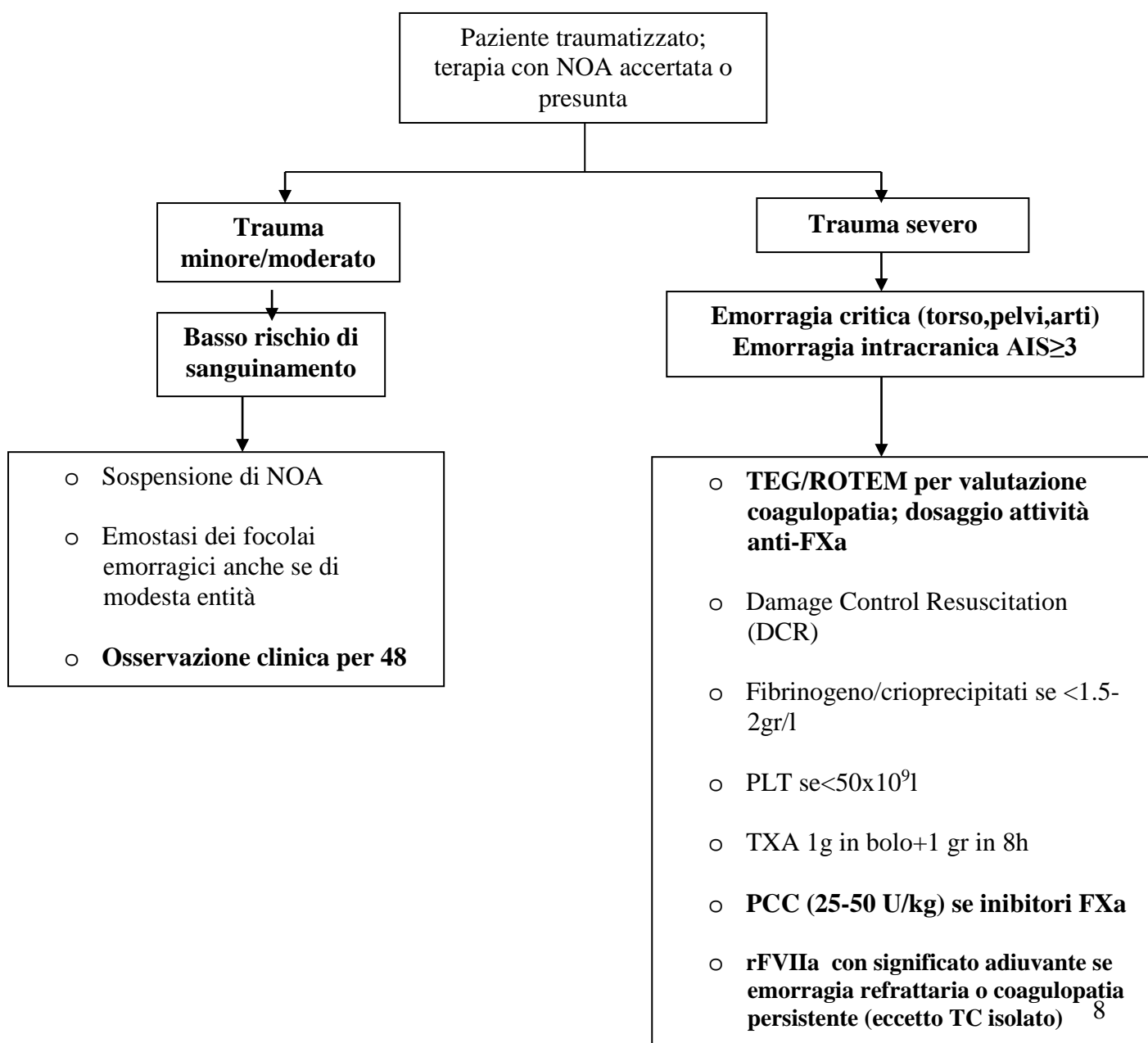
-Se l'emorragia pone il paziente a rischio di sopravvivenza è raccomandata la somministrazione di alte dosi (25-50 U/kg) di PCC se NAO è un inibitore del FXa (Raccomandazione 32; Grade 2C)

-Non è raccomandata la somministrazione di PCC se NAO è Dabigatran. In tale caso è necessario avvalersi della consulenza di un ematologo (Raccomandazione 32; Grade 2B)

-E' suggerito l'uso del fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) per emorragie refrattarie ad alti trattamenti e coagulopatia persistente (Raccomandazione 33; Grade 2C)

-Non è raccomandato l'uso di rFVIIa in caso di emorragia cerebrale in paziente con trauma cranico isolato (Raccomandazione 33; Grade 2C).

Fig 2



BIBLIOGRAFIA

1. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM, American College of Chest P. New antithrombotic drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e1205-e1515.
2. Babilonia K, Trujillo T. The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants. *Thrombosis Journal* 2014;12:8-17
3. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E et al. The metabolism and disposition of oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-399.
4. Dahl OE, Kurth AA, Rosencher N et al. Thromboprophylaxis with dabigatran etexilate in patients over seventy-five years of age with moderate renal impairment undergoing knee replacement. *Int Orthop* 2012;36:741-748.
5. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703-712.
6. Nutescu E. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. *Am J Health-Syst Pharm* 201;69:1113-1126
7. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulant. *Eur Heart J* 2013;34:489-500
8. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulation. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:761-772
9. Van Ryn J, Litzenburger T, waterman A et al. Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to dabigatran in vivo an in vitro models. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:E1130
10. Lu G, DeGuzman FR, Lakhotia S, Hollenbach SJ, et al. Recombinant antidote for reversal of anticoagulation by factor Xa inhibitors. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008;11:983
11. Lu GP, Peng L, Hollenbach SJ et al. reconstructed recombinant factor Xa as an antidote to reverse anticoagulation by factors Xa inhibitors. *J Thromb Haemost* 2009;7:309-312
12. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost* 2009;7(suppl 1):107-110
13. Eeremberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579
14. Godier A, Miclot A, LeBonniec B et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94-102
15. Chan HHW, Atkinson HM, Goncharenko M, et al. Reversal of dabigatran using recombinant activated factor VII and activated prothrombin complex concentrates in thromboelastography assay. *J Thromb Haemost* 2011;9:576-577
16. Marlu R, Hodaj E, Paris A et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb haemost* 2012;108:217-224
17. Woltz M, Levi M, Saric TC et al. Effect of fatctor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2004;91:1090-1096
18. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Throm Haemost* 2010; 103:1116-1127

19. Stangier J, Rathgen K, Stahle H et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-268
20. Schulman S, Crowther MA. How I anticoagulate in 2012, new and old anticoagulant agents, and when and how to switch. *Blood* 2012
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings A, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guidelines on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651
22. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-348
23. Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Practice & Research Clinical Hematology* 2013;26:191-202
24. Levi M, Eeremberg E, Kamhuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011,9:1705-1712.
25. Hsia CC, Chin-Yee IH, McAlister VC. Use of recombinant activated factor VII in patients without haemophilia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2008;248:61-68.
26. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *AmJ Hematol* 201;87 (Suppl 1):S141-S145.
27. Spahn DR, Roissant R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anesth* 2005;95:130-139
28. Brohi K, Singh J, Heron M et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127-1130
29. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65:748-754
30. Cotton BA, McCrathy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on Dabigatran. *New Engl J Med*. 2011;365:2039-2040.
31. Garber ST, Sivakumar W, Schmidt R. Neurosurgical complications of direct thrombin inhibitors-catastrophic hemorrhage after mild traumatic brain injury in a patient receiving dabigatran. *J Neurosurg* 2012;116:1093-1096.
32. Parra MW, Zucker L, Johnson ES et al. Dabigatran bleeding risk with closed head injuries: are we prepared? *J Neurosurg* 2013;760-765
33. Obeng-Gyasi S, Loor MM, Samotowka A, et al. Management of dabigatran-induced anticoagulation in trauma and acute care surgery patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(5):1064-1069
34. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. management of bleeding and coagulopathy following major trauma. An updated European Guidelines. *Crit Care* 2013;17:R76