

Cremona, 04.03.2016

**Terapie anticoagulanti:
evidenze ed opinioni a confronto**

**La gestione delle
complicanze emorragiche:
Farmaci AVK**

Dott. Raffaella Benedetti

Centro Emostasi e Trombosi

Medicina Interna

Direttore Dott. Davide Imberti

Ospedale G. da Saliceto - Piacenza

Emorragie e TAO

Fattori di rischio

- Molti fattori possono interferire con la TAO e possono favorire o provocare una emorragia
 - *Predisposizione genetica*
 - *Fase del trattamento*
 - *Età avanzata*
 - *Valori di INR e l'instabilità dei risultati*
 - *Interferenza della dieta*
 - *Alcolismo*
 - *Interferenze farmacologiche*
 - *Comorbilità (epatopatie, ipertensione non controllata, storia di emorragie maggiori, cancro, scompenso cardiaco, pregressa ischemia cerebrale)*
 - *Scarsa competenza ed esperienza di chi decide il dosaggio terapeutico*
 - *Insufficiente informazione/compliance del paziente*

Pazienti in TAO e rischio emorragico

Rapporto tra INR e rischio di emorragie *

INR	Eventi per % anni / paz.	Rischio di eventi emorragici in un intervallo di tempo di 48 h
2,0-2,9	4,8	1 SU 4.000
3,0-4,4	9,5	1 SU 2.000
4,5-6,9	40,5	1 SU 500
>7,0	200	1 SU 100

* Stime ricavate dallo studio ISCOAT

Complicanze emorragiche della TAO

Classificazione FCSA

EMORRAGIE MAGGIORI

a) FATALI

b) TUTTE LE EMORRAGIE NELLE SEGUENTI SEDI

- SNC (intracranica/spinale; con conferma TAC o RMN)
- oculare (con riduzione del visus)
- nelle articolazioni maggiori
- retroperitoneale
- emotorace, emoperitoneo
- ematemesi, melena
- shock emorragico

c) SE NECESSARIA CHIRURGIA O MANOVRE INVASIVE

d) SE RIDUZIONE DELL'Hb DI 2 G / DL O TRASFUSIONE DI 2 UNITA' DI SANGUE

EMORRAGIE MINORI

- Tutte le altre

N.B. non sono considerate emorragie rilevanti: epistassi saltuarie , sanguinamento emorroidario occasionale

Complicanze emorragiche minori e TAO

INR basale	Dose TAO 1° giorno	Dose TAO successiva	Vit K	Controllo INR
In range	Invariata o secondo la clinica	Invariata	No	Secondo clinica
3-5	↓ 50-100%	↓ 10-20%	No	Entro 7 gg
5-6	Stop	↓ 10-20%	No	Entro 4-7 gg
>6	Stop	↓ 10-20%	1 mg	Giorno successivo
>8	Stop	↓ 10-20%	3-5 mg*	Giorno successivo

* Nei soggetti in trattamento con acenocumarolo, farmaco che ha una emivita più breve, può essere considerata la sola sospensione o la somministrazione di vitamina K1 1 mg.

Emorragie maggiori e TAO

- L'incidenza annuale di complicanze emorragiche maggiori in pazienti in terapia anticoagulante è compresa tra **1% e 4%**
- Le sedi più frequenti delle manifestazioni emorragiche sono **gastrointestinali (15 - 60%)**
- Il **15%** circa delle **emorragie cerebrali** spontanee si verifica in corso di TAO
- La mortalità in pazienti con emorragia cerebrale in TAO è molto elevata (fino al **75-80%**)

Emorragia maggiore e TAO

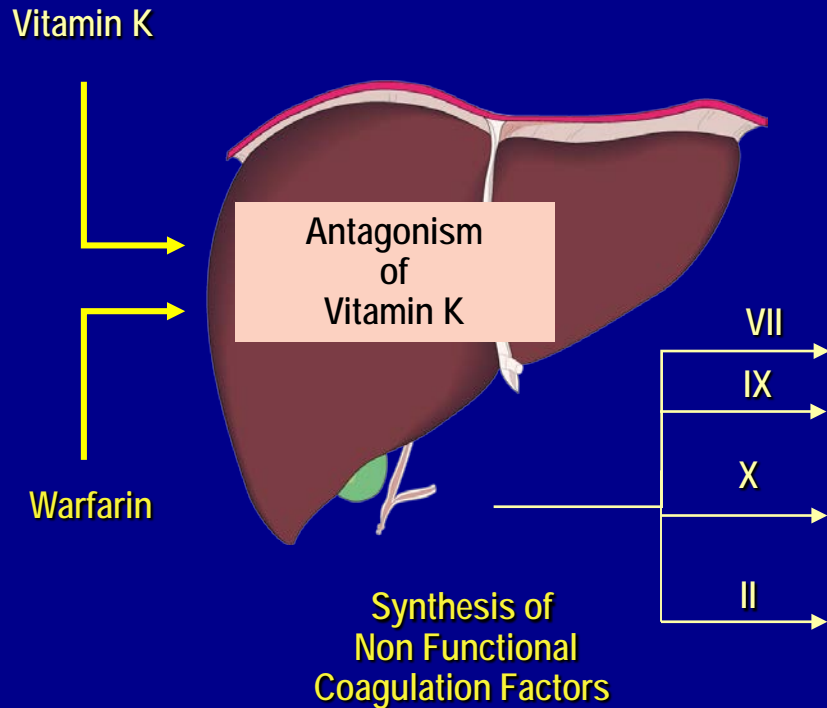
Necessità di una rapida normalizzazione della funzione coagulativa per:

- ridurre la mortalità e la morbilità
- consentire rapidamente un eventuale intervento chirurgico e/o manovra invasiva
- accelerare il processo di riassorbimento del focolaio emorragico al fine di consentire una rapida ripresa della terapia antitrombotica

Terapia delle emorragie maggiori nei pazienti in TAO

1. Sospensione TAO
2. Vitamina K
3. Plasma Fresco Congelato (PFC)
4. Concentrati di Complesso Protrombinico (PCC)
5. r-VIIa

Trattamento delle Urgenze Emorragiche in corso di TAO



VITAMINA K

- 6 ore di latenza, 24 ore per effetto misurabile
- Necessità di concomitante somministrazione di fattori emocoagulativi
- Più rapida per via ev
- 3/10.000 incidenza di allergia grave
- Efficace, ma più lenta per via sc

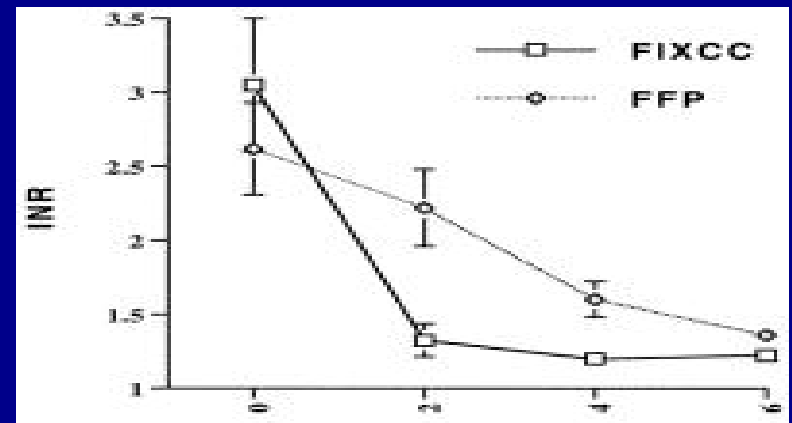
Trattamento delle Urgenze Emorragiche in corso di TAO

FFP

- Standard basato sui livelli di fattore VIII
- Variabilità del contenuto di fattori vit.K dipendenti
- 15-20 ml/kg
- 800-3500 ml per ottenere INR <1.4
- Sovraccarico emodinamico
- Compatibilità, rischio infettivologico, allergico
- Tempo di Preparazione

PCC

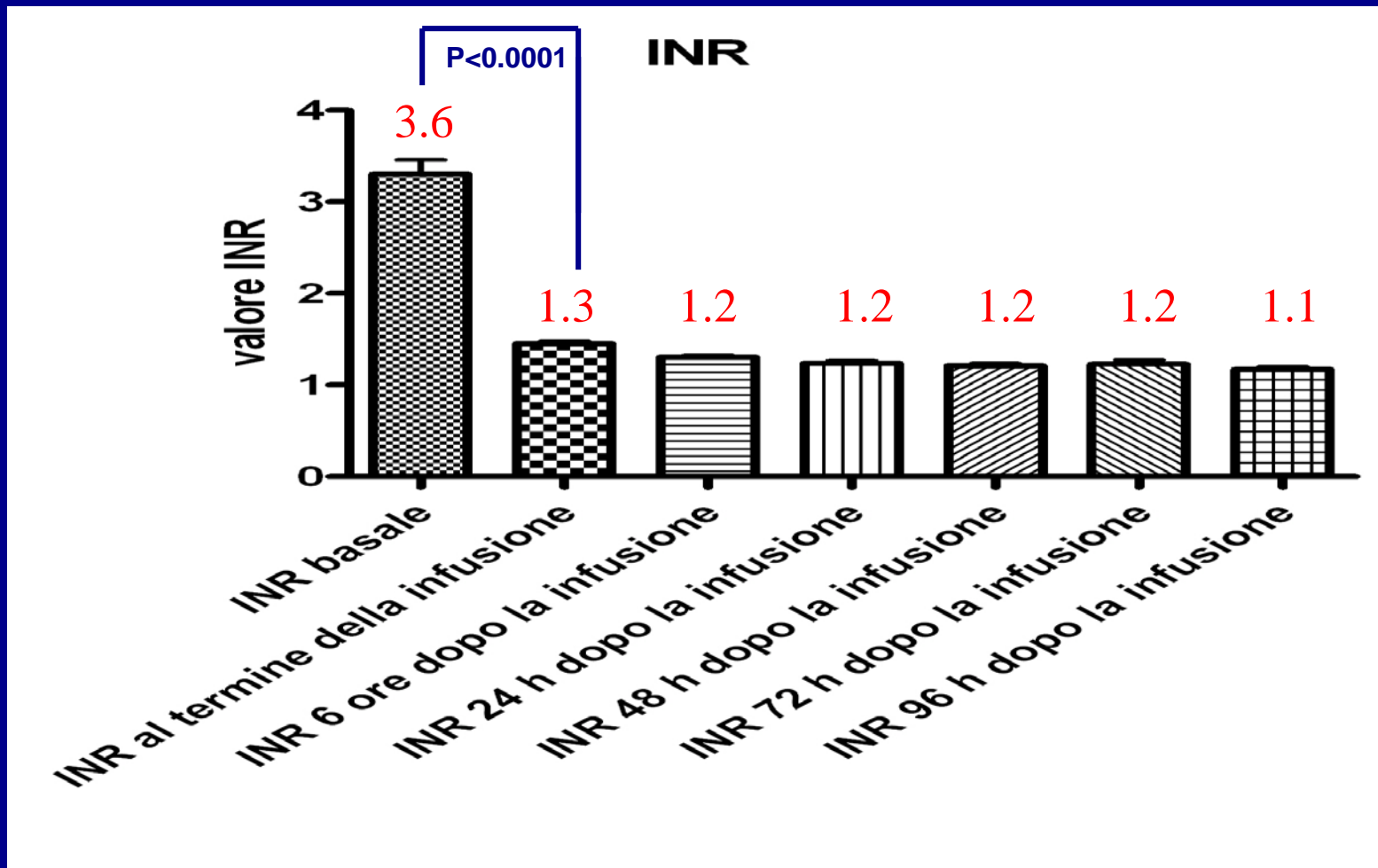
- Fattore II, (VII), IX, X, proteina C, S,
- Correzione più rapida e completa rispetto al plasma
- Nessun rischio di sovraccarico emodinamico



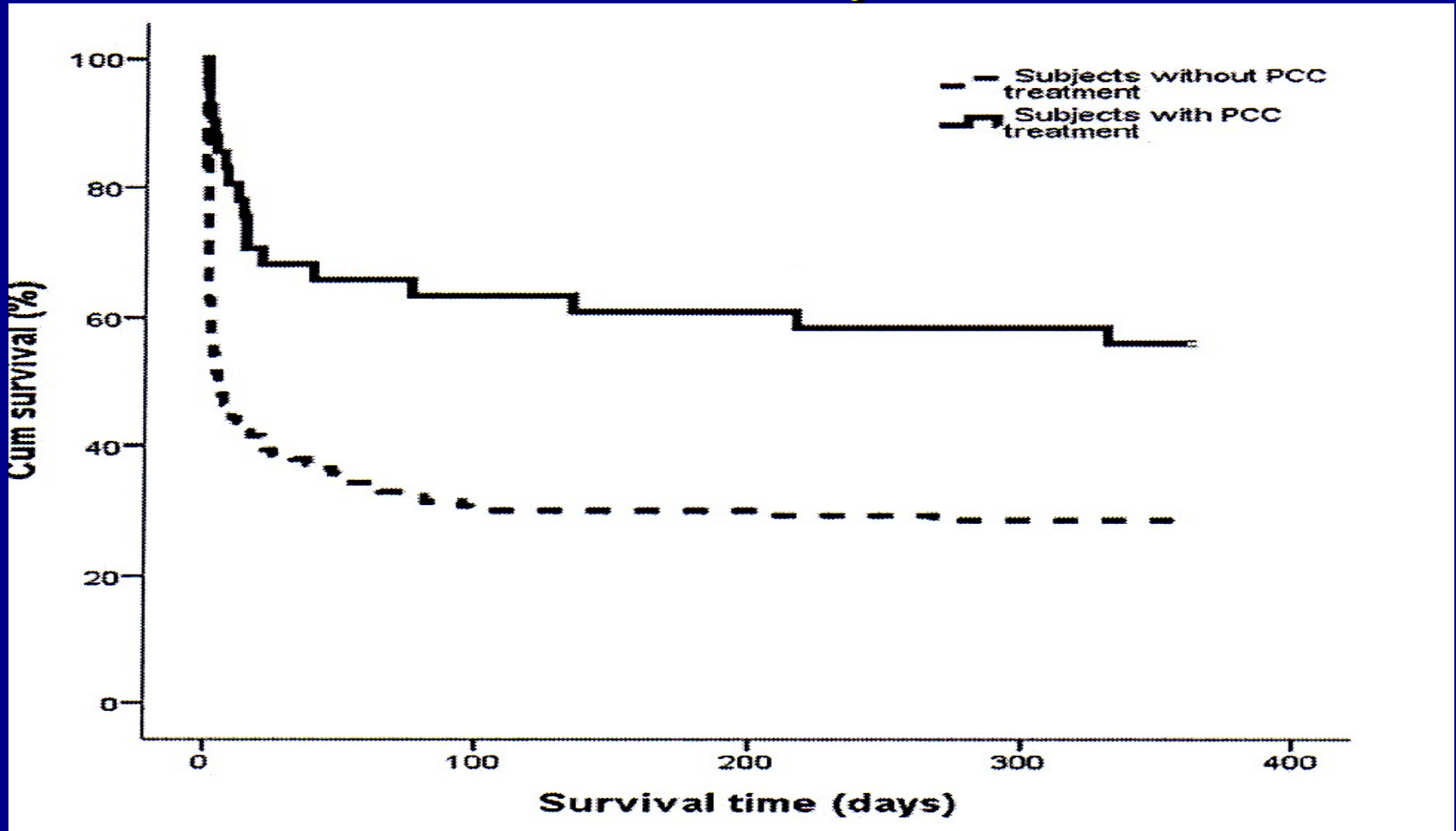
Caratteristiche dei differenti PCC disponibili

Brand name	Manufacturer, country of manufacture	International Units relative to factor IX				Viral inactivation	Additional information
		Factor II	Factor VII	Factor IX	Factor X		
Bebulin VH	Baxter BioScience, Austria	120	(13)	100	100	Vapor heat, 60°C for 10 hr at 190 mbar, then 80°C for 1 hr at 375 mbar	Heparin added
Beriplex P/N	CSL Behring, Germany	128	68	100	152	Pasteurisation at 60°C, 10 hr, & nanofiltration	Protein C; antithrombin, heparin & albumin added
Cofact	Sanquin, Netherlands	56-140	28-80	100	56-140	Solvent/detergent & 15 nm nanofiltration	Antithrombin added
KASKADIL	LFB, France	148	40	100	160	Solvent/detergent	Heparin added
Octaplex	Octapharma, Austria & France	44-152	36-96	100	50	Solvent/detergent & nanofiltration	Heparin added; low factor VIIa content
Profilnine SD	Grifols, USA	148	(11)	100	64	Solvent/detergent	-
Prothrombinex VF	CSL Bioplasma, Australia	100	(-)	100	100	Dry heat, 80°C, 72 hr & nanofiltration	-
Prothromplex T	Baxter BioScience, Austria	100	85	100	100	Vapour heat, 60°C for 10 hr at 190 mbar, then 80°C for 1 hr at 375 mbar	Antithrombin & heparin added
UMAN Complex D.I.	Kedrion, Italy	100	(-)	100	80	Solvent/detergent & dry heat, 100°C, 30 min	Antithrombin & heparin added

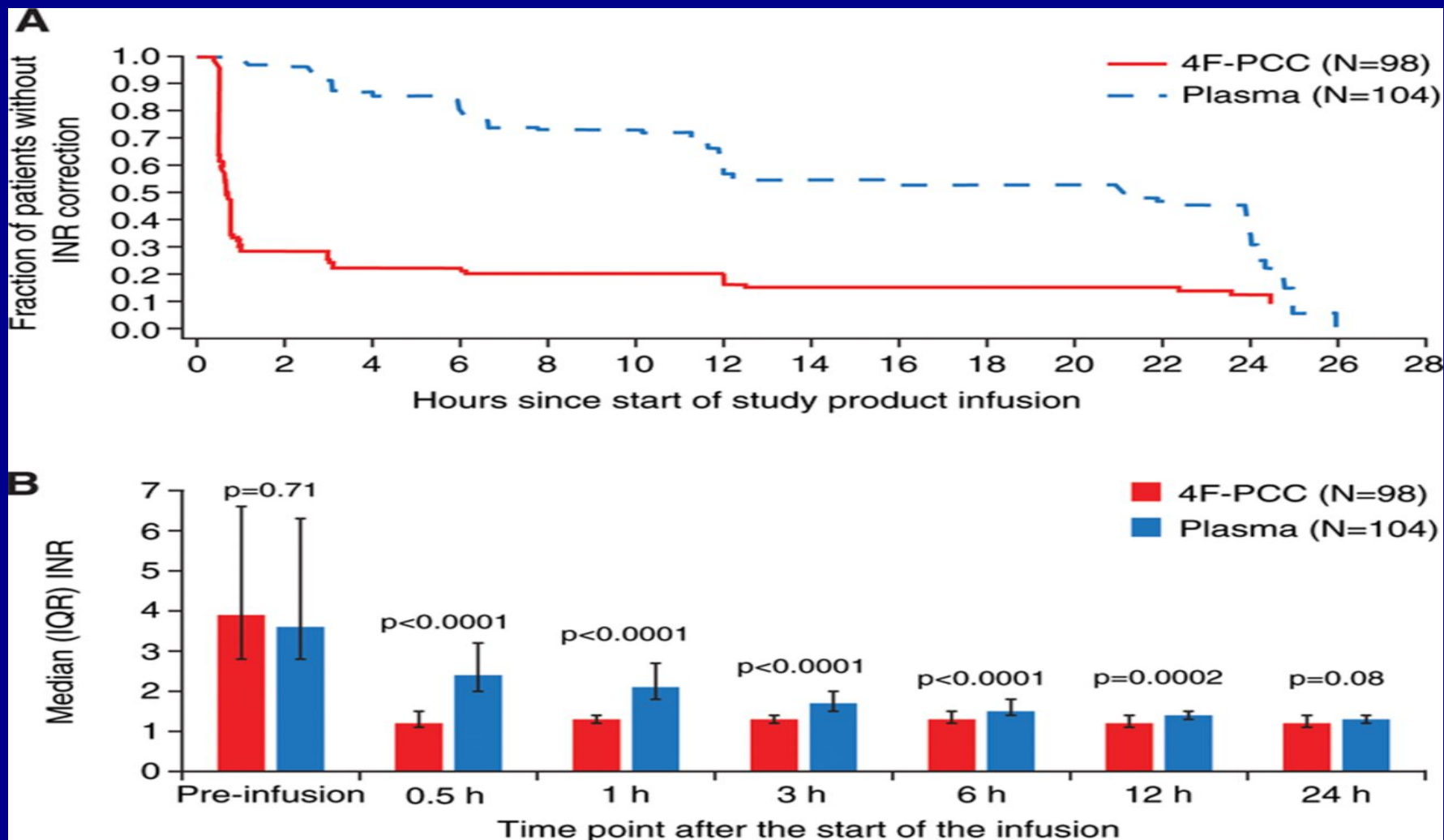
EMERGENCY ANTICOAGULATION REVERSAL WITH A 3-FACTOR PCC IN PATIENTS WITH MAJOR BLEEDING



Improved survival of patients with warfarin-associated ICH: a retrospective longitudinal population based study



Efficacy and Safety of a 4-Factor PCC in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding: a Randomized, Plasma controlled, Phase IIIb Study



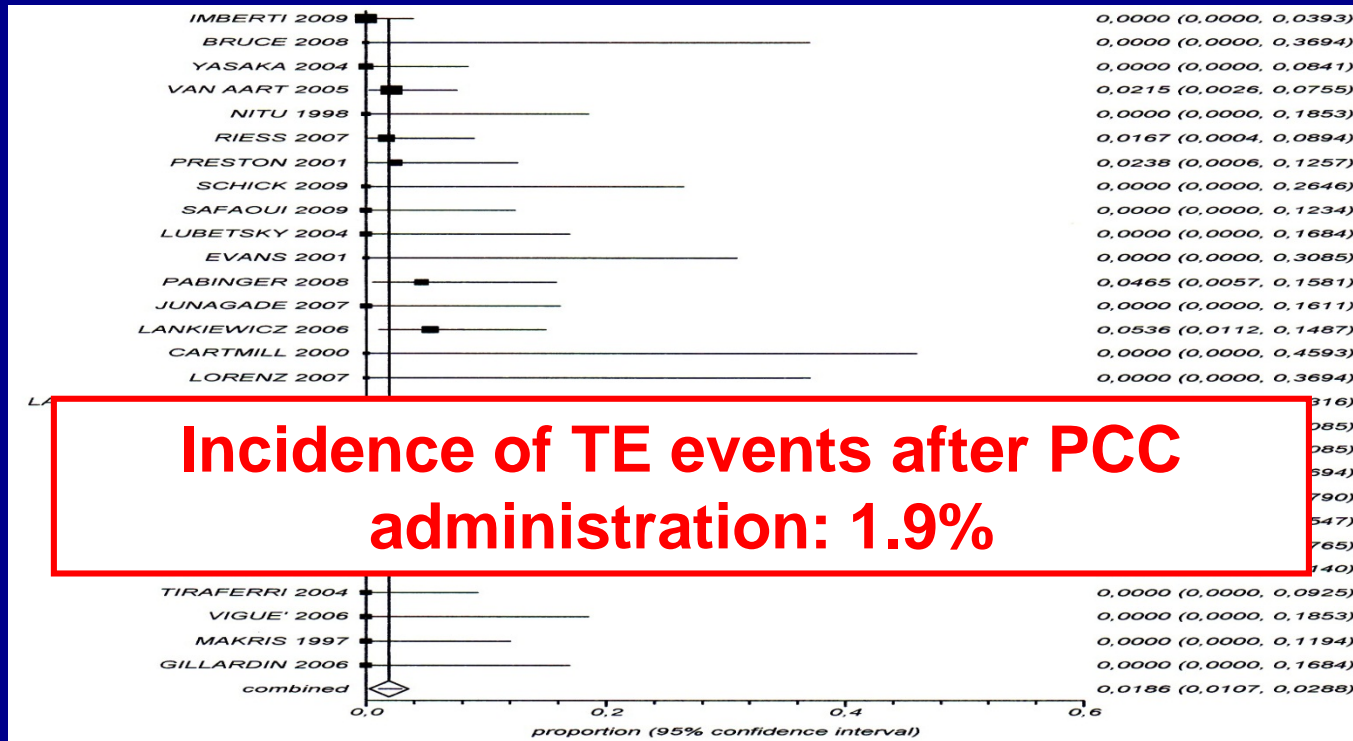
A comparative study of 3-factor PCC, 4-factor PCC and FFP for warfarin reversal

	PT (s)	INR	FII (%)	FVII (%)
Control plasma	12.3	0.9	88	109
Low- INR plasma	34.4	3.2	28	18
+3-factor PCC 0.3 U/ml	22.7	1.9	65	23
+4-factor PCC 0.3 U/ml	22.0	1.9	48	27
+3-factor PCC 0.72 U/ml	19.3	1.6	108	28
+4-factor PCC 0.72 U/ml	17.9	1.5	71	38
+FFP 20%	20.4	1.7	51	43
High- INR plasma	88.9	10.3	6.0	9.0
+3-factor PCC 0.3 U/ml	27.5	2.5	47	12
+4-factor PCC 0.3 U/ml	21.4	1.8	45	23
+3-factor PCC 0.72 U/ml	19.7	1.6	117	20
+4-factor PCC 0.72 U/ml	16.9	1.4	82	38
+FFP 20%	22.8	2.0	29	36
FVII deficient plasma	54.7	5.2	119	2.0
+3-factor PCC 0.3 U/ml	25.9	2.3	139	5.0
+4-factor PCC 0.3 U/ml	17.4	1.4	147	19
+3-factor PCC 0.72 U/ml	20.3	1.7	222	12
+4-factor PCC 0.72 U/ml	14.5	1.1	204	40
+FFP 20%	16.8	1.3	134	33

PT, prothrombin time; FFP, fresh frozen plasma; INR, international normalised ratio; FII, factor II; FVII, factor VII.

Safety of PPCs in patients requiring rapid reversal of anticoagulant treatment with the VKAs

A systematic review and a metaanalysis of the literature



Incidence of TE events after 3-F PCC administration: 0.7 %

Incidence of TE events after 4-F PCC administration: 2.3 %

95% CI 1.2% - 3.8% vs 0.0 - 2.4%

p = n.s.

**Numerose linee guida internazionali e nazionali raccomandano
l'impiego dei PCC come trattamento di prima scelta
per il reverse della TAO
nei pazienti con emorragie maggiori**

9th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy

- PCCs or rFVIIa for serious or life-threatening bleeding at any INR elevation
-

UK Guidelines on Oral Anticoagulation

- PCCs (50 IU/kg) for major bleeding
-

Australian Consensus Guidelines on Warfarin Reversal

- PCCs for clinically significant bleeding, or
 - PCCs for INR > 9 without bleeding
-

European Stroke Initiative

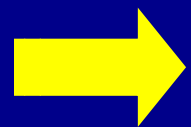
- PCCs for serious intracranial bleeding TAO associated
-

Italian Federation of Anticoagulation Clinics

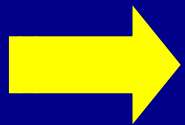
- PCCs for serious bleeding (e. g., CNS, gastrointestinal)

Trattamento delle emorragie maggiori in corso di TAO

Linee Guida ACCP 2012



For patients with VKA-associated major bleeding, we suggest rapid reversal of anticoagulation with four-factor prothrombin complex concentrate rather than with plasma (Grade 2C) .



We suggest the additional use of vitamin K 5 to 10 mg administered by slow IV injection rather than reversal with coagulation factors alone (Grade 2C).

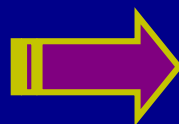
Trattamento delle emorragie cerebrali in TAO

Linee Guida FCSEA

Sospensione della TAO, infusione di vitamina K1 10 mg diluita in soluzione fisiologica (100 mL)

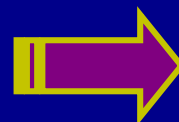
in almeno 30 minuti

• se INR 1,5 - 2



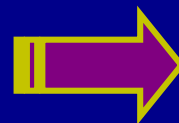
PCC 20 UI/kg
di peso corporeo

• se INR 2,1 - 3.9



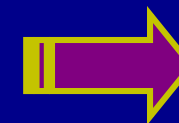
PCC 30 UI/kg
di peso corporeo

• se INR 4.0 - 5.9



PCC 40 UI/kg
di peso corporeo

• se INR > 6



PCC 50 UI/kg
di peso corporeo

• La dose complessiva di PCC può essere infusa in 15 - 20 minuti

• Al termine controllare INR; se > 1.5 ripetere l'infusione di PCC

Time is brain!

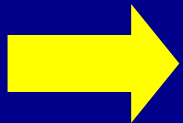


EMORRAGIA INTRACRANICA

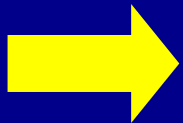
Trattamento se TC positiva per emorragia

**E' d'obbligo l'immediato ripristino
di normali livelli di coagulazione**

A questo scopo e per non perdere tempo
in attesa di ricevere il risultato dell'INR



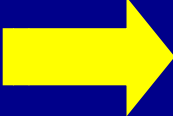


**immediata infusione di 20 UI/kg di peso corporeo
di Complesso Protrombinico Concentrato (PCC)
in 10 - 15 minuti**



**seguita da infusione di vitamina K1 10 mg
diluita in soluzione fisiologica (100 mL)
in almeno 30 minuti**

EMORRAGIA INTRACRANICA

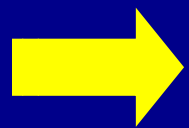
Una volta ottenuto il risultato dell'INR
completare la normalizzazione della coagulazione
infondendo CPC secondo il seguente schema

• se INR < 2,0		nulla
• se INR 2,0 - 4,0		ulteriori 10 UI/kg di peso corporeo
• se INR > 4,0		ulteriori 30 UI/kg di peso corporeo

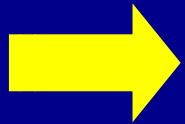
Trattamento delle emorragie cerebrali in TAO

Linee Guida FCSA

In alternativa
e SOLO se il PCC non è disponibile



Infondere PFC (15 mL/kg), meno efficace e gravato da un importante sovraccarico di volume



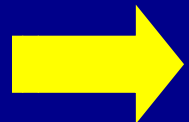
In circostanze di estrema urgenza e a rischio vitale, può essere considerata l'infusione di rVIIa (da considerarsi peraltro un uso off-label)

Impiego di r-VIIa nei pazienti con emorragie maggiori in TAO

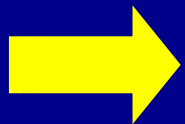
- Negli studi condotti in modelli animali il rVIIa si è dimostrato meno efficace rispetto ai PCC nel “reverse” della TAO
- Emivita molto breve (necessari boli ripetuti)
- Elevato costo
- Rischio trombotico
- Pochi studi, di limitate dimensioni campionarie

Trattamento delle EIC in corso di TAO

Linee Guida FCSCA



La disponibilità di PCC a 4 fattori (Confidex, Pronativ) ha ampliato le possibilità terapeutiche soprattutto nei pazienti con INR eccessivamente elevati



In questi pazienti il dato di laboratorio perde di correlazione clinica e il fVII presente nei PCC a 4 fattori è discriminante per un reverse completato in breve tempo secondo la modalità “one shot”



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!