

La reversal therapy dell'anticoagulazione in Pronto Soccorso: uno studio real-life



XII congresso nazionale

simeu

RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

Andrea Pisano, Jacopo Davide Giamello, Fabrizio Corsini, Salvatore Franco, Daniele D'Arrigo, Chiara Fulcheri, Giovanna Greco, Tania Prinzis, Sara Abram, Alessia Poggi, Giuseppe Lauria

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Si stima che negli Stati Uniti coinvolga più di 6 milioni di persone

Tomaselli GF et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2020; 76:594-622.

L'incidenza per anno stimata di sanguinamento maggiore in terapia anticoagulante orale è del 2%-5%

Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. World J Cardiol. 2011 Nov 26;3(11):351-8. doi: 10.4330/wjc.v3.i11.351. PMID: 22125670; PMCID: PMC3224868.

IL NOSTRO STUDIO

Materiali e metodi

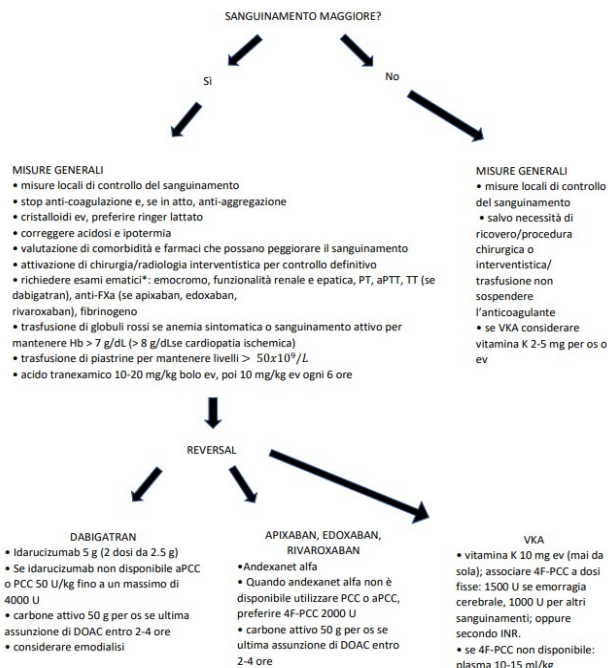
- Studio retrospettivo osservazionale
- Origine dei dati: schede dei farmaci salvavita utilizzati nel Pronto Soccorso dell'Ospedale Santa Croce e Carle di Cuneo (2018 - 2019) e relative cartelle cliniche ospedaliere

Obiettivi:

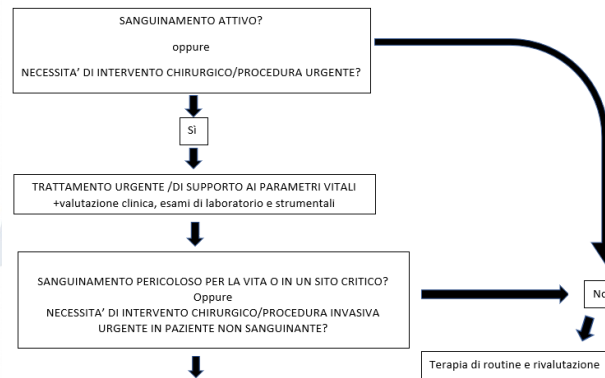
- Primario: valutazione della mortalità a 30 giorni
- Secondari: valutazione della mortalità a 48 ore e a 3 mesi.

PROCESSO DECISIONALE

American College of Cardiology



American College of Emergency Physicians

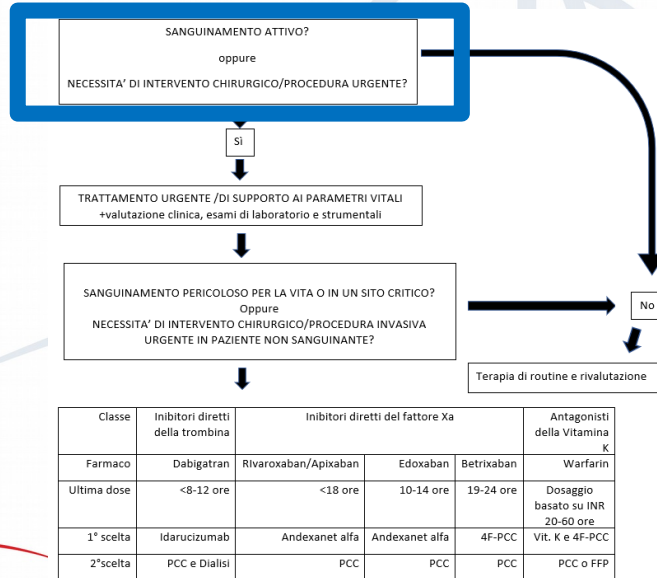


Classe	Inibitori diretti della trombina	Inibitori diretti del fattore Xa			Antagonisti della Vitamina K
Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban/Apixaban	Edoxaban	Betrixaban	Warfarin
Ultima dose	<8-12 ore	<18 ore	10-14 ore	19-24 ore	Dosaggio basato su INR 20-60 ore
1° scelta	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa	4F-PCC	Vit. K e 4F-PCC
2° scelta	PCC e Dialisi	PCC	PCC	PCC	PCC o FFP

EVENTO

American College of Emergency Physicians

Baugh CW et al., Ann Emerg Med 76: 470-485, 2020



Il nostro studio

- Il 39,4% (74 pazienti) presentava un sanguinamento spontaneo
- Il 35,1% (66 pazienti) presentava un sanguinamento da trauma
- Il 25,5% (48 pazienti) presentava necessità di intervento chirurgico/procedura invasiva urgente

DEFINIZIONE DEL SANGUINAMENTO

American College of Cardiology

Tomaselli GF et al., J Am Coll Cardiol 76: 594-622, 2020

Sanguinamento maggiore se rispetta almeno uno dei seguenti criteri:

- Gravità clinica: calo dell'emoglobina ≥ 2 g/dL oppure somministrazione di ≥ 2 U di emazie
- Sede: intra-cranico, intra-oculare, spinale, torace, vie aeree, pericardio, intra-addominale, retroperitoneale, intra-articolare, intramuscolare
- Instabilità emodinamica: tachicardia, PAS < 90 mmHg, calo della PAS > 40 mmHg, cambiamenti ortostatici della PA (calo la PAS ≥ 20 mmHg o la PAD ≥ 10 mmHg), PAM < 65 mmHg, indici di malperfusion (output urinario $\leq 0,5$ mL/Kg/h)

American College of Emergency Physicians

Baugh CW et al., Ann Emerg Med 76: 470-485, 2020

- Sanguinamento pericoloso per la vita:
 - Calo dell'emoglobina ≥ 5 g/dL e somministrazione di emazie
 - Sanguinamento non controllato che richiede una procedura (chirurgia, radiologia interventistica, endoscopia)
 - Instabilità emodinamica con necessità di farmaci vasoattivi
- Sito critico: intra-cranico, intra-oculare, spinale, vie aeree, pericardio, aorta, spazi chiusi (sindrome compartimentale)

SEDE CRITICA

American College of Cardiology

Tomaselli GF et al., J Am Coll Cardiol 76: 594-622, 2020

Intra-cranico,
Intra-oculare,
Spinale,
Torace,

Vie aeree,
Pericardio,
Intra-addominale
(escluso tratto gastro-intestinale),
Retroperitoneale
e Intra-articolare,
Le sedi di sanguinamento
del nostro studio:
Intra-muscolare

- SNC: 67 (47,2%) pazienti
- Tratto GI alto: 25 (17,6%) pazienti
- Tratto GI basso: 8 (5,6%) pazienti
- Retroperitoneo: 15 (10,6%) pazienti

American College of Emergency Physicians

Baugh CW et al., Ann Emerg Med 76: 470-485, 2020

Intra-cranico,
Intra-oculare,
Spinale,
Vie Aeree,
Pericardio,

Aorta,
Spazi chiusi
(sindrome compartimentale)

- Addome: 4 (2,8%) pazienti
- Torace: 11 (7,8%) pazienti
- Arti: 6 (4,2%) pazienti
- Emorragia esterna: 2 (1,4%) pazienti
- Tratto urinario: 3 (2,1%)
- Pericardio: 1 (0,7%) pazienti

REVERSAL INIBITORE DELLA TROMBINA

American College of Cardiology

Tomaselli GF et al., J Am Coll Cardiol 76: 594-622, 2020

DABIGATRAN

- Idarucizumab 5 g (2 dosi da 2.5 g)
- Se idarucizumab non disponibile aPCC o PCC 50 U/kg fino a un massimo di 4000 U
- carbone attivo 50 g per os se ultima assunzione di DOAC entro 2-4 ore
- considerare emodialisi

American College of Emergency Physicians

Baugh CW et al., Ann Emerg Med 76: 470-485, 2020

Classe	Inibitori diretti della trombina
Farmaco	Dabigatran
Ultima dose	<8-12 ore
1° scelta	Idarucizumab
2° scelta	PCC e Dialisi

Il nostro studio

- ☐ 26 pazienti (13,8%) in terapia domiciliare con dabigatran
- ☐ 26 somministrazioni di Idarucizumab

REVERSAL INIBITORI DEL FATTORE Xa

American College of Cardiology

Tomaselli GF et al., J Am Coll Cardiol 76: 594-622, 2020

APIXABAN, EDOXABAN,
RIVAROXABAN

- Andexanet alfa
- Quando andexanet alfa non è disponibile utilizzare PCC o aPCC, preferire 4F-PCC 2000 U
- carbone attivo 50 g per os se ultima assunzione di DOAC entro 2-4 ore

American College of Emergency Physicians

Baugh CW et al., Ann Emerg Med 76: 470-485, 2020

Classe	Inibitori diretti del fattore Xa		
Farmaco	Rivaroxaban/Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Ultima dose	<18 ore	10-14 ore	19-24 ore
1° scelta	Andexanet alfa	Andexanet alfa	4F-PCC
2° scelta	PCC	PCC	PCC

Il nostro studio

- ☐ Apixaban in 24 pazienti (12,8%)
- ☐ Rivaroxaban in 26 pazienti (13,8%)
- ☐ Edoxaban in 10 pazienti (5,3%)

Tra i pazienti in terapia con NAO:

- ☐ 8 pazienti (9,1%) hanno ricevuto il 3F-PCC
- ☐ 54 pazienti (61,4%) hanno ricevuto il 4F-PCC

REVERSAL

ANTAGONISTI DELLA VIT. K

American College of Cardiology

Tomaselli GF et al., J Am Coll Cardiol 76: 594-622, 2020

VKA

- vitamina K 10 mg ev (mai da sola); associare 4F-PCC a dosi fisse: 1500 U se emorragia cerebrale, 1000 U per altri sanguinamenti; oppure secondo INR.
- se 4F-PCC non disponibile: plasma 10-15 ml/kg

American College of Emergency Physicians

Baugh CW et al., Ann Emerg Med 76: 470-485, 2020

Classe	Antagonisti della Vitamina K
Farmaco	Warfarin
Ultima dose	Dosaggio basato su INR 20-60 ore
1° scelta	Vit. K e 4F-PCC
2° scelta	PCC o FFP

Il nostro studio

- ☐ 100 pazienti (53,2%) assume come domiciliare il warfarin

Tra questi:

- ☐ 95 pazienti (95%) ha ricevuto il 3F-PCC
- ☐ 5 pazienti (5%) ha ricevuto il 4F-PCC

- Mangram A et al. *Is there a difference in efficacy, safety, and cost-effectiveness between 3-factor and 4-factor prothrombin complex concentrates among trauma patients on oral anticoagulants?* J Crit Care 2016;**33**:252-6.
- DeAngelo J et al. *Comparison of 3-Factor Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate With Regard to Warfarin Reversal, Blood Product Use, and Costs.* Am J Ther 2018;**25**:e326-32.

MORTALITÀ

Il nostro studio:

- 15 (8%) deceduti a 48 ore
- 41 (21,8%) deceduti a 30 giorni
- 60 (31,9%) deceduti a 3 mesi

Mortalità a 30 giorni:

- 19,3% in NAO
- 24% in VKA

Non differenze statisticamente significative per mortalità a 30 giorni, a 48h e a 3 mesi per: tipo di anticoagulante, sito di sanguinamento e tipo di reversal therapy

MORTALITA' A 30 GIORNI

	OR	95% C.I.	P-value
GCS at presentation	0,71	-0.54, -0.14	<0.001
Charlson comorbidity index	1,3	0.09, 0.44	0.003
RDW	1,2	0.04, 0.336	0.017

GCS

Glasgow Coma Scale		
Response	Scale	Score
Eye Opening Response	Eyes open spontaneously	4 Points
	Eyes open to verbal command, speech, or shout	3 Points
	Eyes open to pain (not applied to face)	2 Points
	No eye opening	1 Point
Verbal Response	Oriented	5 Points
	Confused conversation, but able to answer questions	4 Points
	Inappropriate responses, words discernible	3 Points
	Incomprehensible sounds or speech	2 Points
	No verbal response	1 Point
Motor Response	Obeys commands for movement	6 Points
	Purposeful movement to painful stimulus	5 Points
	Withdraws from pain	4 Points
	Abnormal (spastic) flexion, decorticate posture	3 Points
	Extensor (rigid) response, decerebrate posture	2 Points
	No motor response	1 Point
Minor Brain Injury = 13-15 points; Moderate Brain Injury = 9-12 points; Severe Brain Injury = 3-8 points		

CHARLSON COMORBIDITY INDEX

Condition	pt	Condition	pt
Myocardial infarct	1	Moderate or severe renal disease	2
Heart failure	1	Diabetes with end organ damage	2
Peripheral vascular disease	1	Any tumor	2
Cerebrovascular disease	1	Leukemia	2
Dementia	1	Lymphoma	2
Chronic pulmonary disease	1	Moderate or severe liver disease	3
Connective tissue disease	1	Metastatic solid tumor	6
Ulcer disease	1	AIDS	6
Mild liver disease	1		
Diabetes	1		
Hemiplegia	2		

Weighted comorbidity classes

Low	0 points
Medium	1 to 2 points
High	3 to 4 points
Very high	≥5 points

RDW

Valore prognostico per:

- Malattie cardiovascolari e trombotiche (CAD, HF, FA, AOCP, TVP, TEP)
- Malattie metaboliche (DM, malattie renali e epatiche, ipotiroidismo subclinico)
- Condizioni croniche (tumori, BPCO, IBD)
- Condizioni acute (polmonite, pancreatite, eclampsia, avvelenamenti)
- Mortalità nella popolazione generale

LIMITI

- Studio retrospettivo
- Monocentrico
- Campione modesto

**Evidence-based
Medicine**

