LA EMERGENZA EMORRAGICA NEL PAZIENTE IN TAO: PRESTO E MEGLIO

Davide Imberti

Unità Operativa di Medicina Interna
CENTRO EMOSTASI E TROMBOSI
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*

Palareti, Thromb Haemost, 2009

Complicanze emorragiche della TAO
Classificazione FCSA 2010

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

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 sedi 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 emorrragia cerebrale in TAO è molto elevata (fino al 75-80%)

Levy, Anesthesiology, 2008

Emorragia maggiore e TAO

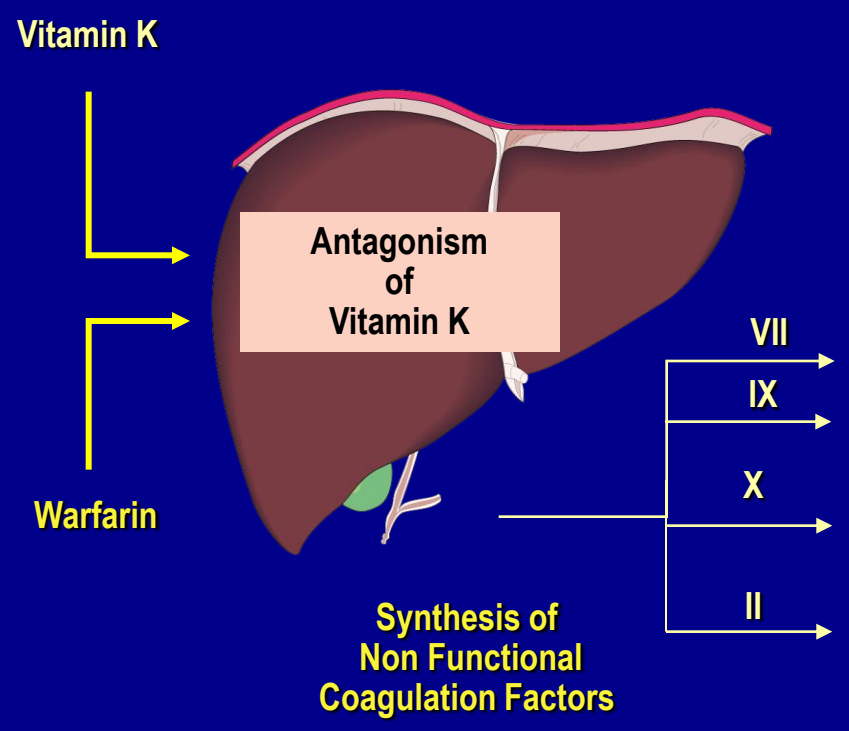
Necessità di una rapida normalizzazione della funzione coagulativa per:

- 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

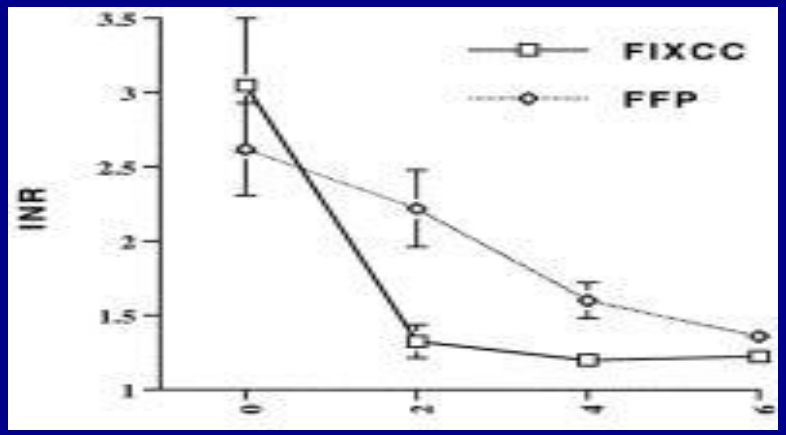
Trattamento delle Urgenze Emorragiche in corso di TAO

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

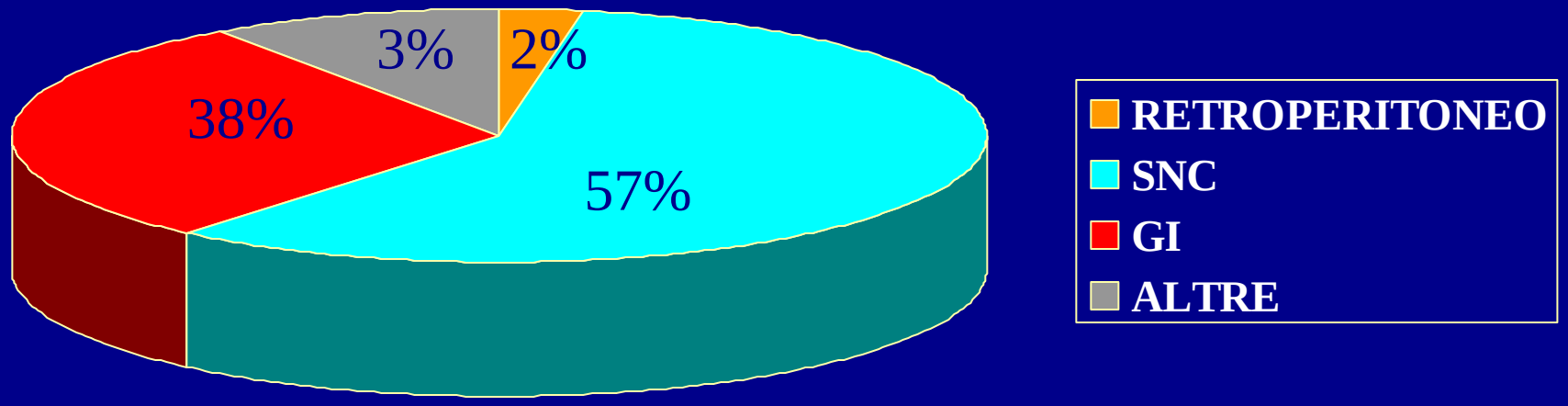
EMERGENCY ANTICOAGULATION REVERSAL WITH A 3-FACTOR PCC IN PATIENTS WITH MAJOR BLEEDING

D. Imberti [1], A. Magnacavallo[1] , E. Condoleo [1], M. Gallerani [2], R. Benedetti [3], F. Dentali [4], W. Ageno [4]

1 Ospedale Civile, Piacenza, 2 Azienda Universitaria Ospedaliera S.Anna, Ferrara, 3 Ospedale Civile, La Spezia, 4 Università della Insubria, Varese

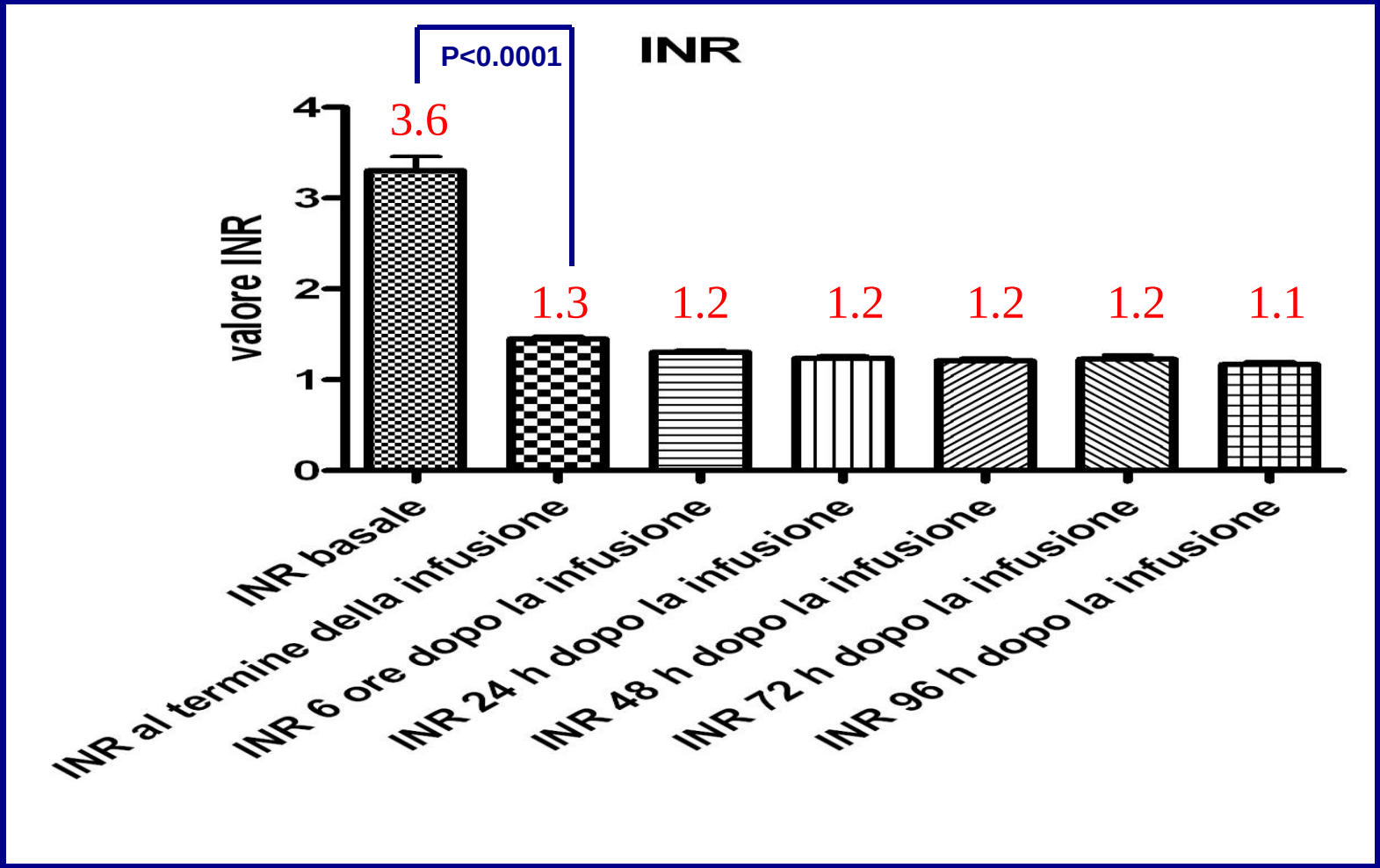
Imberti, J Thromb Thrombolysis, 2012

Risultati
Sede della emorragia
(127 pazienti)



Imberti, J Thromb Thrombolysis, 2012

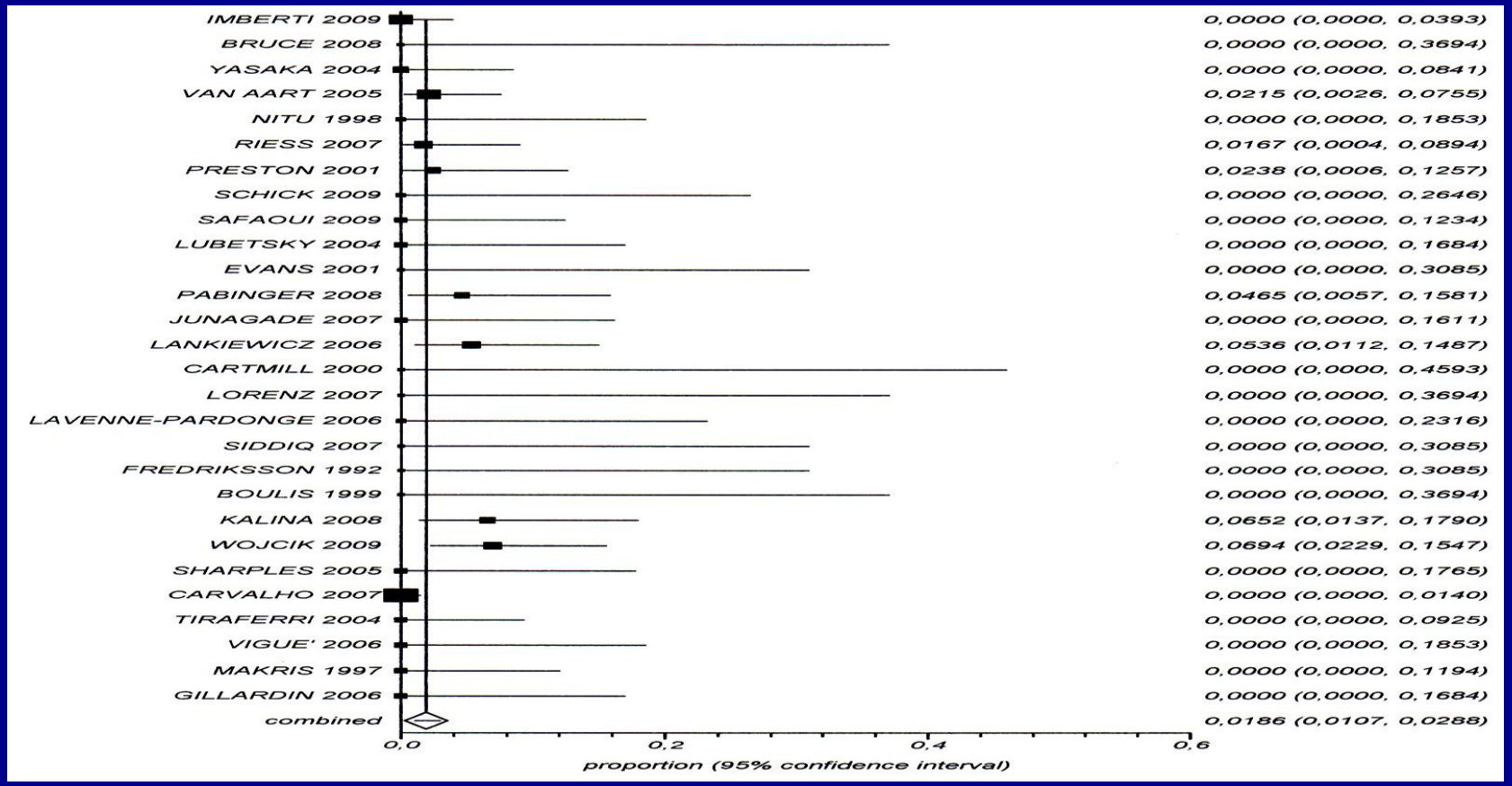
EMERGENCY ANTICOAGULATION REVERSAL WITH A 3-FACTOR PCC IN PATIENTS WITH MAJOR BLEEDING



Imberti, J Thromb Thrombolysis, 2012

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 PCC administration: 1.9%

Dentali, Thromb Haemost, 2011

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

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 TAO

Linee Guida FCSA 2010

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

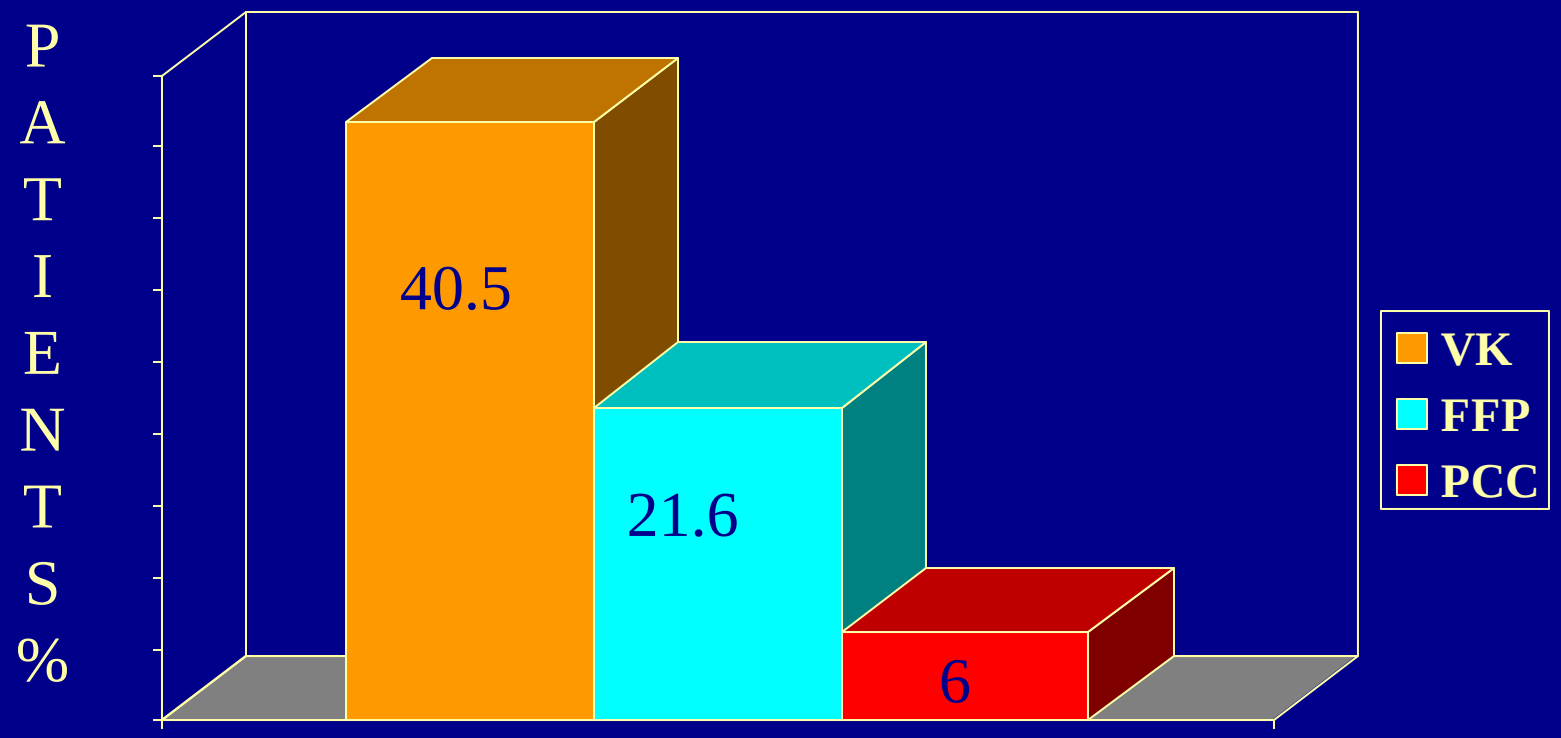
- **La dose complessiva di PCC può essere infusa *in 15 - 20 minuti***
- ***Al termine controllare INR; se > 1.5 ripetere l'infusione di PCC***

Trattamento delle emorragie maggiori in corso di TAO
Linee Guida FCSA 2010

- **I PCC devono essere somministrati con l'obbiettivo di raggiungere nel più breve tempo possibile un INR < 1.5**

- **E' mandatorio che i PCC siano disponibili h 24 e per tutti i giorni della settimana in PS (o in altra sede) ma comunque disponibili ed utilizzabili immediatamente senza alcun ritardo**

Intracranial haemorrhage in patients on antithrombotics: procoagulant medical treatments



232 consecutive patients taking VKAs admitted to 33 Italian EDs

Baldi, Cerebrovasc Dis, 2006

STUDIO PROMPT-1
EMORRAGIA CEREBRALE IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE: REGISTRO PROSPETTICO MULTICENTRICO

Gruppo di lavoro intersocietario SISET-SIMEU
Dott. Davide Imberti-Prof.Gualtiero Palareti (SISET)
Dott. Gianfranco Cervellin-Dott.sa Annamaria Ferrari (SIMEU)

Coordinatore: Dott. Davide Imberti
UNITA' OPERATIVA MEDICINA INTERNA
Ospedale di Piacenza
ASL Piacenza

Obbiettivi

Il presente studio di registro si propone di :

- osservare le modalità di presentazione clinica dei pazienti afferenti ai Dipartimenti di Emergenza (DEU) per EIC in pazienti in TAO;
- identificare gli eventuali fattori di rischio;
- raccogliere informazioni relative alle strategie terapeutiche;
- registrare l'end-point primario (mortalità al terzo mese di follow-up)

Elenco Centri Partecipanti

N°	CENTRO	CITTA'	REFERENTE
1	Unità Operativa di Medicina Interna ERI (Centro Coordinatore)	PIACENZA	Dr. Magnacavallo Andrea (PS)
2	Ospedale S. Maria Novella	REGGIO EMILIA	Dr.ssa Ferrari Anna Maria
3	Azienda Universitaria Ospedaliera Parma	PARMA	Dr. Gianfranco Cervellin
4	Azienda Universitaria Ospedaliera S. Anna	FERRARA	Dr. Roberto Melandri
5	Ospedale di Lugo (Ra)	LUGO (RAVENNA)	Dr. Andrea Lioce
6	Ospedale di Pavullo (Mo) PPI di Fanano (Mo)	PAVULLO (MO)	Dr. Giuseppe Barozzi
7	Ospedale Santa Maria della Scaletta	IMOLA	Dr.sa Marina Di Fiore
8	Ospedale del Delta	LAGOSANTO (FERRARA)	Dr.sa Marina Punturieri
9	Ospedale Bufalini	CESENA	Dr.sa Martino Stefania Dr. Angelo Fanciulli
10	Ospedale di Cecina (Li)	CECINA (LIVORNO)	Dr. Pennati Paolo (PS) Dr. Masotti Luca
11	Ospedale di Forlì	FORLI'	Dr. Andrea Fabbri
12	Ospedale di Argenta (Fe)	ARGENTA (FERRARA)	Dr. Orazio d'Alessio
13	Ospedale di Palmanova (Ud)	PALMANOVA (UDINE)	Dr. Luciano Strizzolo
14	Ospedale di San Marino	OSPEDALE DI SAN MARINO	Dr. Antonio Morri
15	Ospedale di Carpi (Mo)	CARPI (MODENA)	Dr. Carlo Tassi
16	Azienda Universitaria Ospedaliera S. Orsola	BOLOGNA	Dr.sa Grazia Pecorelli Dr. Mario Cavazza
17	Ospedale "Dossetti" Bazzano (Bo)	BAZZANO (BOLOGNA)	Dr. Vincenzo Bua
18	Ospedale Ceccarini (Riccione)	RICCIONE (FORLI')	Dr. Mauro Fallani
19	Ospedale di Sassuolo (Mo)	SASSUOLO (MODENA)	Dr. Enzo Gottardi
20	Ospedale di Ravenna	RAVENNA	Dr.sa Maria Pazzaglia
21	Ospedale di Bassano sul Grappa	BASSANO SUL GRAPPA	Dr. Menon Claudio

Elenco Centri Partecipanti

N°	CENTRO	CITTA'	REFERENTE
22	Ospedale di Scandiano (Reggio Emilia)	REGGIO EMILIA	Dr. Braglia Duilio
23	Ospedale S. Agostino Estense	MODENA	Dr. Giovanni Pinelli
24	Ospedale di Fidenza	FIDENZA (PR)	Dr. Gianni Rastelli
25	Ospedale di Pontedera		Dr.sa Laura Spisni
25	PS Emergenza Territoriale Area Nord	BOLOGNA	Dr. Nicola Binetti
26	AOU Careggi	FIRENZE	Dr. Stefano Grifoni Dr. Giuseppe Pepe
27	Ospedale S.Maria della Gruccia	MONTEVARCHI (AR)	Dr. Alberto Cuccuini Dr. Fabrizio Bottino
28	Ospedale di Livorno	LIVORNO	Dr. Giorgio Jeracitanogiorgio.jeracitano@libero.it Dr. Mauro Pratesi
29	Ospedale di Pistoia	PISTOIA	Dr. Andrea Cai
30	Ospedale di Pescia	PESCIA (PISTOIA)	Dr. Fabio Daviddi
31	Ospedale Ulss 7	PIEVE DI SOLIGO (TV)	Dr. Enrico Bernardi

Uso dei PCC nei pazienti con EIC in corso di TAO

“Unsolved clinical problems”

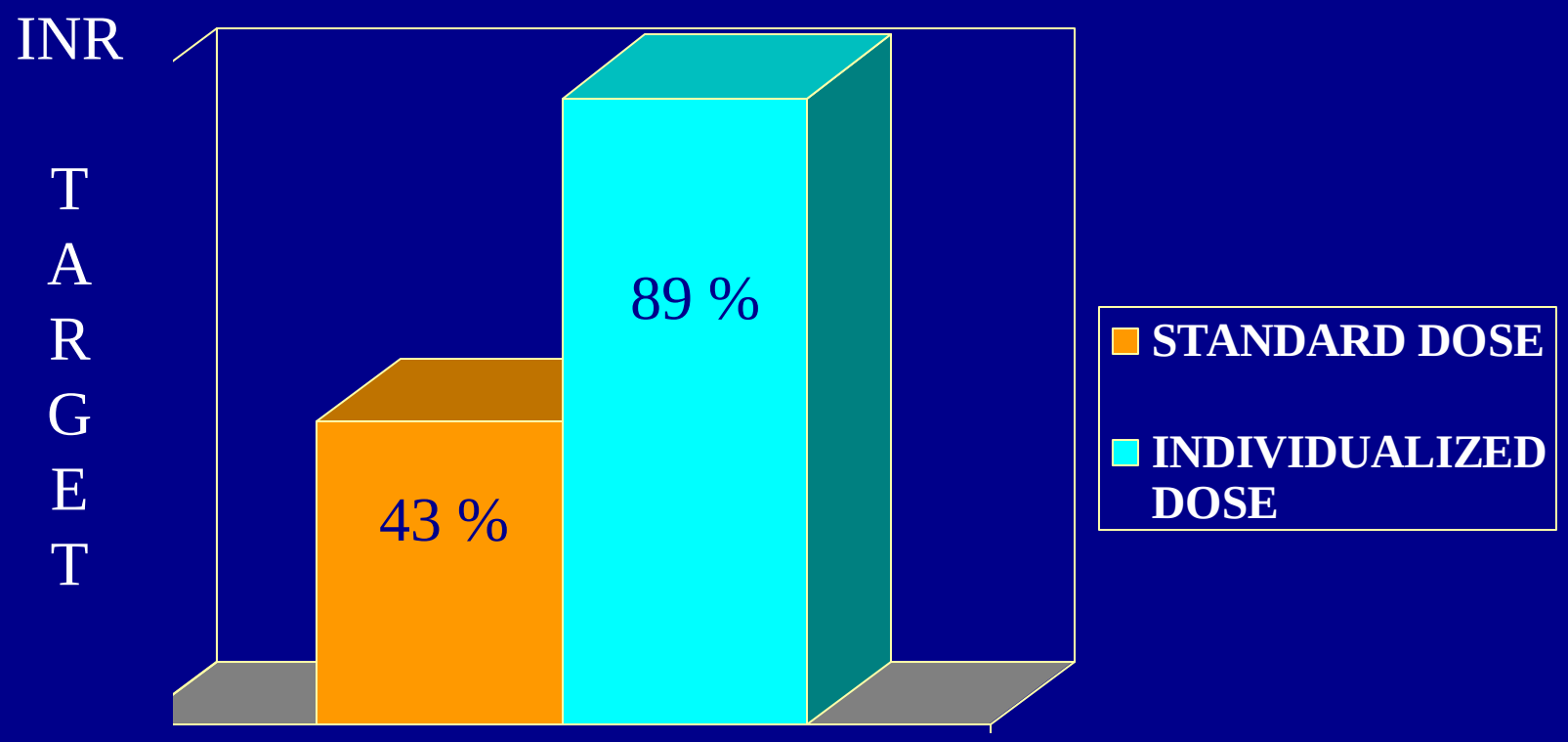
- Dosaggio ottimale (fisso ? in base all’INR ?)
- Preparati a 3 fattori oppure a 4 fattori ?

Uso dei PCC nei pazienti con EIC in corso di TAO

“Unsolved clinical problems”

- Dosaggio ottimale (fisso ? in base all’INR ?)
- Preparati a 3 fattori oppure a 4 fattori ?

Confronto tra dosaggio fisso e personalizzato di PCC nel reverse della TAO



93 patients randomised to receive a standard or an individualized dose (base-line INR, BW) of PCC

Van Aart, Th Res, 2006

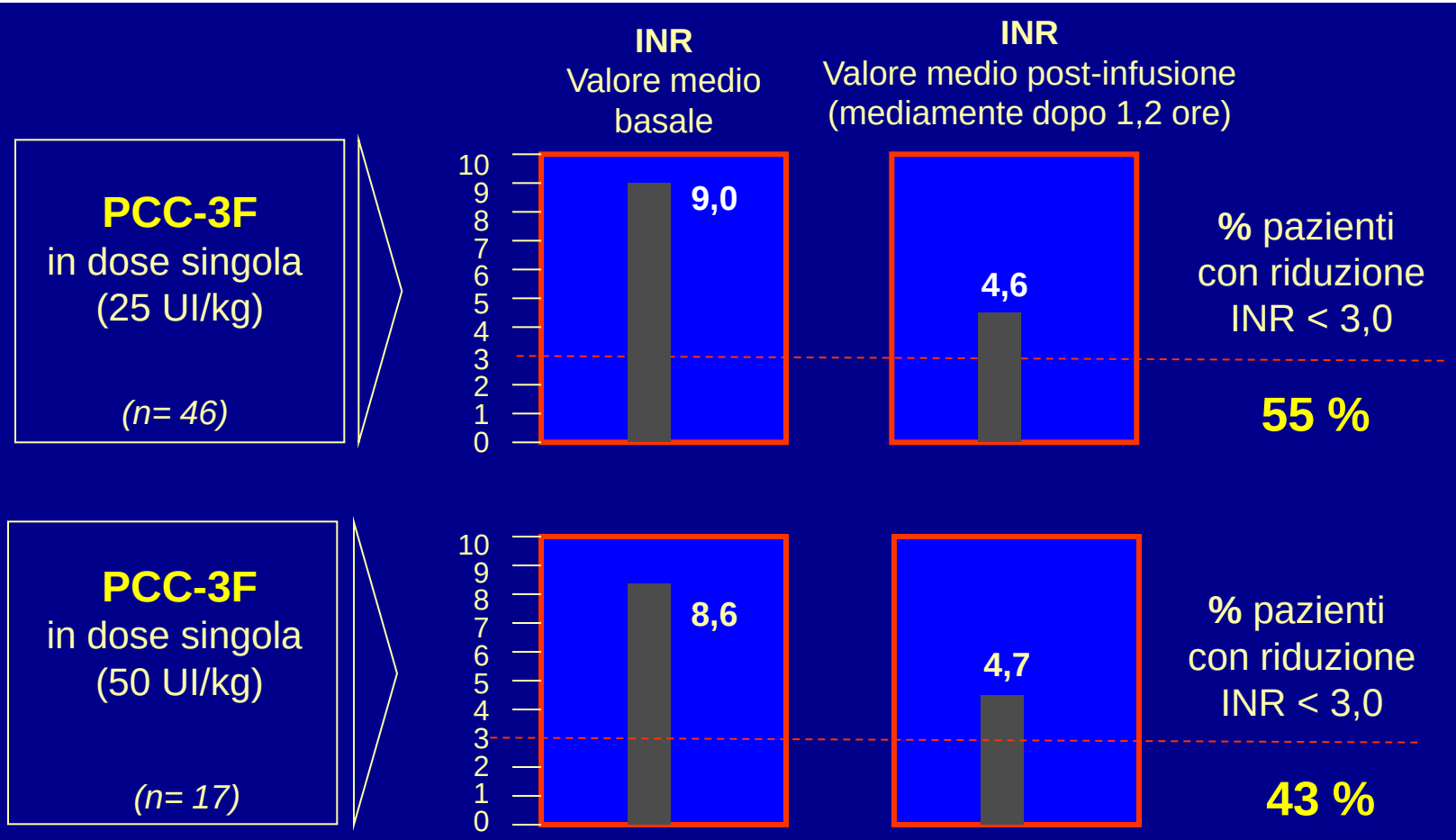
Uso dei PCC nei pazienti con EIC in corso di TAO

“Unsolved clinical problems”

- Dosaggio ottimale (fisso ? in base all’INR ?)
- Preparati a 3 fattori oppure a 4 fattori ?

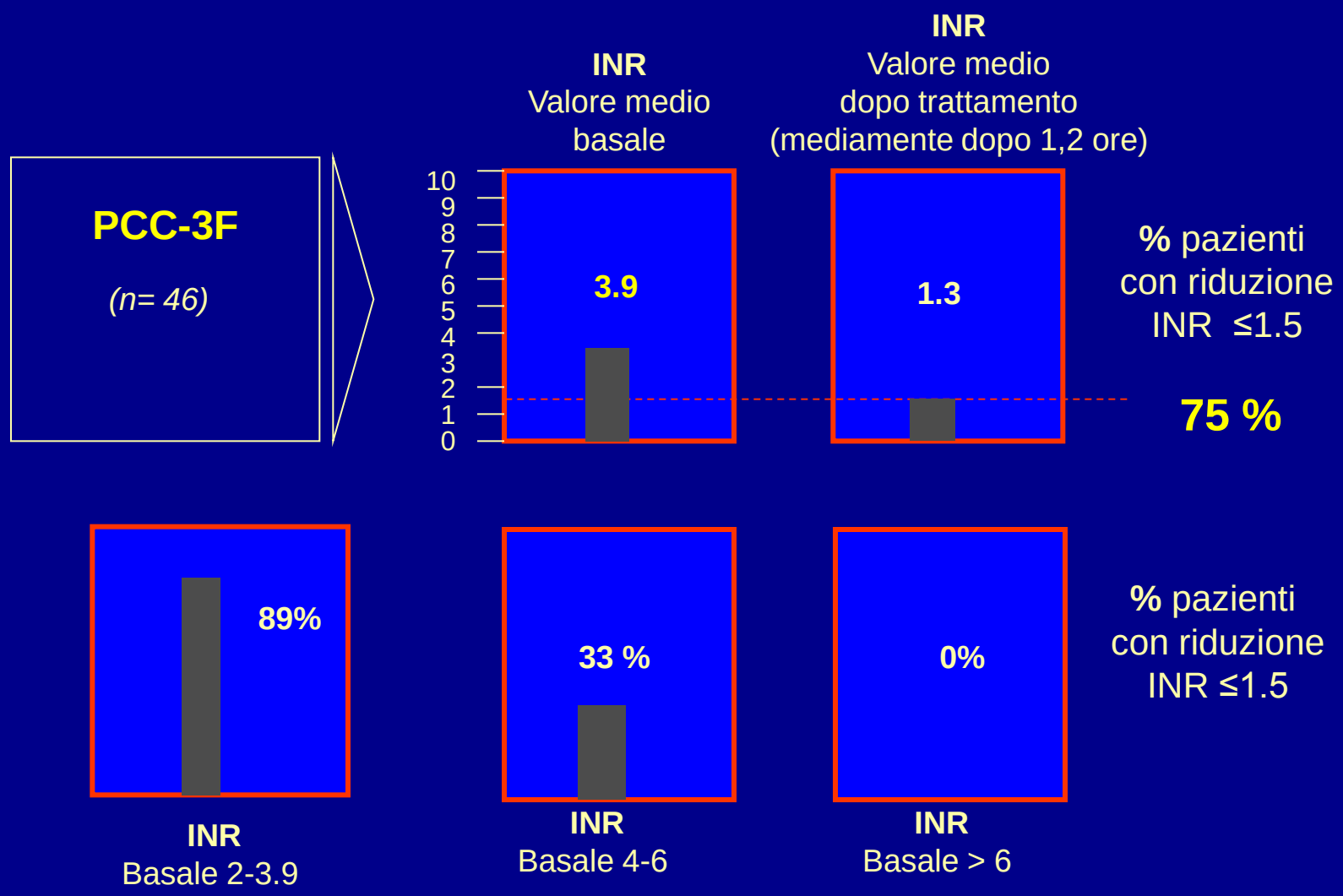
Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose

Lorne Holland, Theodore E. Warkentin, Majed Refaai, Mark A. Crowther, Marilyn A. Johnston, and Ravindra Sarode



Holland, Transfusion, 2009

Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin concentrate in patients with intracranial hamorrhage



Imberti, Blood Transfusion, 2011

EDITORIAL

Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal?

Mike Makris[1,2], Joost J van Veen[1]

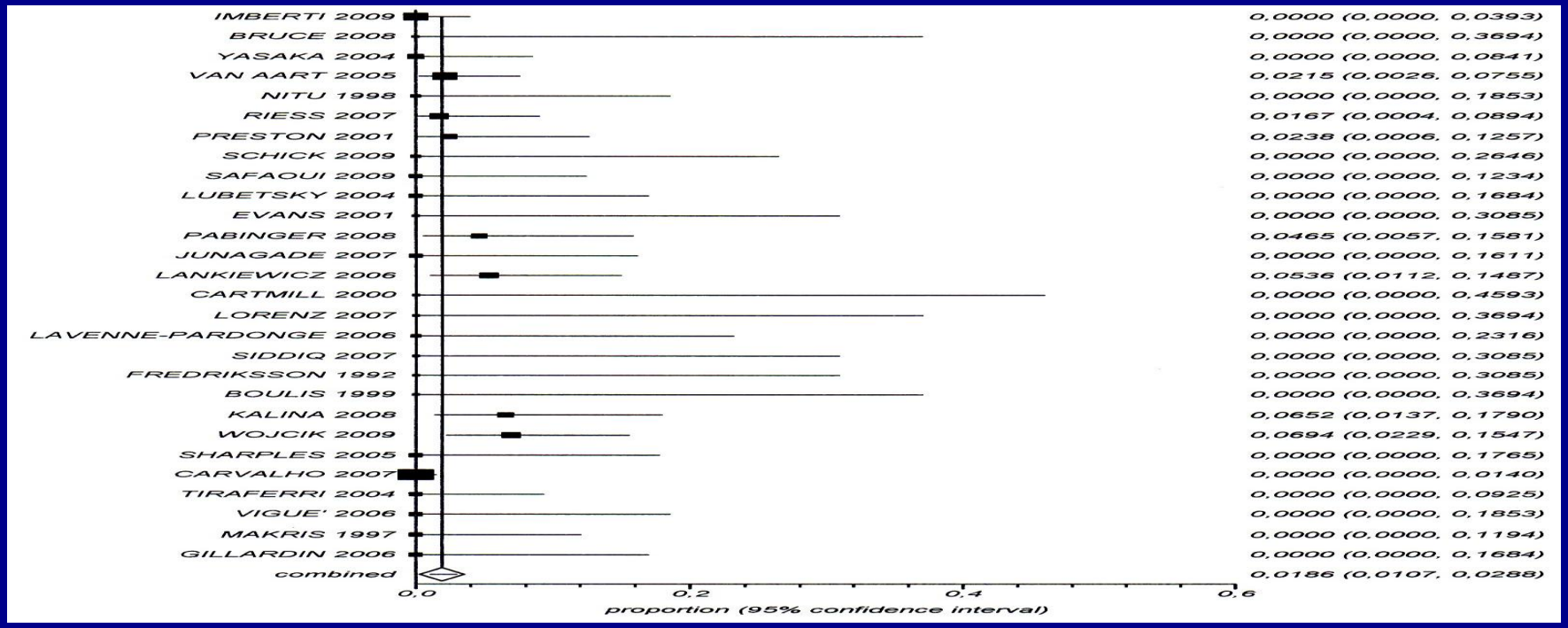
[1]*Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK*
[2]*Department of Cardiovascular Medicine, University of Sheffield, Sheffield, UK*

The Imberti study is a welcome addition to the literature demonstrating the efficacy of a 3 factor PCC in patients with anticoagulant related intracranial haemorrhage. Until further information is provided about the use of this product in patients with higher INRs, its use in isolation should be restricted to the groups of patients largely included in the study, i.e. with INR of <4.0.

Makris, Blood Transfusion, 2011

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.

Dentali, Thromb Haemost, 2011

Trattamento delle EIC in corso di TAO
Linee Guida FCSA 2010

- **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"**