

Emorragie in corso di terapia anticoagulante

Giancarlo Agnelli

Medicina Interna e Cardiovascolare - Stroke Unit

Scuola di Specializzazione in Medicina Emergenza - Urgenza

Università di Perugia



Terapia antitrombotica e complicanze in acuto

- Complicanze emorragiche
 - Indotte da ASA
 - Indotte da eparina, EBPM, fondaparinux
 - Anticoagulanti orali
 - Trombolitici
 - Nuovi anticoagulanti orali
- Trombocitopenia da eparina (HIT)
- Necrosi acuta da cumarinici

Terapia antitrombotica e complicanze in acuto

- Complicanze emorragiche
 - Indotte da ASA
 - Indotte da eparina, EBPM, fondaparinux
 - Anticoagulanti orali
 - Trombolitici
 - Nuovi anticoagulanti orali
- Trombocitopenia da eparina (HIT)
- Necrosi acuta da cumarinici

Complicanze emorragiche: classificazione

EMORRAGIE MAGGIORI

a) Fatali

b) Emorragie in sede critica

- intracranica (con conferma TAC o RMN)
- oculare (con riduzione del visus)
- nelle articolazioni maggiori
- retroperitoneale

c) Se rende necessaria chirurgia o procedure invasive

d) Se riduzione emoglobina di 2 g/dl o trasfusione di 2 unità di sangue

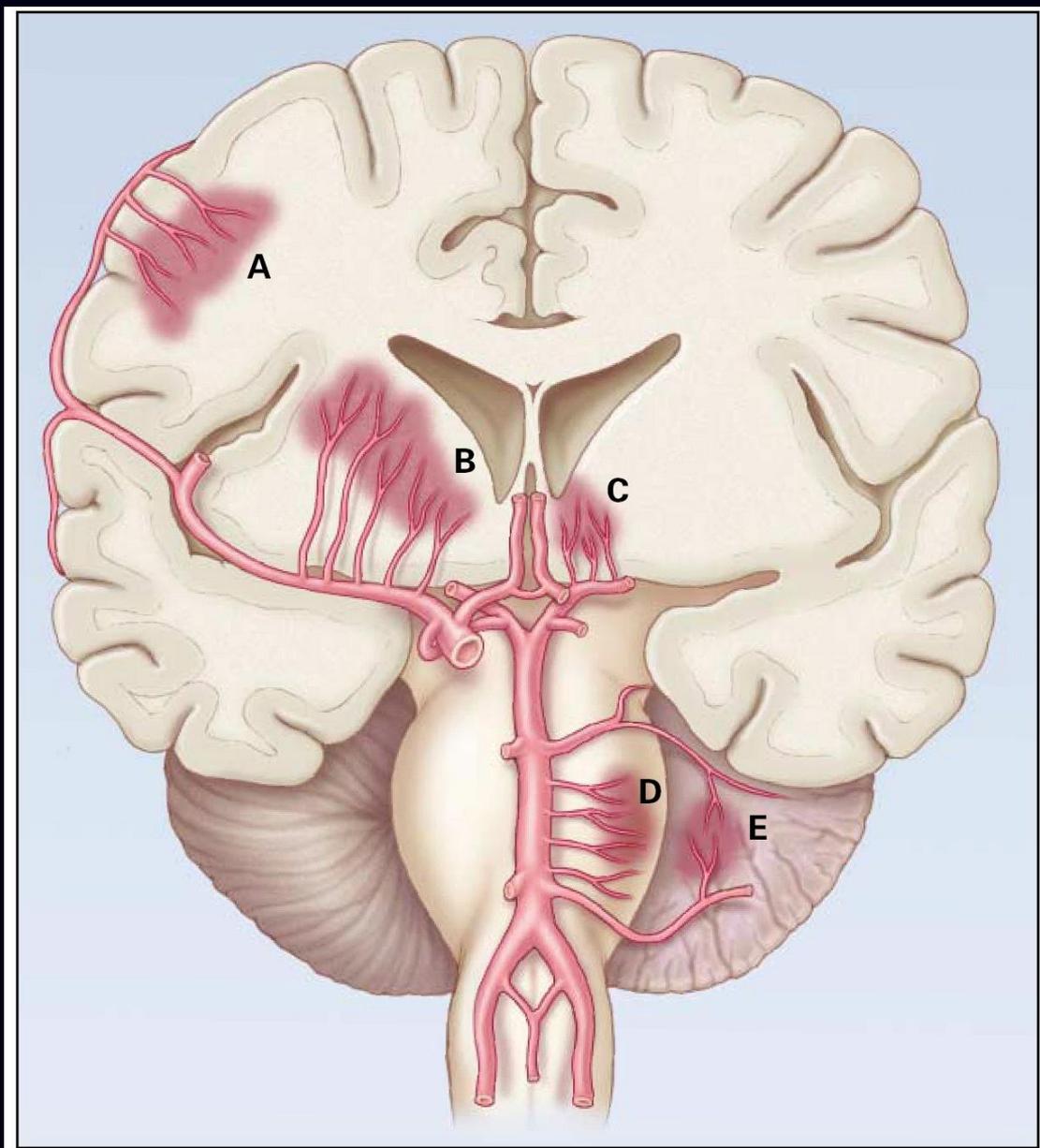
NON MAGGIORI CLINICAMENTE RILEVANTI

Emorragie che richiedono un intervento sanitario ma non soddisfano i criteri delle emorragie maggiori

EMORRAGIE MINORI

- Tutte le altre





SEDI TIPICHE

A: emisferica

B: gangliare

C: talamica

D: pontina

E: cerebellare

Management of patient with ICH

For most patients with ICH, the usefulness of surgery is uncertain
(Class IIb; Level of Evidence: C)

Specific exceptions:

- **Patients with cerebellar hemorrhage who are deteriorating neurologically or who have brainstem compression and/or hydrocephalus from ventricular obstruction** should undergo surgical removal of the hemorrhage as soon as possible
(Class I; Level of Evidence: B)
- **For patients presenting with lobar clots >30 mL and within 1 cm of the surface**, evacuation of supratentorial ICH by standard craniotomy might be considered
(Class IIb; Level of Evidence: B)

Emorragia profonda (nuclei della base)



Emorragia lobare temporo-parietale



Emorragia cerebrale e TAO

- Incidenza: 0.25-1.2/anno
- 15% circa delle emorragie cerebrali
- Mortalità molto elevata (75-80%)

Emorragia cerebrale e TAO

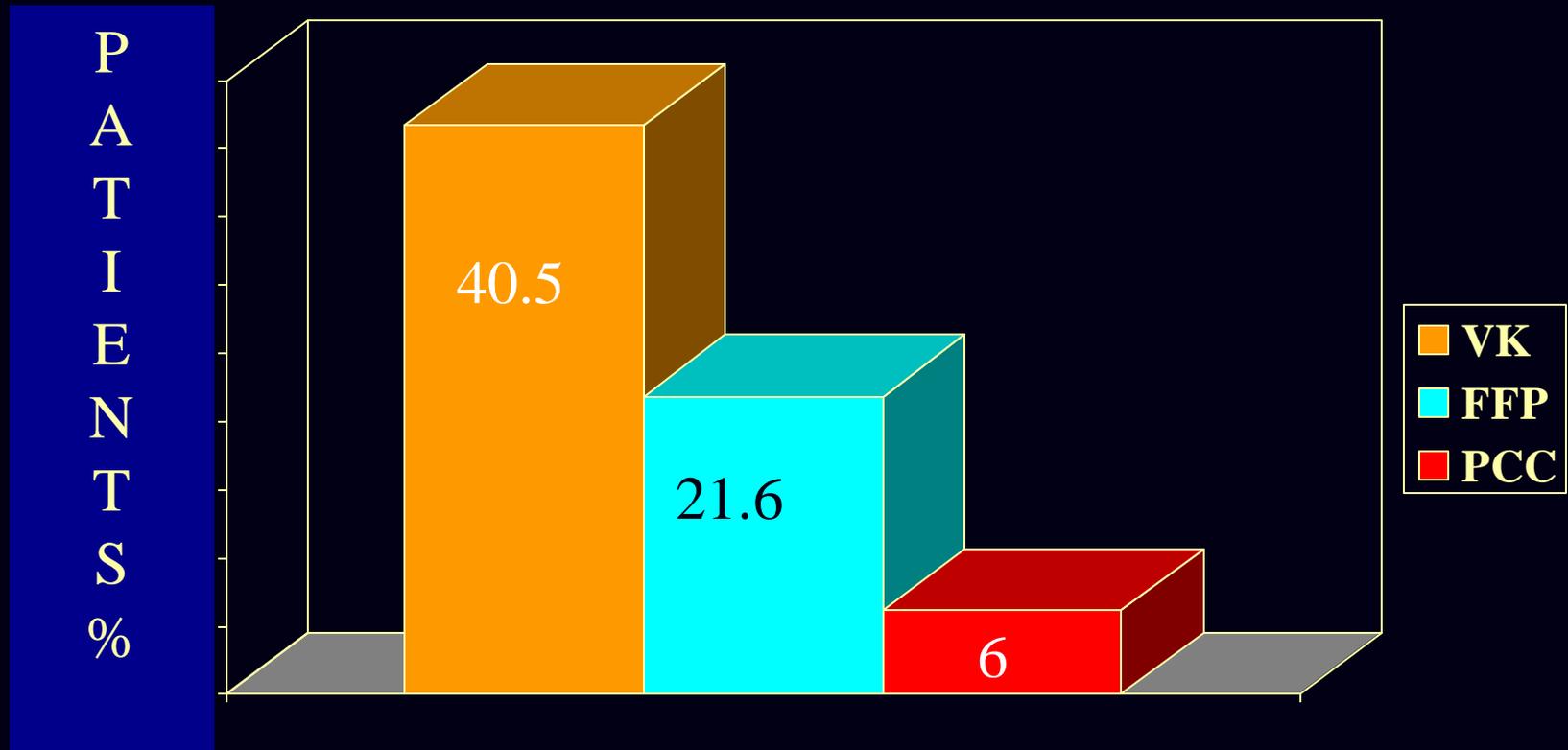
Necessità di una rapida normalizzazione della funzione coagulativa per:

- prevenire l'estensione dell'area emorragica
- consentire un eventuale intervento NCH in urgenza
- accelerare il processo di riassorbimento del focolaio emorragico per consentire una rapida ripresa della terapia anticoagulante

Terapia della emorragia cerebrale nei pazienti in TAO

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

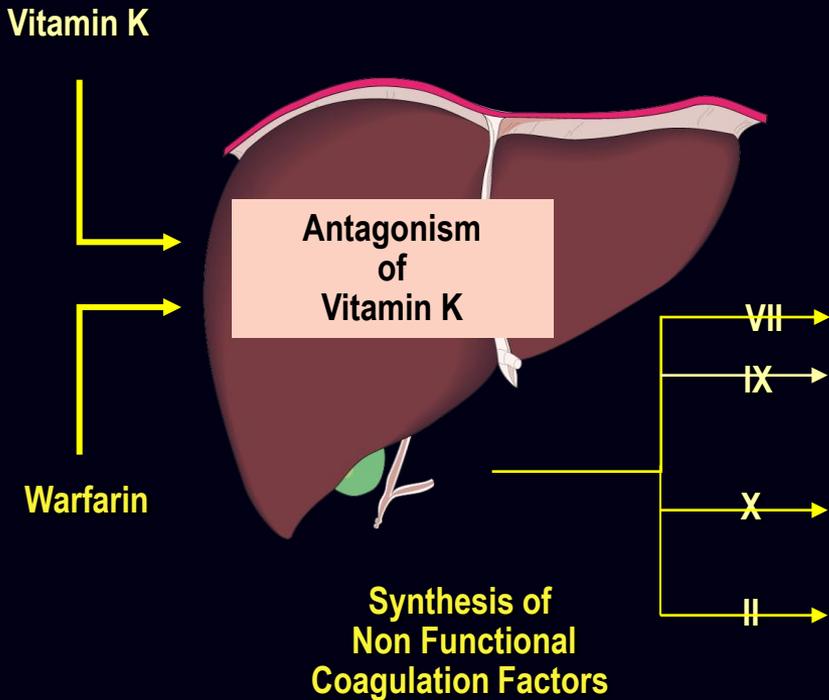
ICH in patients on antithrombotics: rate of reversal treatments



232 consecutive patients taking VKAs admitted to 33 Italian EDs

Baldi et al., Cerebrovasc Dis, 2006

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

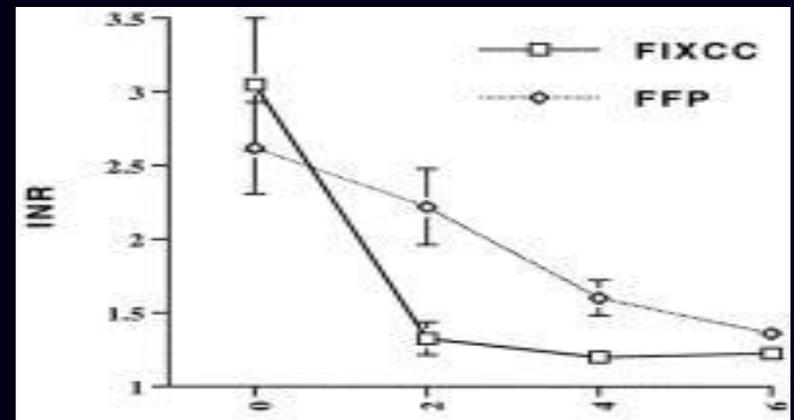
Trattamento delle Urgenze Emorragiche in corso di TAO

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
- 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



PCCs in reversing warfarin anticoagulation

- Negli studi di confronto tra PCC e PFC, i PCC si sono dimostrati più efficaci nel ridurre i valori di INR con un rischio inferiore di complicanze tromboemboliche

PCC nei pazienti con EIC in corso di TAO

“Problemi pratici”

- Dosaggio ottimale (fisso ? in base all'INR ?)
- Preparati a 3 fattori oppure a 4 fattori ?
- Velocità infusione
- Potenziale rischio trombotico
- Quale linea-guida

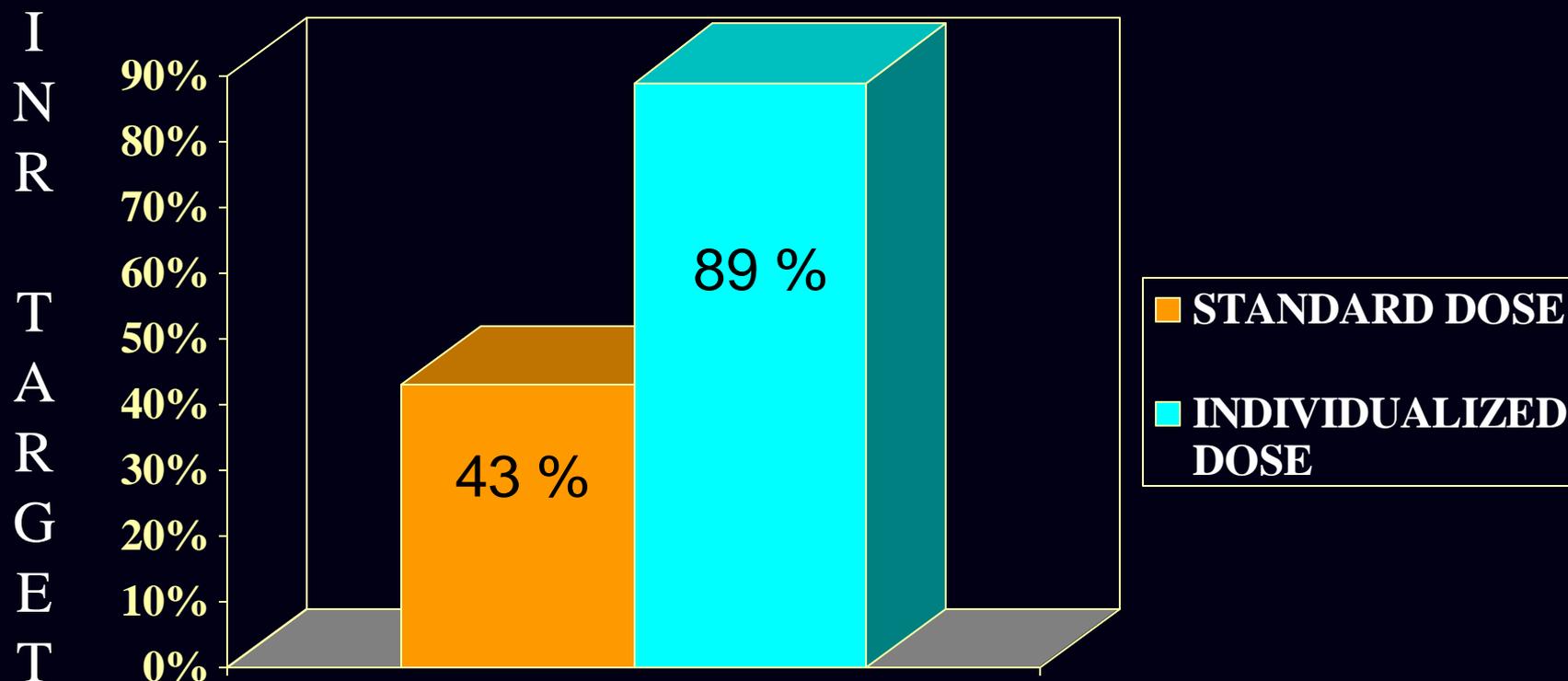
PCC nei pazienti con EIC in corso di TAO

“Problemi pratici”

- Dosaggio ottimale (fisso ? in base all'INR ?)
- Preparati a 3 fattori oppure a 4 fattori ?
- Velocità infusione
- Potenziale rischio trombotico
- Quale linea-guida

Dosaggio fisso o personalizzato di PCC nel reverse della TAO

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



PCC permette una rapida normalizzazione dell'INR nei pazienti con emorragie maggiori in TAO

Studio clinico prospettico - multicentrico internazionale

Casistica

- 26 pazienti \Rightarrow intervento chirurgico o diagnostico in urgenza
- 17 pazienti \Rightarrow emorragia in atto

End - points primari

- normalizzazione dell'INR ($\leq 1,3$) \Rightarrow entro 30 minuti
- efficacia emostatica \Rightarrow % risposte positive (giudizio clinico)

Dosaggio PCC

- INR basale 2,0 - 3,9 \Rightarrow 25 UI/kg
- INR basale 4,0 - 6,0 \Rightarrow 35 UI/kg
- INR basale $> 6,0$ \Rightarrow 50 UI/kg

Velocità infusione

- fino ad una velocità massima di 210 UI/minuto

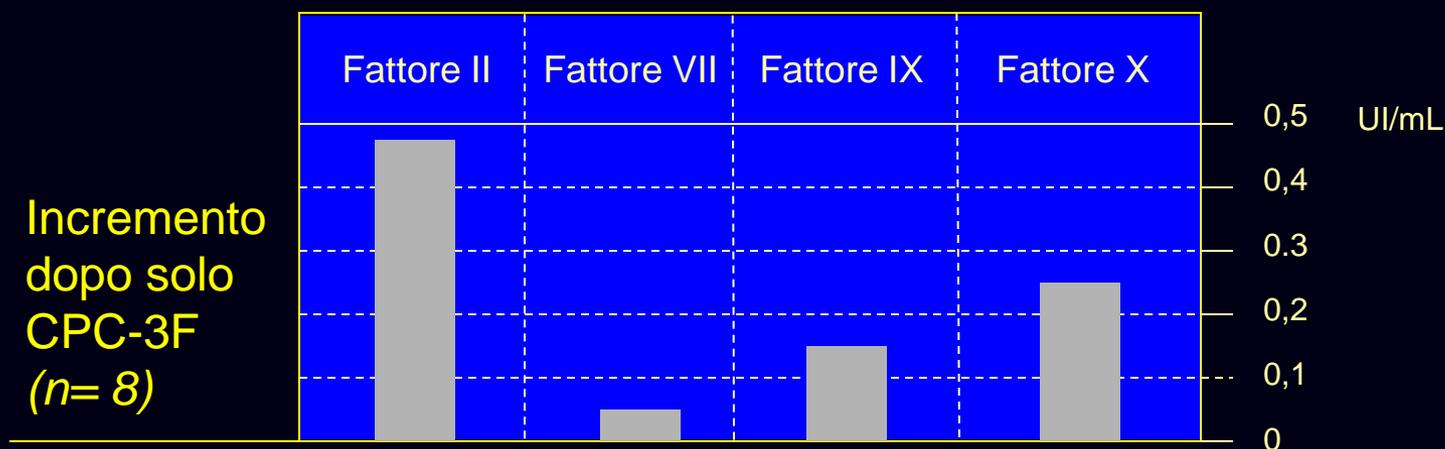
PCC nei pazienti con EIC in corso di TAO

“Problemi pratici”

- Dosaggio ottimale (fisso ? in base all'INR ?)
- Preparati a 3 fattori oppure a 4 fattori ?
- Velocità infusione
- Potenziale rischio trombotico
- Quale linea-guida

CPC-3F e concentrazioni plasmatiche di fattore VII

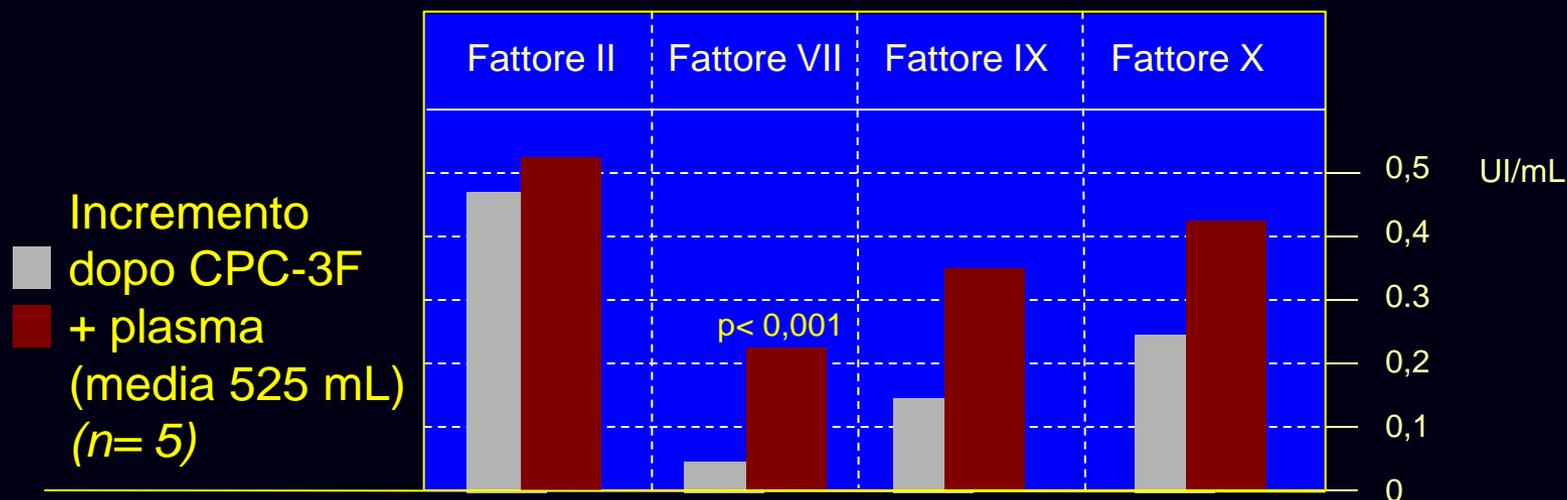
Variazione dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione dopo somministrazione di CPC-3F



I CPC-3F in monoterapia (anche a dosi elevate) non sono risultati efficaci nel ridurre l'INR a valori < 3 nel 50% dei pazienti trattati

Somministrazione aggiuntiva di Plasma Fresco congelato ai CPC-3F

Variazione dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione dopo somministrazione di CPC-3F + Plasma Fresco Congelato



“L’insufficiente incremento dei livelli di fattore VII supporta l’ipotesi che i CPC-3F somministrati da soli sono probabilmente inefficaci”

PCC nei pazienti con EIC in corso di TAO

“Problemi pratici”

- Dosaggio ottimale (fisso ? in base all'INR ?)
- Preparati a 3 fattori oppure a 4 fattori ?
- **Velocità infusione**
- Potenziale rischio trombotico
- Quale linea-guida

Correzione ultra-rapida dell'INR in pazienti con ICH associata a TAO destinati a NCH in urgenza

Studio clinico prospettico osservazionale

Casistica • 18 pazienti con emorragia intracranica

INR basale (media) • $4,0 \pm 1,6$
50% dei pazienti con INR sovratrapeutico (INR $\geq 3,5$)

**Dosaggio
CPC
in bolo**

- **1° BOLO** (effettuato in 1 minuto) \Rightarrow 10 UI/kg
- **INTERVALLO DI 1 MINUTO**
- **2° BOLO** (effettuato in 1 minuto) \Rightarrow 10 UI/kg

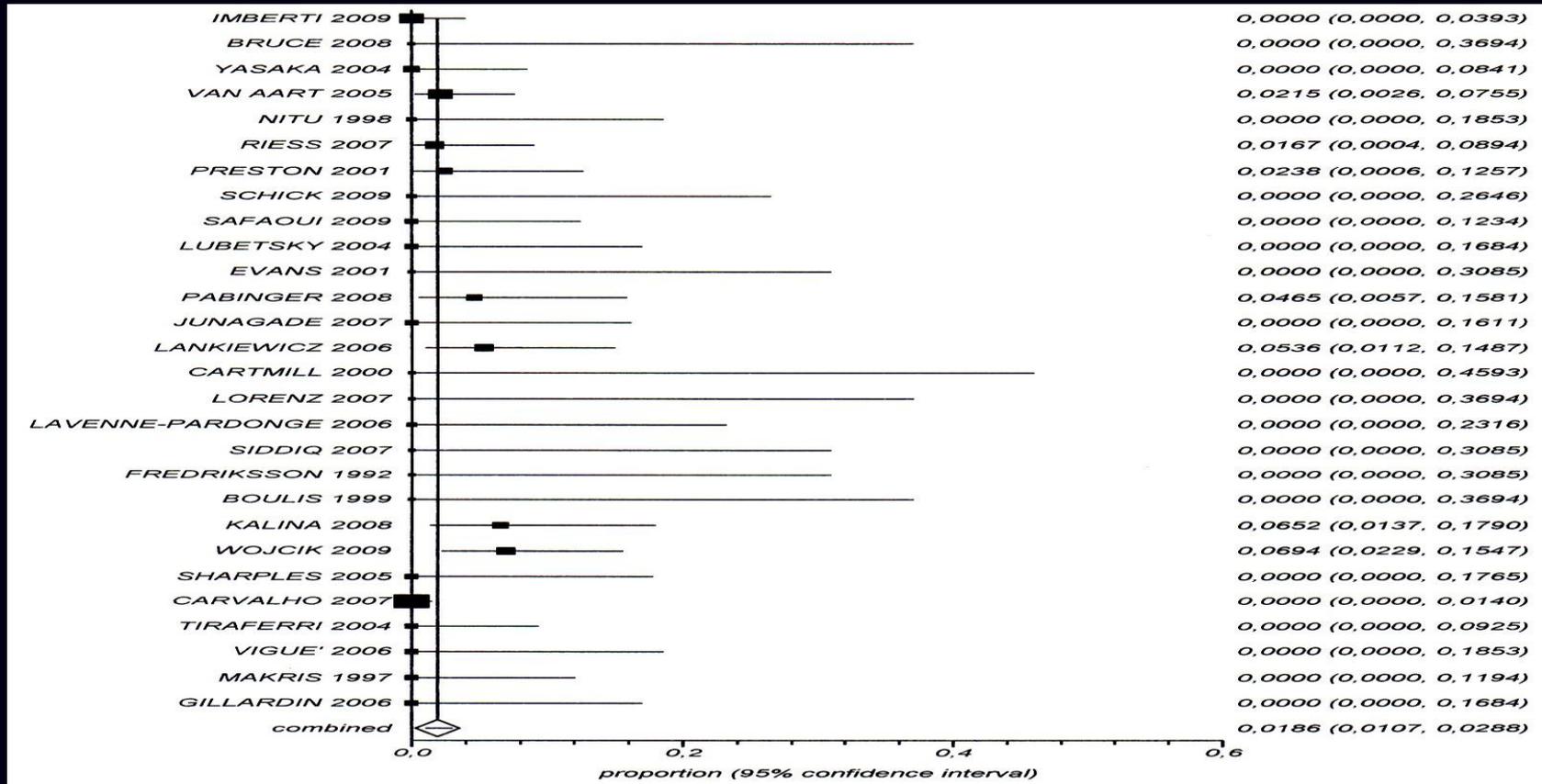
PCC nei pazienti con EIC in corso di TAO

“Problemi pratici”

- Dosaggio ottimale (fisso ? in base all'INR ?)
- Preparati a 3 fattori oppure a 4 fattori ?
- Velocità infusione
- **Potenziale rischio trombotico**
- Quale linea-guida

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%

PCC nei pazienti con EIC in corso di TAO

“Problemi pratici”

- Dosaggio ottimale (fisso ? in base all'INR ?)
- Preparati a 3 fattori oppure a 4 fattori ?
- Velocità infusione
- Potenziale rischio trombotico
- **Quale linea-guida**

**Le 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**

8th 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)

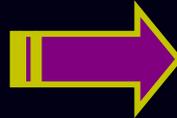
Trattamento delle EIC in corso di TAO

Linee Guida FCSEA 2010

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

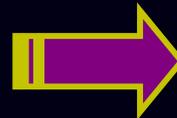
in almeno 30 minuti

• se INR < 2,0



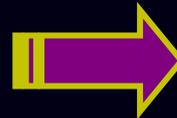
PCC 20 UI/kg
di peso corporeo

• se INR 2,0 - 4,0



PCC 30 UI/kg
di peso corporeo

• se INR > 4,0



PCC 50 UI/kg
di peso corporeo

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

EMORRAGIA INTRACRANICA

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

• se INR < 2,0



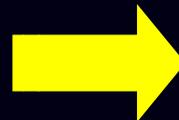
nulla

• se INR 2,0 - 4,0



ulteriori 10 UI/kg
di peso corporeo

• se INR > 4,0



ulteriori 30 UI/kg
di peso corporeo

Emergency reversal of antithrombotic treatment

	Time until restoration of hemostasis after cessation of therapeutic dose	Antidote	Remark
Heparin	3–4 h	Protamine sulphate 25–30 mg; immediate reversal	One milligram of protamin per 100 anti-Xa units given in the last 2–3 h
LMW heparin	12–24 h	(Partially) protamine sulphate 25–50 mg; immediate reversal	One milligram of protamine per 100 anti-Xa units given in the last 8 h
Pentasaccharides	Fondaparinux 24–30 h Idraparinux 5–15 days	Recombinant factor VIIa 90 ug/kg (?); immediate thrombin generation	Based on laboratory end-points, no systematic experience in bleeding patients
Vitamin K antagonists	Acenocoumarol 18–24 h Warfarin 60–80 h Phenprocoumon 8–10 days	Vitamin K i.v: reversal in 12–16 h Vitamin K orally: reversal in 24 h PCC': immediate reversal	Dose of vitamin K or PCCs depend of INR and bodyweight
Oral thrombin and factor Xa inhibitors	Dependent of compound, usually within 12 h	Recombinant factor Xa for Xa inhibitors, unsure for IIa inhibitors	Based on laboratory end-points, no systematic experience in bleeding patients
Aspirin	5–10 days (time to produce unaffected platelets)	DDAVP (0.3–0.4 ug/kg) and/or platelet concentrate; reversal in 15–30 min	Cessation not always required, also dependent on clinical situation and indication
Clopidogrel	1–2 days	Platelet concentrate, possibly in combination with DDAVP (0.3–0.4 ug/kg); reversal in 15–30 min	Cessation not always desirable, also dependent on clinical situation and indication
IIb/IIIa inhibitors	Dependent of preparation, usually within 24 h	Platelet concentrate, possibly in combination with DDAVP (0.3–0.4 ug/kg); reversal in 15–30 min	

LMW heparin low molecular weight heparin, *PCC* prothrombin complex concentrate, *DDAVP* de-amino D-arginin vasopressin or desmopressin

Linee-guida per la gestione delle complicanze emorragiche in corso di trombolisi

- Stop infusione di trombolisi
- Controllare CBC, INR, PTT, Fibrinogeno
- Considerare:
 - PFC (o Concentrati del Complesso Protrombinico)
 - Solfato di Protamina IV, fino ad un massimo di 50 mg, se recente somministrazione eparinica
 - Emotrasfusioni di GRC, se anemia (l'emostasi migliora con valori di Ht nei limiti della norma)
 - Concentrati piastrinici
 - FVIIa (?)

Gestione del sanguinamento/ “reverse” con i nuovi anticoagulanti orali

- Nessun antidoto validato
- Emivita dipendente dalla funzione renale
- Incerta utilità di plasma o farmaci emostatici

Emivita dei nuovi anticoagulanti orali

- Warfarin: 36-42 ore
- Rivaroxaban: 7-11 ore
- Dabigatran: 12-14 ore
- EBPM: 3-6 ore
- Fondaparinux: 13-21 ore

Potenziati metodi di reverse con i nuovi anticoagulanti orali

- Agenti emostatici non specifici
 - Plasma fresco congelato
 - PCC
 - FVIIa ricombinante
 - Antifibrinolitici (acido tranexamico)

L'impiego di farmaci emostatici non è validato e il loro uso deve sempre tener conto del potenziale rischio pro-trombotico

Potenziati metodi di reverse con i nuovi anticoagulanti orali

Rimozione dell'anticoagulante

- Emodialisi (Dabigatran si, Rivaroxaban no)
- Emoperfusione
- Plasmaferesi