

**“Aggiornamenti in emostasi: la gestione perioperatoria delle terapie antitrombotiche e della coagulopatia da dicumarolici”**

**Varese, 6 giugno 2009**

---

La gestione perioperatoria o periprocedurale delle terapie antitrombotiche nell'urgenza

Simona Cattaneo

U.O. Immunoematologia - AO Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi-Varese

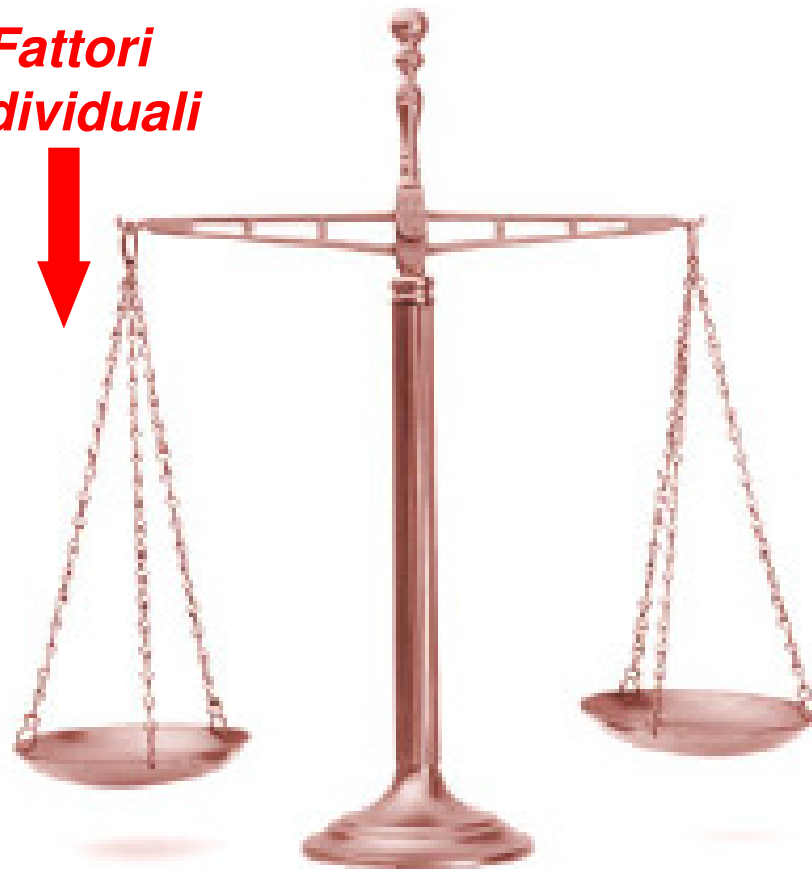
**urgenza**

*Procedura  
(tipo e sede)*

*Fattori  
individuali*

*Terapia  
antitrombotica*

**RISCHIO  
EMORRAGICO**



*Malattia*

*Procedura*

**RISCHIO  
TROMBOTICO**

# Rischio emorragico: fattori individuali



Linee Guida

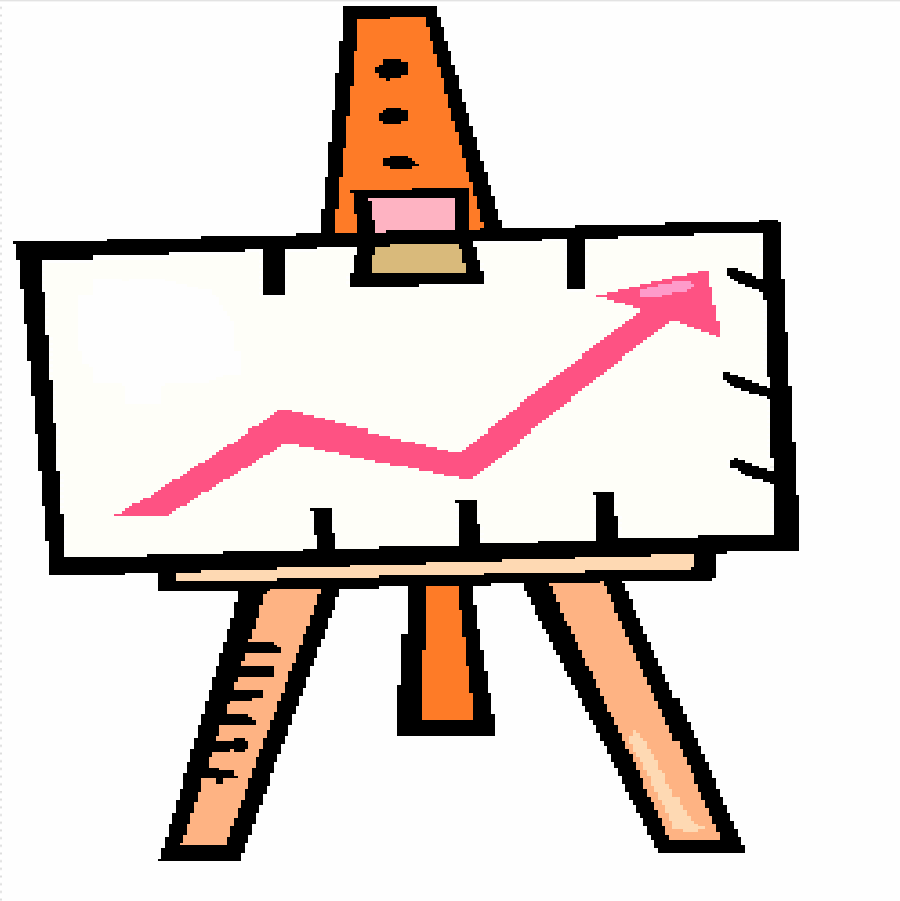
“VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO  
IN PAZIENTI SOTTOPOSTI AD INTERVENTO  
CHIRURGICO O A PROCEDURE INVASIVE”

- ✓ esami di laboratorio: eseguire **PT, aPTT e conta piastrinica** prima di interventi chirurgici o manovre invasive (tranne endoscopie diagnostiche) negli adulti e nei bambini anche in caso di storia emorragica negativa (Livello D).
- ✓ Sconsigliata l'esecuzione di routine di tempo di emorragia, fibrinogeno, PFA-100, TEG e test di aggregazione piastrinica (Livello D).

# Rischio emorragico: procedura

---

- Altissimo rischio
- Alto rischio
- Basso rischio



# Rischio emorragico: terapie antitrombotiche

---

**ANTICOAGULANTI ORALI**  
warfarin,  
acenocumarolo

**ANTIAGGREGANTI ORALI**  
Aspirina, clopidogrel, ticlopidina,  
Dipiridamolo, FANS

**ANTIAGGREGANTI EV**  
Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban

**EPARINE**  
(LMWH, UFH)  
**FONDAPARINUX**

---

urgenza

---

- Emorragia da anticoagulanti  
convenzionali e da farmaci  
antitrombotici
  - “Reversal” dell’anticoagulazione  
durante procedure invasive
-

“TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE E PREPARAZIONE ALLE MANOVRE INVASIVE NEL PAZIENTE CON PIASTRINOPATIA E/O PIASTRINOPENIA EREDITARIA OD ACQUISITA” 2007



Linee Guida



“GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF ANTICOAGULATION AND ANTIPLATELET THERAPY FOR ENDOSCOPIC PROCEDURES” 2002

“THE PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF ANTITHROMBOTIC THERAPY” EVIDENCE-BASED CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (8th EDITION), 2008

AMERICAN COLLEGE OF  
 CHEST  
P H Y S I C I A N S®



[www.fcasa.it](http://www.fcasa.it)

FEDELAZIONE  
CENTRI PER LA DIAGNOSI  
DELLA TROMBOSI E LA  
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE  
ANTITROMBOTICHE (FCSA)

TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE,  
CHIRURGIA E MANOVRE INVASIVE  
RACCOMANDAZIONI DELLA FCOSA 2005

RACCOMANDAZIONI SIMTI SUL CORRETTO  
UTILIZZO DEGLI EMOCOMPONENTI E DEI  
PLASMADERIVATI 2008



SIMTI  
Società Italiana di Medicina Trasfusionale  
e Immunoematologia

**urgenza**

---

■ **Reversal warfarin/acenocumarolo**

**-terapia convenzionale**

■ **Reversal altri farmaci antitrombotici**

---



## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

- 
- a. Sospendere la TAO in corso
  - b. Eseguire controllo INR
  - c. Somministrare vit.K1 (Konakion® 10mg/100ml di sol. fisiologica ev in 30')
  - d. Infondere **CONCENTRATO di COMPLESSO PROTROMBINICO** (*Grado della raccomandazione 2C+*) : ai seguenti dosaggi, in circa 10-15'

per INR<2	<b>20 UI/Kg</b>
per 2<INR<4	<b>30 UI/Kg</b>
per INR>4	<b>50 UI/Kg</b>
  - e. Ripetere INR dopo la fine dell'infusione e accertarsi che sia <1.5; in caso contrario ripetere la somministrazione di CCP secondo lo schema precedente
-

■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

---

In alternativa e, soprattutto se il CCP non è disponibile, somministrare **PLASMA FRESCO CONGELATO** alla dose iniziale di **15-20 ml/Kg.** (*Grado della raccomandazione 1C+*)

---

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

### **CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO**

---

Contengono FII, FIX e FX, ad azione procoagulante nonché inibitori naturali e fisiologici della coagulazione come la proteina C, la proteina S e tracce di antitrombina, eparina e vitronectina.

Preparati utilizzando plasma umano, proveniente da non meno di 1000 donatori diversi.

Sottoposti a metodiche di inattivazione virale sia fisiche (riscaldamento o vapore) sia chimiche (impiego di solvente-detergente).

- ✿ Protromplex Tim 3® (Baxter-Immuno) - Registrato in classe A nota A8, disponibile in flaconi da 200 e 500 UI
  - ✿ Uman Complex D.I.® (Kedrion) - Registrato in classe A nota A8, disponibile in flaconi da 200 e 500 UI
-

■ Reversal warfarin/acenocumarolo  
-terapia convenzionale  
-rFVIIa

**“Reversal” urgente dell’effetto della warfarina con CCP**

	INR pre CCP		INR post CCP		INR 24h post	
	media	mediana	media	mediana	media	mediana
Tutti i pazienti	11.7	3.8	1.4	1.3	1.5	1.5
No PFC	12.3	3.3	1.2	1.2	1.3	1.4
PFC	11.1	4.0	1.6	1.5	1.6	1.6

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

---

### **Effetti collaterali e reazioni avverse:**

\*complicanze tromboemboliche (TVP, EP, DIC, IMA)

\*reazioni allergiche e anafilattiche

\*rialzi febbrili

\*insorgenza di inibitori verso i fattori della coagulazione presenti nel CCP

### **Vantaggi:**

-correzione più rapida dell'INR rispetto a PFC

-singola somministrazione generalmente sufficiente (vita media FII 48h, FIX 24h, FX 36h)

-sicurezza dal punto di vista infettivologico (HIV, HBV, HCV parvovirus B19) con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni

-volume raccomandato minore rispetto al PFC

-non gruppo specifico

---

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

### **PLASMA FRESCO CONGELATO**

---

- Plasma Fresco Congelato (PFC)
- Plasma inattivato con solvente/detergente (PFC S/D)
- Plasma inattivato con blu di metilene (PFC MB)
- Plasma inattivato con psoraleni e luce
- Plasma inattivato con riboflavina (disponibile a breve)

Preparato da sangue intero o raccolto mediante aferesi, congelato entro 6h a temperatura inferiore a -30 °C, conserva i fattori labili della coagulazione.

Contiene normali livelli dei fattori stabili della coagulazione, di albumina e di immunoglobuline, FVIIIc in quantità  $\geq 70$ UI e almeno quantità simili degli altri fattori labili e degli inibitori naturali della coagulazione.

---

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

### PLASMA FRESCO CONGELATO

---

Caratteristiche del nostro prodotto (CQ 2008):

Fattore VIIIc (dopo congelamento e scongelamento)	$\geq 70 \text{ UI per } 100 \text{ ml}^*$	96 UI per 100 ml
Cellule residue	<i>Emazie</i> $< 6 \times 10^9 / \text{l}^*$ <i>Leucociti</i> $< 0.1 \times 10^9 / \text{l}$ <i>Piastrine</i> $< 50 \times 10^9 / \text{l}$	Emazie $4.67 \times 10^9 / \text{l}$ Leucociti $0.03 \times 10^9 / \text{l}$ Piastrine $13.5 \times 10^9 / \text{l}$

\*requisiti SIMTI

---

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

## **PLASMA FRESCO CONGELATO**

---

### **Precauzioni per l'uso**

- Deve essere impiegato immediatamente dopo lo scongelamento e non deve essere ricongelato
- Non deve essere utilizzato se sono disponibili prodotti alternativi sottoposti ad inattivazione virale
- Non deve essere utilizzato per correggere la volemia in assenza di alterazioni della coagulazione
- Lo scongelamento deve avvenire in apparecchiatura controllata.

### **Effetti collaterali**

- o Intossicazione da citrato
  - o Reazioni trasfusionali non emolitiche (brivido, ipertermia, orticaria)
  - o Trasmissione di malattie virali o altri patogeni non testati
  - o Sepsi
  - o TRALI (transfusion related Acute Lung Injury)
  - o Sovraccarico di volume
-



---

- **Reversal warfarin/acenocumarolo**

  - terapia convenzionale

  - rFVIIa

- **Reversal altri farmaci antitrombotici**

---

- Reversal warfarin/acenocumarolo
  - terapia convenzionale
  - rFVIIa
- 

In casi di estrema urgenza può essere somministrato il **rFATTORE VII attivato** (Novoseven ® Novo Nordisk).  
Dosaggio registrato **90-120µg/kg** in bolo e.v (*Grado della raccomandazione 2C*)

---

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

---

Il fattore VII attivato ricombinante è un agente farmacologico prodotto da una linea cellulare di rene di criceto geneticamente trasformata in forma di singola catena glicoproteica. La purificazione avviene mediante cromatografia a scambio ionico e per immunoaffinità con anticorpi monoclonali murini. Durante la fase di purificazione il fattore VII subisce la conversione in forma attivata a doppia catena.

Il preparato è sottoposto ad inattivazione virale mediante trattamento con solvente e detergente.

Il prodotto è registrato in classe H e disponibile in flaconi da 1.2mg

 Novoseven® (Novo Nordisk)

---

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

### Usò corrente del rFVIIa (Novoseven®):

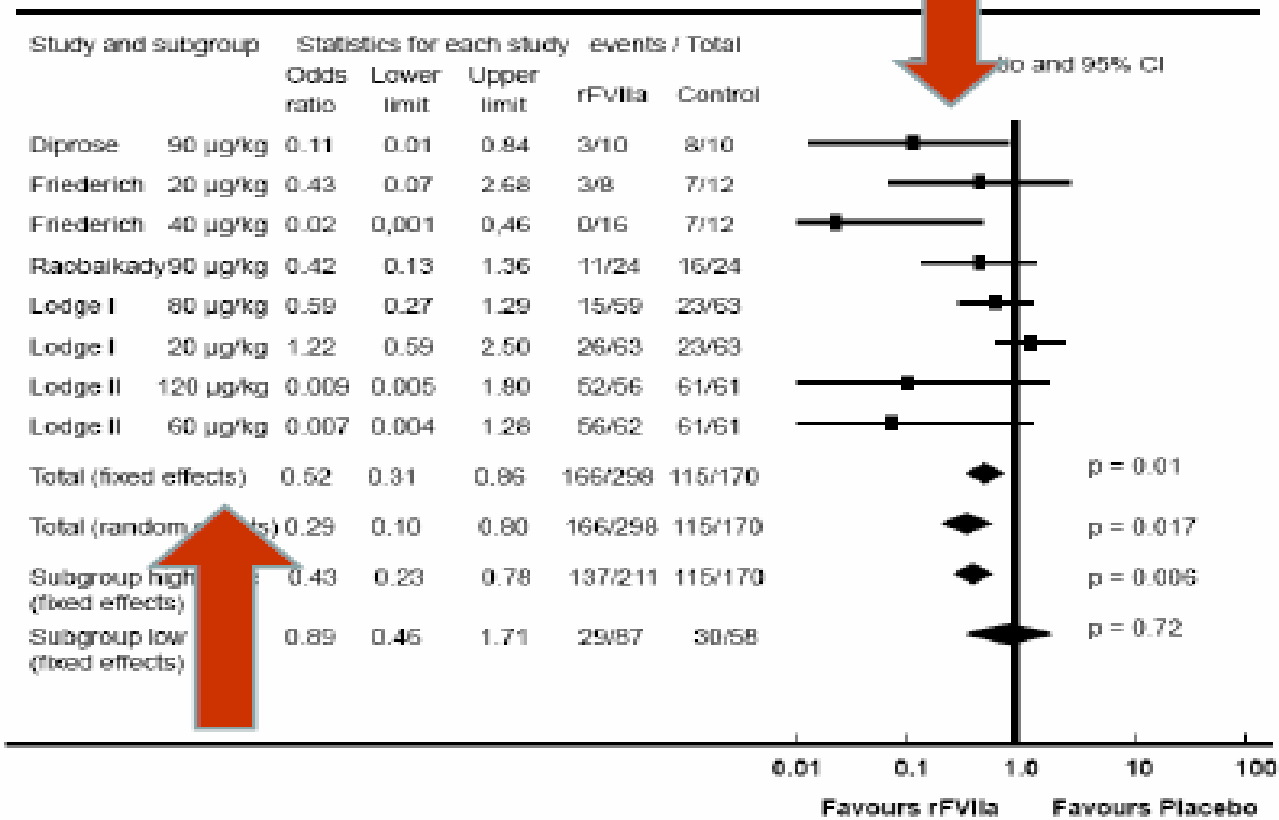
---

- Deficit congenito del FVII
  - Piastrinopatie (Glanzmann)
  - Piastrinopenie/patie
  - Malattia di von Willebrand (acquisita)
  - Emofilia congenita con inibitore o acquisita
  - “Reversal” dell’anticoagulazione eccessiva (da Dicumarolici o nuovi farmaci antitrombotici)
  - Epatopatie
  - Trapianto
  - Trauma
-

■ Reversal warfarin/acenocumarolo  
 -terapia convenzionale  
 -rFVIIa

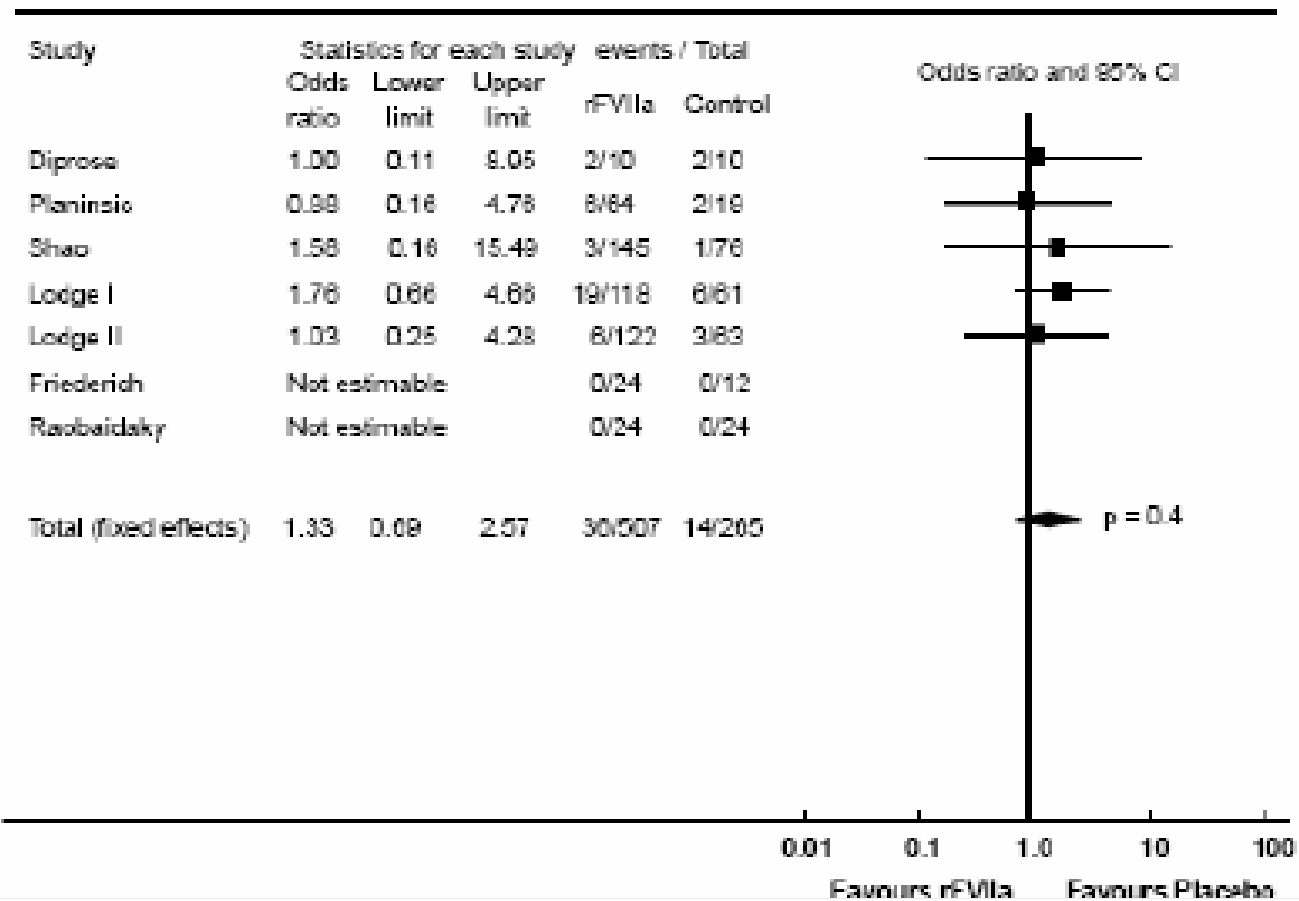
Figure 2

Outcome: Rate of patients receiving allogeneic packed red cells



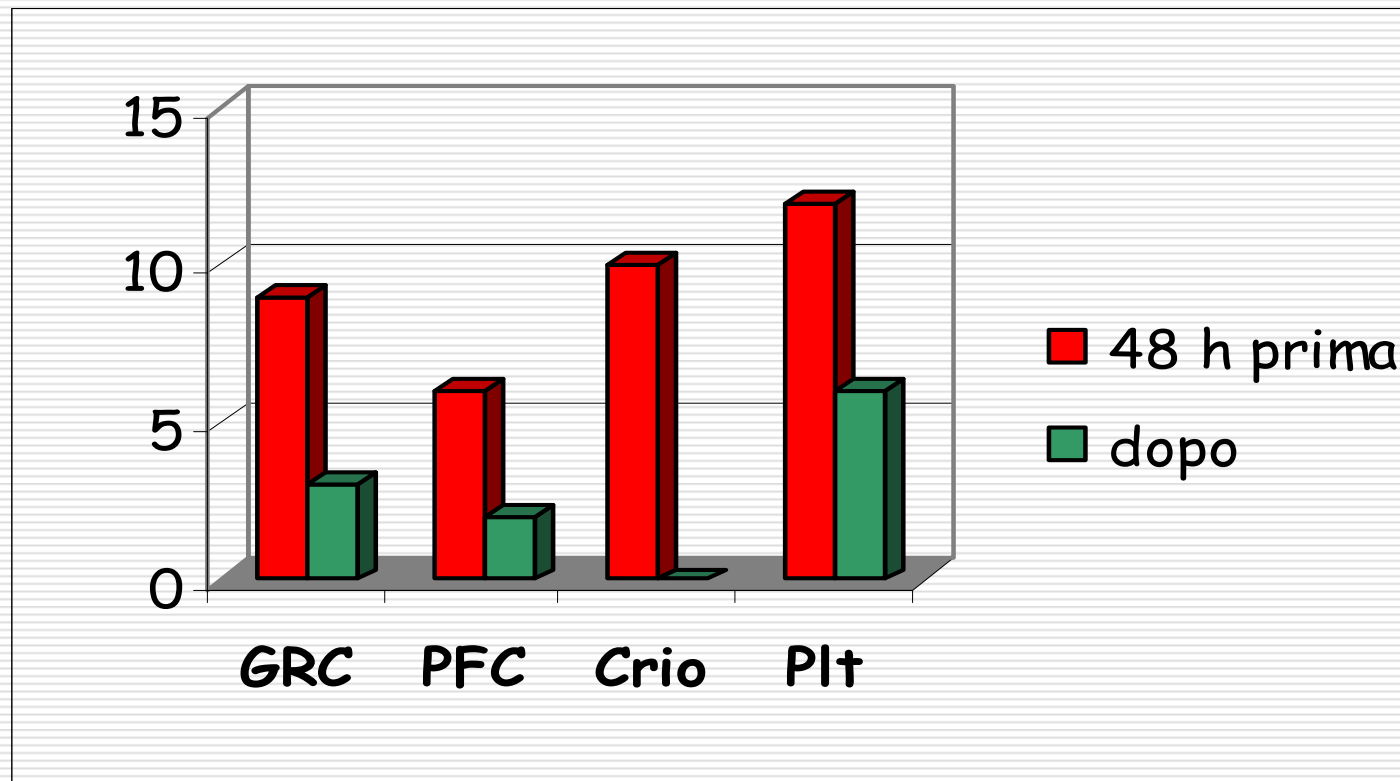
■ Reversal warfarin/acenocumarolo  
 -terapia convenzionale  
 -rFVIIa

Outcome: thromboembolic events



■ Reversal warfarin/acenocumarolo  
-terapia convenzionale  
-rFVIIa

**Consumo di emo/plasmaderivati (mediana)**



Dose di rFVIIa 7.2mg (6fiale) +2.4mg dopo 15'-30' (se necessario)

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

---

- ⦿ La terapia convenzionale rappresenta ancora la prima scelta tenendo conto della disponibilità, abitudine ai farmaci e costi
  - ⦿ Assenza di linee guida formali e dati derivanti da “case reports”
  - ⦿ Uso solo dopo il fallimento della terapia convenzionale (dati potenzialmente compromessi dal quadro di trasfusione massiva)
  - ⦿ Dose ottimale e timing incerti
  - ⦿ Necessità di trials randomizzati o, perlomeno, di osservazioni prospettiche e controllate.
-



---

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

-terapia convenzionale

-rFVIIa

## ■ Reversal altri farmaci antitrombotici

-concentrati piastrinici

---

## ■ Reversal di altri farmaci antitrombotici

-concentrati piastrinici

-rFVIIa

- 
- Non ci sono farmaci in grado di antagonizzare l'effetto antitrombotico di Aspirina, clopidogrel o ticlopidina
  - Non è nota l'efficacia e la sicurezza della trasfusione di CP in pazienti non trombocitopenici
  - Le trasfusioni piastriniche sono indicate **solo** in presenza di **emorragia perioperatoria** (*Grado di raccomandazione 2C*)
  - Non sono raccomandate trasfusioni piastriniche profilattiche per ridurre o eliminare il rischio emorragico perioperatorio in pazienti in terapia antiaggregante.
  - La trasfusione piastrinica è comunque efficace nel ridurre o far cessare il sanguinamento postoperatorio in pazienti in terapia antiaggregante.
-

## ■ Reversal di altri farmaci antitrombotici

-concentrati piastrinici

-rFVIIa

### CONCENTRATI PIASTRINICI

---

- ◆ Emocomponente ottenuto o da sangue intero fresco (CP da buffy coat) o da singolo donatore sottoposto a procedura aferetica (CP da aferesi)
- ◆ Contenuto piastrinico per unità:  $2.5 \times 10^{11}$
- ◆ Leucodeplezione per filtrazione
- ◆ Risospese in plasma (CP da aferesi) o in soluzione nutriente (CP da buffy coat)

Prodotti con efficacia terapeutica equivalente in pazienti non ematologici!

---

## ■ Reversal di altri farmaci antitrombotici

-concentrati piastrinici

-rFVIIa

---

### **Precauzioni per l'uso**

-Deve essere impiegato immediatamente o mantenuto in agitazione a temperatura compresa tra i 20° e i 24°C.

### **Effetti collaterali**

- o Reazioni trasfusionali non emolitiche (brivido, ipertermia, orticaria)
  - o Reazioni emolitiche in caso di incompatibilità ABO
  - o Alloimmunizzazione HLA e HPA
  - o Trasmissione di malattie virali e di altri patogeni non testati
  - o Porpora post-trasfusionale
  - o Sepsi (involontarie contaminazioni batteriche)
  - o TRALI (transfusion related Acute Lung Injury) se sospese nel plasma
  - o Graft versus host disease in pazienti immunocompromessi
-

---

## ■ Reversal warfarin/acenocumarolo

- terapia convenzionale

- rFVIIa

## ■ Reversal altri farmaci antitrombotici

- concentrati piastrinici

- rFVIIa

---

■ Reversal di altri farmaci antitrombotici  
-concentrati piastrinici  
-rFVIIa

---

1. Inibitori del FIIa
2. Inibitori del FXa (pentasaccaride)

In soggetti sani trattati con Fondaparinux 10 mg sc., il **rFVIIa**

In vivo	✓ Supera l'inibizione di trombin generation ✓ Normalizzazione di PT e PTT
In vitro	✓ Contrasta l'effetto pro fibrinolitico attraverso l'attivazione del TAFI

## Alcune considerazioni conclusive.....

---

- ✘ Test di funzionalità piastrinica (PFA-100, TEG): utilizzo pre ed intra operatorio?
- ✘ rFVIIa: protocollo aziendale?

---

grazie!