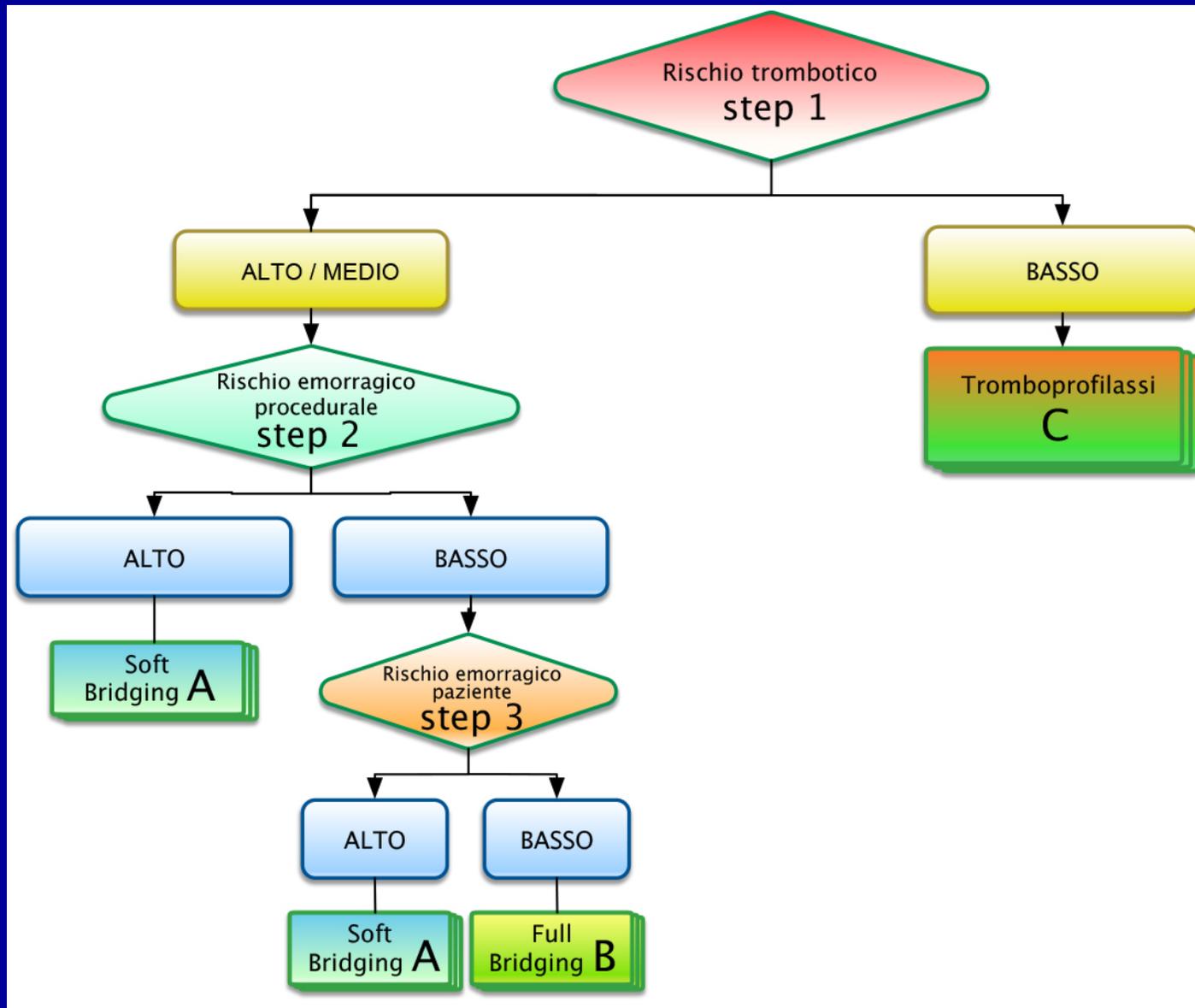


aVK: gestione perioperatoria e strategie di reverse

O. Giachino, Torino

GESTIONE PERIOPERATORIA DEI PAZIENTI IN TERAPIA
ANTITROMBOTICA TORINO, 7 Ottobre 2016



PRIMA DELLA PROCEDURA

**Non oltre 30 gg prima
dell'intervento**

-5 gg

-3 gg

GIORNO DELL'INTERVENTO DOPO L'INTERVENTO (+)

-Tutti i pazienti devono essere valutati dall'anestesista o dal chirurgo per decidere se eseguire bridging therapy in base al rischio trombotico/emorragico.

STOP TAO

Iniziare eparina*:

- a dosi scoagulanti (1.0 mg/kg 2volte /die*) nel rischio alto/medio

- nei pazienti a basso rischio non indicazioni a eparina

* *NB: aggiustare la dose se insufficienza renale*

- Ultima somministrazione di eparina 24 h prima della chirurgia .

-Controllo INR. Se < 1.5 OK; se 1.5-1.8 considerare la somministrazione di vit K per os 1-2.5 mg

Non somministrare alcun anticoagulante

Riprendere eparina. La dose sarà scelta in base alla precedente valutazione del rischio trombo-emorragico del paziente ed alla valutazione postoperatoria del sanguinamento intra postoperatorio (vedi schemi di bridging).

CATEGORIA A - SOFT BRIDGING:

RISCHIO trombotico paziente INTERMEDIO/ALTO e rischio emorragico paziente o intervento ALTO

- **Giorno 0:** Intervento
- **Giorno +1:** Ripresa eparina* a dosi profilattiche entro 24 h dall'intervento.
- **Giorno +2:**
- Proseguire con la medesima strategia fino ad emostasi sicura
- **Giorno +3:**
- **Valutare inizio eparina con dose al 70%** (vedi schema full bridging) e ripresa TAO
- SE EMOSTASI SICURA a partire dal giorno seguente; si raccomanda particolare attenzione nella ripresa della TAO per i pazienti neurochirurgici o urologici.

CATEGORIA B - FULL BRIDGING:

RISCHIO trombotico paziente INTERMEDIO/ALTO e rischio emorragico paziente o intervento BASSO

- **Giorno 0:** Intervento
- **Giorno +1:** Ripresa eparina al 70% del dosaggio ideale entro 24 ore dall'intervento
- **Giorno +2:**
- Proseguire con la medesima strategia fino a emostasi sicura
- **Giorno +3:** Proseguire eparina e valutare ripresa TAO dal giorno seguente SE EMOSTASI SICURA; si raccomanda particolare attenzione nella ripresa della TAO per i pazienti neurochirurgici o urologici.

CATEGORIA C – TROMBOPROFILASSI:
RISCHIO trombotico paziente BASSO

- **Giorno 0:** Intervento
- **Giorno +1:** Ripresa eparina a dosi profilattiche* solo nei pazienti con ridotta mobilità, entro 24 h dall'intervento
- **Giorno +2:** Proseguire con la medesima strategia
- **Giorno +3:** Proseguire eparina e valutare ripresa TAO dal giorno seguente SE EMOSTASI SICURA; si raccomanda particolare attenzione nella ripresa della TAO per i pazienti neurochirurgici o urologici.

Tabella 3 dosi di eparina per pazienti con normale funzione renale

Peso corporeo Kg.	Enoxaparina
< 50	2000U X2/die
50-75	4000U X2/die
75-95	6000U X2/die
95- 120	8000U X2/die
> 120	10000U X2/die

Ripresa TAO

- Quando
- Dosi
- Controlli
- Sospensione eparina

Quando

- RISCHIO trombotico paziente INTERMEDIO/ALTO e rischio emorragico paziente o intervento ALTO:
- Giorno +3:
- **Valutare inizio eparina con dose al 70%** (vedi schema full bridging) e ripresa TAO SE EMOSTASI SICURA a partire dal giorno seguente

Quando

- RISCHIO trombotico paziente INTERMEDIO/ALTO e rischio emorragico paziente o intervento BASSO
- Giorno +3: Proseguire eparina e valutare ripresa TAO dal giorno seguente SE EMOSTASI SICURA

Quando

- RISCHIO trombotico paziente BASSO
- Giorno +3: Proseguire eparina e valutare ripresa TAO dal giorno seguente SE EMOSTASI SICURA

DOSI

- Stessa dose che il paziente assumeva nel preoperatorio
- Dose di attacco incrementata

TABLE 1 Predicted Weekly Warfarin Maintenance Dose on the Basis of INR on Day 5 After 5 mg/day of Warfarin for Four Consecutive Days*

INR on Day 5	mg/wk
1.0	71
1.1	57
1.2	48
1.3	43
1.4	39
1.5	35
1.6	33
1.7	31
1.8	29
1.9	27
2.0	26
2.1	24
2.2	23
2.3	22
2.4	21
2.5	20
2.6	19
2.7	18
2.8	17
2.9	16.5
3.0	16
3.1	15
3.2	14
3.3	13.5
3.4	13
3.5	12
3.6	11.5
3.7	11
3.8	10.5
3.9	10
4.0	9
4.1	8.5
4.2	8
4.3	7.5
4.4	7

Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C

A simple scheme to initiate oral anticoagulant treatment in outpatients with nonrheumatic atrial fibrillation

Am J Cardiol 2001

Dosi

- Stessa dose: almeno 7-10 giorni di terapia per raggiungere *range* terapeutico
- Dose aumentata del 50 % nei primi 4 giorni: raggiungimento *range* terapeutico in tempi più rapidi

Controllo INR

- Se dose precedente: 8° giorno
- Se dose aumentata: 5° giorno

Treatment of Anticoagulant-Related Bleeding

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).

Vitamin K for Patients Taking VKAs With High INRs Without Bleeding

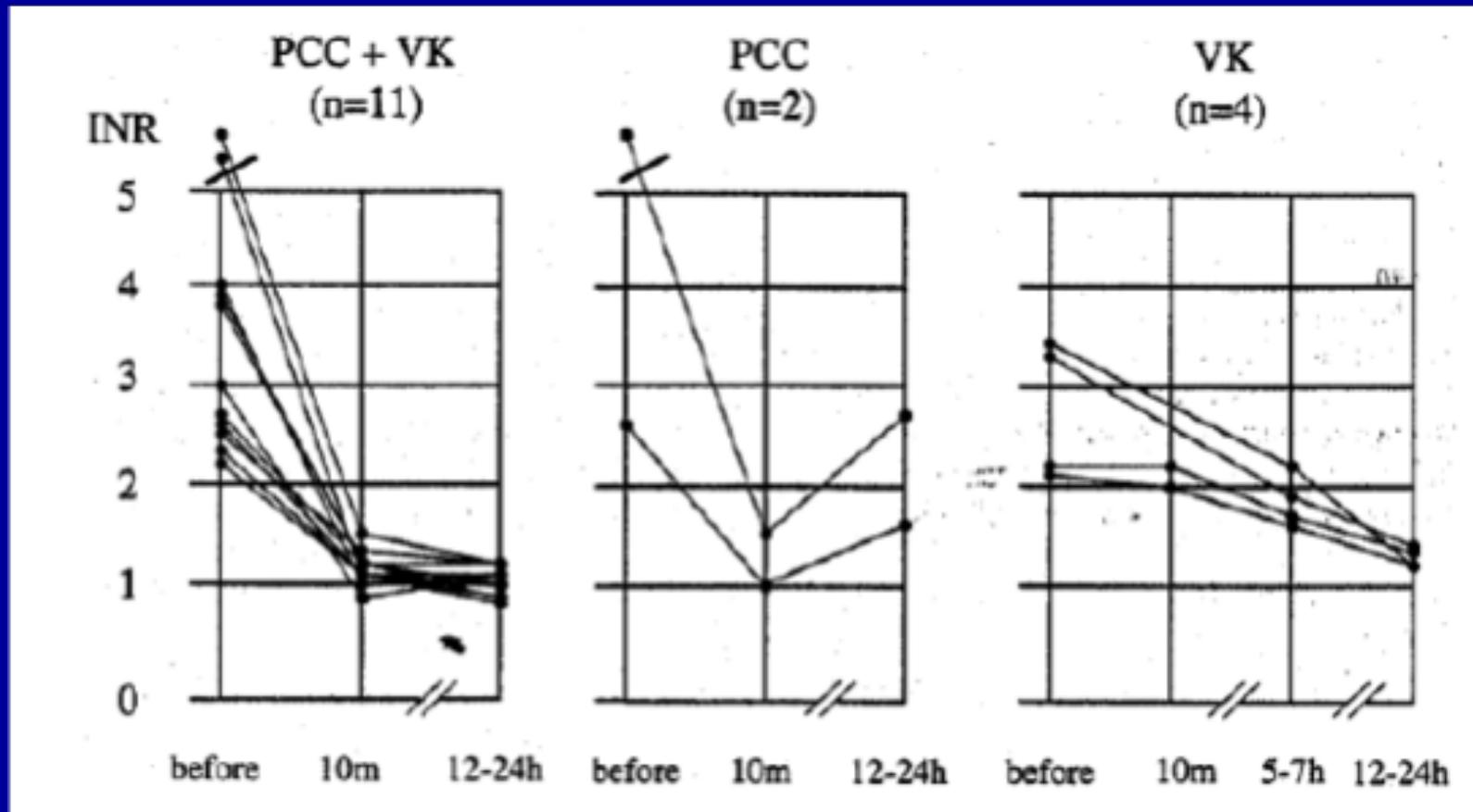
- (a) For patients taking VKAs with INRs between 4.5 and 10 and with no evidence of bleeding, we suggest against the routine use of vitamin K (Grade 2B).

- (b) For patients taking VKAs with INRs > 10.0 and with no evidence of bleeding, we suggest that oral vitamin K be administered (Grade 2C).

Indicazioni per Complesso protrombinico

- Sanguinamento intraoculare severo
- Sanguinamento intracranico
- Sindrome compartimentale
- Emorragia maggiore
- Chirurgia urgente

Trattamento, tempi e INR



Yasaka M et al. Thromb Res. 2002;108:25-30

Prodotti disponibili in Italia

- PRONATIV
OCTAPHARMA
- CONFIDEX 500
CSL BEHRING
- K UMANCOMPLEX
KEDRION
- PROTROMPLEX TIM3
BAXALTA

Variazioni fra diversi complessi protrombinici

- Fattori procoagulanti
 - Standardizzazione in base al contenuto di FIX
 - Variazioni contenuto di FII, FX, FVII (assente in alcuni)
- Variazioni in proteine anticoagulanti
 - Prot C, prot S
 - eparina
- Differenti metodologie di purificazione e di inattivazione virale
- Differente distribuzione geografica dei diversi prodotti

Contenuto fattori

Pronativ 1000

- Fattore II della coagulazione umano: 280 - 760 UI/flaconcino (14 - 38 UI/ml);
- Fattore VII della coagulazione umano: 180 - 480 UI/flaconcino (9 - 24 UI/ml);
- Fattore IX della coagulazione umano: 500 UI/flaconcino (25 UI/ml);
- Fattore X della coagulazione umano: 360 - 600 UI/flaconcino (18 - 30 UI/ml)

Confidex 500

- Fattore II della coagulazione umano: 400 - 960 UI/flaconcino (20 - 48 UI/ml);
- Fattore VII della coagulazione umano: 200 - 500 UI/flaconcino (10 - 25 UI/ml);
- Fattore IX della coagulazione umano: 400-620 UI/flaconcino (20 - 31 UI/ml);
- Fattore X della coagulazione umano: 440 - 1200 UI/flaconcino (22 - 60 UI/ml)

Uman-complex 500 / Kedcom

- Fattore II della coagulazione umano: 500 UI/flaconcino (25 UI/ml);
- Fattore IX della coagulazione umano: 500 UI/flaconcino (25 UI/ml);
- Fattore X della coagulazione umano: 400 UI/flaconcino (20 UI/ml)

Transfusion. 2009 Jun;49(6):1171-7.

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

Holland L1, Warkentin TE, Refaai M, Crowther MA, Johnston MA, Sarode R.

40 pz. INR > 5; 25-50 U/Kg: 50 % INR < 3

Three-factor PCC does not satisfactorily lower ST-INR due to low FVII content. Infusion of a small amount of plasma increases the likelihood of satisfactory INR lowering.

J Thromb Thrombolysis. 2013 Jul;36(1):102-8.

Emergency reversal of anticoagulation with vitamin K antagonists with 3-factor prothrombin complex concentrates in patients with major bleeding.

Imberti D1, Magnacavallo A, Dentali F, Condoleo E, Gallerani M, Benedetti R, Ageno W

126 pz. INR > 2, media 3,3; 35-50 U/Kg: 75 % INR < 1,6

3-factor PCC administration is an effective, rapid and safe treatment for the urgent reversal of VKAs in patients with acute major bleeding.

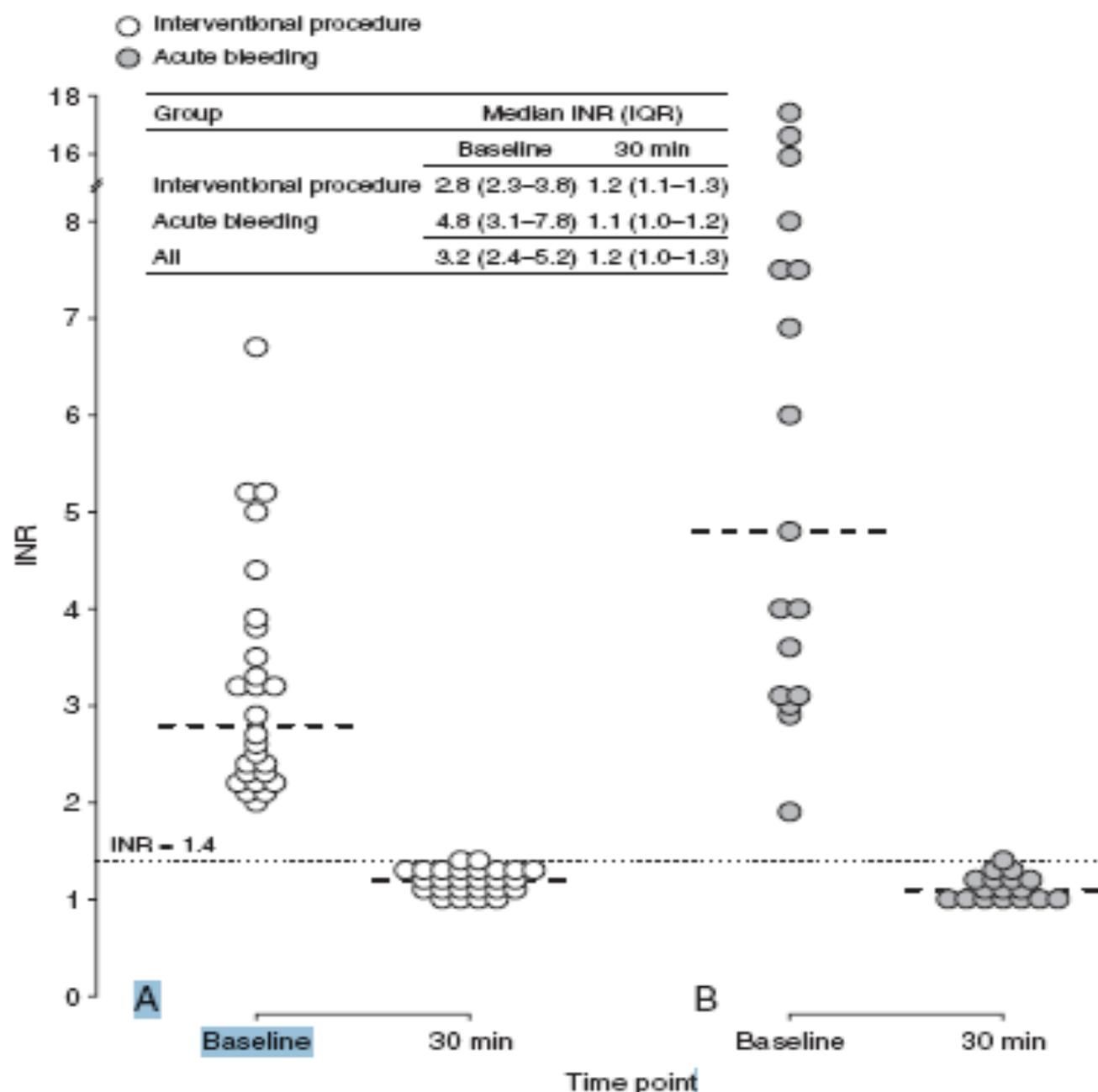


Fig. 1. International Normalized Ratio (INR) values at baseline and 30 min post prothrombin complex concentrate (PCC) infusion in individual patients (A) undergoing interventional procedures (open circles) or (B) experiencing acute bleeding (closed circles). Dashed lines show medians and dotted line an INR of 1.4.

Studio Osservazionale Retrospektivo

OBIETTIVO

Verificare l'incidenza di complicanze associate con la terapia anticoagulante in un gruppo di soggetti con fibrillazione atriale in terapia con i nuovi anticoagulanti orali (Gruppo NAO) paragonandolo con un gruppo di controllo composto da soggetti che assumevano per la stessa patologia antagonisti della vitamina K (Gruppo Controllo)

Arruolamento Soggetti

Pazienti con fibrillazione atriale appartenenti all' ASL TO 2

Gruppo NAO

Estrazione archivio farmaceutico ASL TO 2

Soggetti con piani terapeutici effettuati
negli anni 2013 - 2014
con prescrizioni per almeno 90 giorni di terapia consecutiva

Gruppo Controllo

Soggetti afferenti al centro TAO dell'Ospedale Maria Vittoria
per l'inizio della terapia con AVK nell'intervallo di tempo
Luglio 2013 – Settembre 2014
con durata di trattamento di almeno 90 giorni

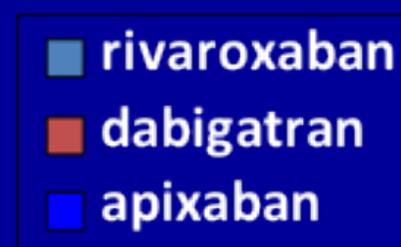
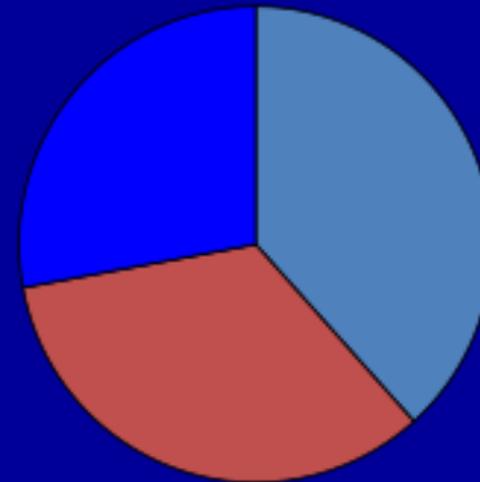
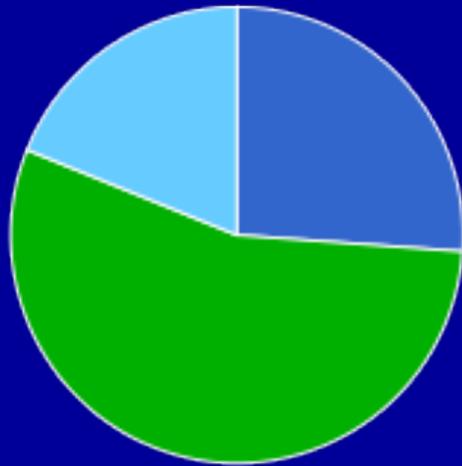
Caratteristiche dei gruppi

	CTRL (n°/%)	NAO (n°/%)
Soggetti totali	695 /55%	560 /45%
Femmine	362 /52%	279 /50%
Maschi	333 /48%	281 /50%
Età (anni) media \pm ds (min-max)	76,7 \pm 9,4 (24,5-99,0)	76,9 \pm 9,1 (18,8-95,9)
Follow-up (gg) totale	462.564	327.222
Follow-up (gg) media \pm ds	665 \pm 171	584 \pm 131
Follow-up (anni/pz) totale	1267,3	896,5

Prescrizioni DOACs ASL TO2

2014

2015



Registrazione Complicanze

Analisi delle SDO nell'ambito della rete ospedaliera
della regione Piemonte negli anni 2013 - 2014

accessi di pronto soccorso

ricoveri ordinari

Registrati per i pazienti appartenenti ai due gruppi

Analisi delle diagnosi di dimissione:

- Diagnosi principale
- Diagnosi secondaria n° 1

Natura dell'evento

- Emorragica
- Trombotica
- Altro

Eventi osservati

Eventi emorragici

- Entità lieve (epistassi, emorragia congiuntivale)
- Entità grave: interessamento SNC , emorragia gastrointestinale, emartro

Eventi trombotici

- Entità lieve: attacco ischemico transitorio
- Entità grave: attacco ischemico e ricovero ospedaliero

Risultati (I)

Eventi per qualsiasi causa	CTRL	NAO	TOTALE
N° pazienti con eventi (% su totale)	491 (70,6)	347 (61,9)	838 (66,7)
Totale eventi (x 100 pazienti/anno)	1561 (123,2)	954 (106,4)	2515 (116,2)

Risultati (II)

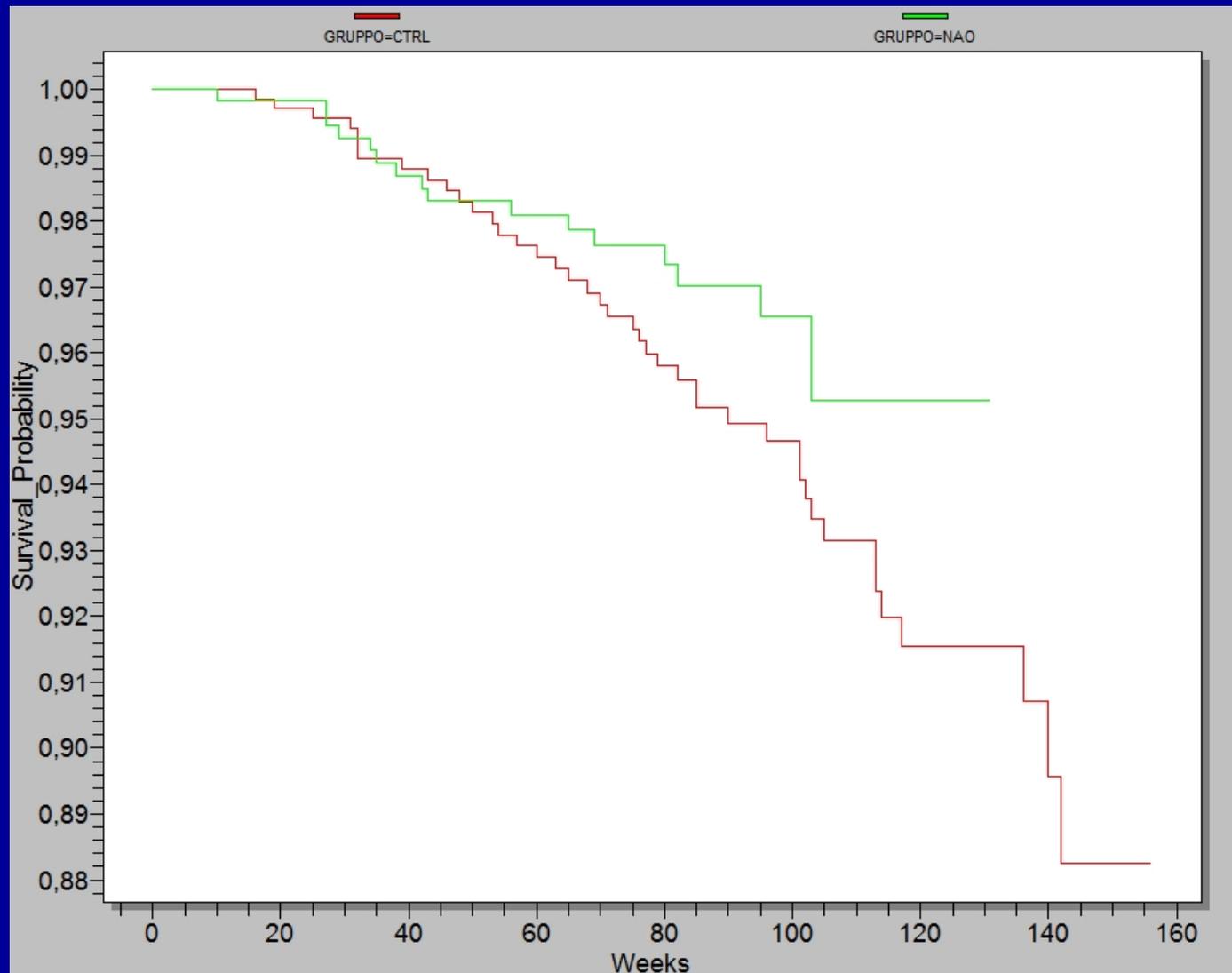
Eventi per causa emorragica	CTRL	NAO	TOTALE	RR
N° pazienti con eventi (% su totale)	56 (8,06)	29 (5,18)	85 (6,7)	
Totale eventi (x 100 pazienti/anno)	70 (5,52)	36 (4,02)	106 (4,9)	1,37
N° pazienti con eventi gravi (% su totale)	20 (2,88)	8 (1,43)	28 (2,2)	
N° eventi per causa emorragica grave (x 100 pazienti/anno)	21 (1,66)	8 (0,89)	29 (1,3)	1,86

Risultati (III)

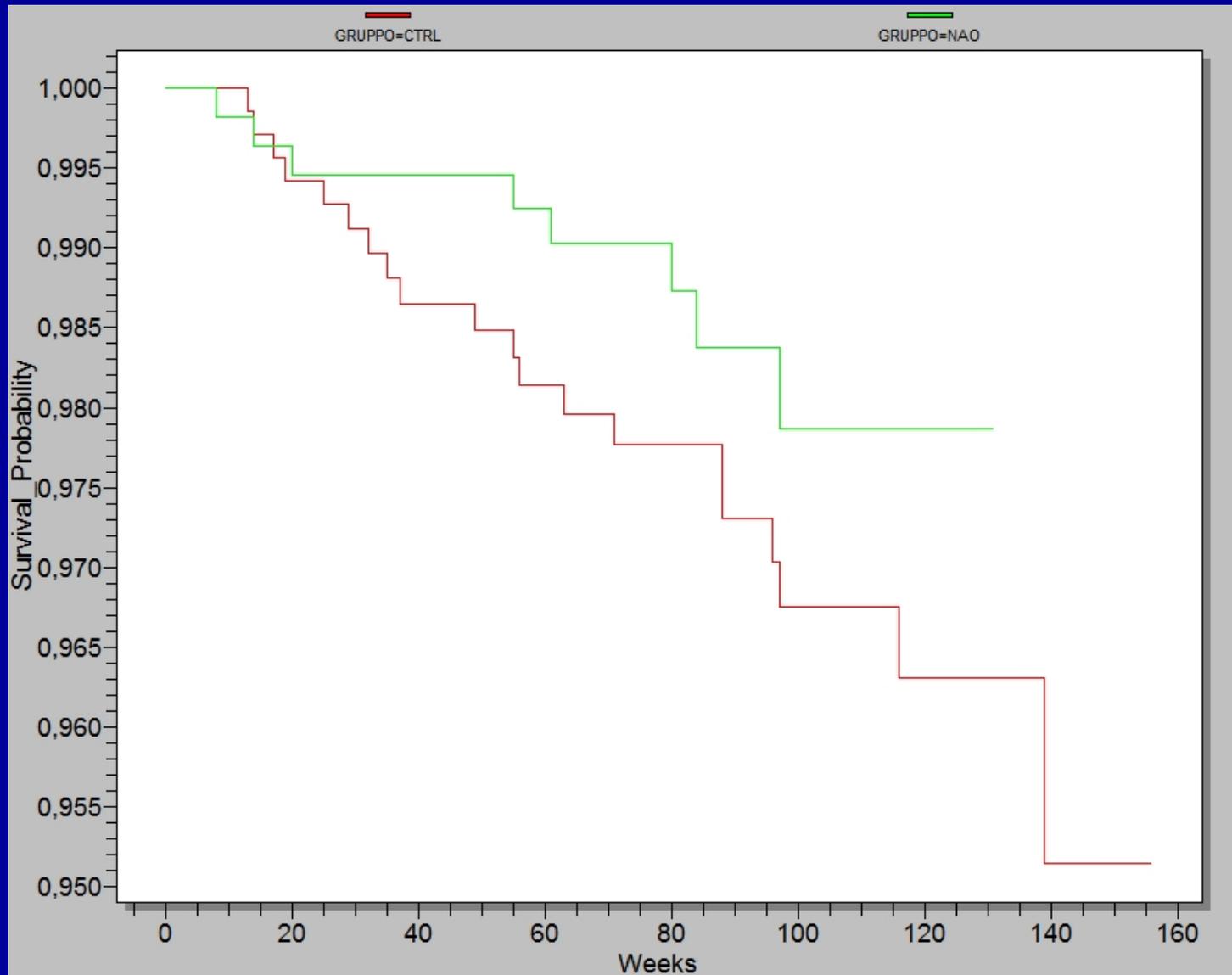
Eventi per causa trombotica	CTRL	NAO	TOTALE	RR
N° pazienti con eventi (% su totale)	19 (2,73)	13 (2,32)	32 (2,54)	
Totale eventi (x 100 pazienti/anno)	22 (1,74)	13 (1,45)	35 (1,61)	1,2
N° pazienti con eventi gravi (% su totale)	7 (1,01)	5 (0,89)	12 (,)	
N° eventi per causa trombotica grave (x 100 pazienti/anno)	7 (0,55)	5 (0,56)	12 (0,56)	1

Mortalità

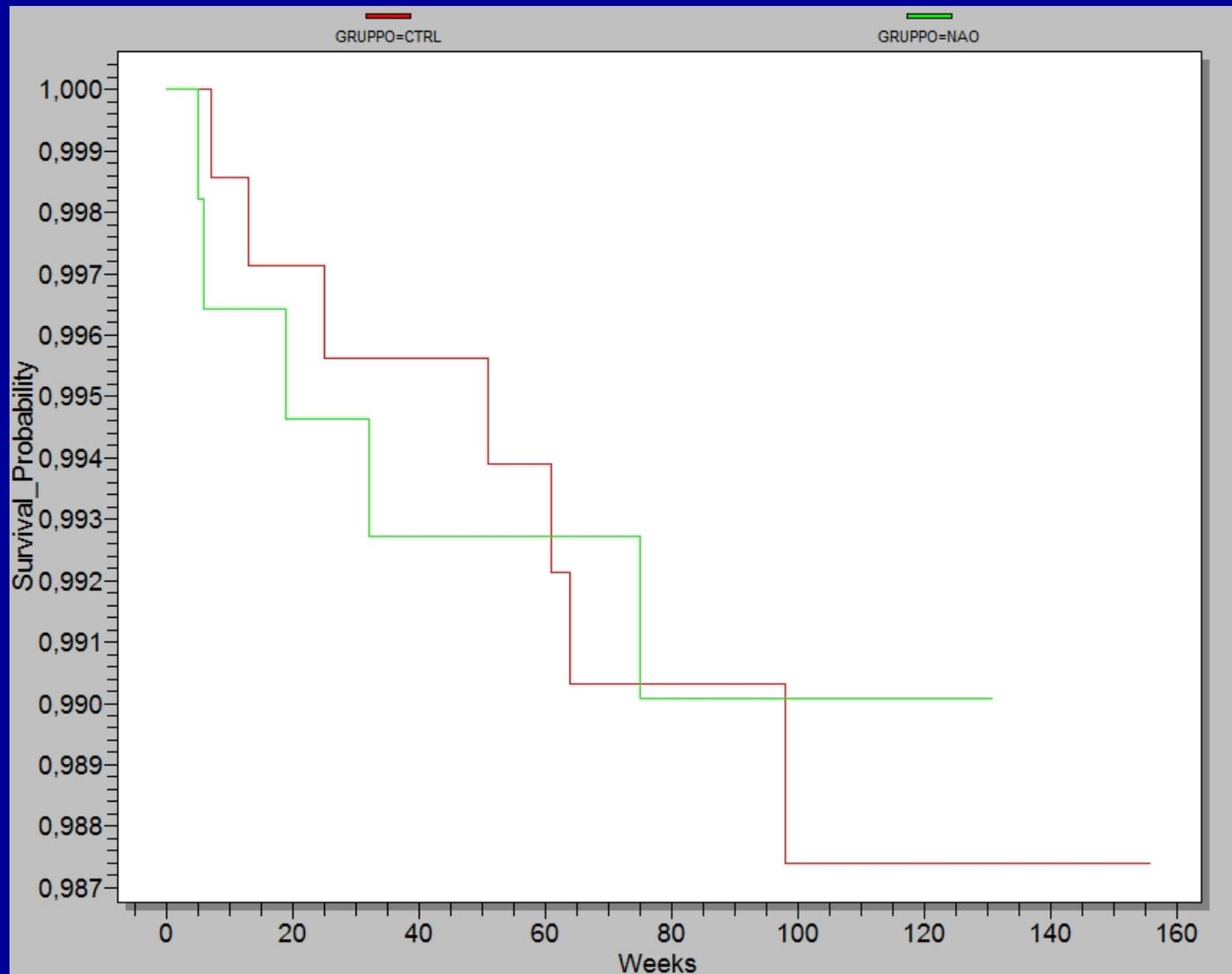
	CTRL	NAO	TOTALE
N° decessi (x 100 pazienti/anno)	39 (3,08)	17 (1,90)	56 (2,58)
N° decessi emorragia (x 100 pazienti/anno)	2 (0,15)	2 (0,22)	4 (0,18)
N° decessi emorragia (x 100 pazienti/anno)	1 (0,07)	1 (0,11)	2 (0,09)



Mortalità per ogni causa



Sopravvivenza libera da complicanze emorragiche



Sopravvivenza libera da eventi trombotici

Considerazioni conclusive

- Il gruppo trattato con i DOACs è caratterizzato da una mortalità e comorbilità significativamente minore
- Il gruppo trattato con i DOACs mostra una tendenza a una incidenza minore di eventi emorragici
- Incidenza di eventi trombotici sovrapponibile



Considerazioni conclusive II

Ridotta prescrizione dei NOACs

- Popolazione ASL TO 2 prossima alle 400.000 unità
- Soggetti in terapia anticoagulante per FA pari al 2,5 % della popolazione totale (10.000 soggetti circa)
- Meno del 10% risulta in trattamento con i NAO

***Prescrizione con piano
terapeutico
Monitoraggio ASL prescrittori***

Considerazioni conclusive III

- L'impiego dei DOACs, essendo associato con una riduzione degli eventi emorragici e trombotici, può tradursi in un significativo beneficio per i pazienti
- La maggior parte dei sanguinamenti può essere gestita senza antidoto specifico
- Gli antidoti in fase di sviluppo e approvazione potranno aumentare il grado di confidenza dei medici nei confronti della prescrizione e della gestione delle complicanze

Uman Complex / KEDCOM

- 500 UI/flaconcino (corrispondente a 25 UI/ml (500 UI/ 20 ml) di Fattore IX della coagulazione del plasma umano ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili (20 ml))

Commercial PCCs

			II	VII	IX	X
HTDEFIX	SNBTS	80°C for 72 hours Terminal dry heat	>200	0	>300	>200
Prothromplex T	Baxter	60°C for 10 hours and 80°C for 1 hour	600	500	600	600
Beriplex P	Aventis	60°C for 10 hours and nanofiltration	680	350	510	800
Octaplex	Octapharma	Solvent detergent and nanofiltration	220–760	180–480	500	360–600

Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature, Cindy A. Leissinger, Am. J. Hematol. 83:137–143, 2008

- Nello studio pubblicato nel 2012 da Imberti et al., 46 pazienti con emorragia intracranica da dicumarolici a cui è stato somministrato il PCC a 3 fattori hanno raggiunto un valore mediano di INR pari a 1,3 a 30 minuti dalla somministrazione del farmaco. Ciò in contrasto con i risultati dello studio di Holland et al., nel quale il valore mediano di INR è passato da 8,6 (5,3 – 15,0) a 4,7 (1,40 – 1,50). La spiegazione che è stata data a supporto di tale differenza è rappresentata dal valore di INR dei pazienti al basale: i soggetti arruolati nel primo studio, infatti, avevano un valore mediano di INR pari a 3,5, di molto inferiore se confrontato con l'8,6 dello studio di Holland. Alla luce di ciò, è stato ipotizzato che tale differenza sia dovuta alla relazione di proporzionalità inversa esistente tra INR e fattore VII, per cui nei soggetti con INR > 4 il fattore VII rappresenterebbe solo il 5–10% dei fattori disponibili nell'individuo, rendendo quindi necessario un trattamento con un PCC che contenga tutti e 4 i fattori della coagulazione.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19210325>

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054464>
- Pabinger I et al. J Thromb Haemost 2008; 6: 622–31)

Elenco complicanze emorragiche e trombotiche

Emorragie maggiori	Emorragie minori	Eventi trombotici
Ematoma retroperitoneale	Ecchimosi/ematomi	TIA o stroke ischemico
Emoperitoneo (spontaneo/ post-traumatico)	Epistassi minore	Embolia periferica
Emotorace (spontaneo/post-traumatico)	Emorragia congiuntivale	Infarto intestinale
Ematoma spinale	Gengivorragia	Infarto di altri organi addominali
Ematemesi/melena		TVP e/o embolia polmonare
Emartri in articolazioni maggiori		
Emorragia del SNC		
Tutte le emorragie con perdita acuta di almeno 2gr/dl di Hb o che richiedano la trasfusione di almeno 2 unità di globuli rossi		
Tutte le emorragie per le quali è richiesto il ricorso a chirurgia o manovre invasive		

Elenco complicanze emorragiche e trombotiche

Emorragie maggiori	Emorragie minori	Eventi trombotici
Ematoma retroperitoneale	Ecchimosi/ematomi	TIA o stroke ischemico
Emoperitoneo (spontaneo/ post-traumatico)	Epistassi minore	Embolia periferica
Emotorace (spontaneo/post-traumatico)	Emorragia congiuntivale	Infarto intestinale
Ematoma spinale	Gengivorragia	Infarto di altri organi addominali
Ematemesi/melena		TVP e/o embolia polmonare
Emartri in articolazioni maggiori		
Shock emorragico da qualunque causa		
Tutte le emorragie con perdita acuta di almeno 2gr/dl di Hb o che richiedano la trasfusione di almeno 2 sacchie di globuli rossi per trattarle		
Tutte le emorragie per le quali è richiesto il ricorso a chirurgia o manovre invasive		

Giornata	Indicazione
PRIMA DELLA PROCEDURA	
Non oltre 30 gg prima dell'intervento	<ul style="list-style-type: none"> -Tutti i pazienti devono essere valutati dall'anestesista o dal chirurgo per decidere se eseguire bridging therapy in base al rischio trombotico/emorragico. -Eseguire esami ematici preoperatori (emocromo, creatinina, INR, AST/ALT) e prenderne visione. -Decidere il tipo di bridging therapy da impostare nel post operatorio (compilare la scheda guida)
-5 gg	STOP TAO
-3 gg	<p>Iniziare eparina*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a dosi scoagulanti (1.0 mg/kg 2volte /die*) nel rischio alto/medio - nei pazienti a basso rischio non indicazioni a eparina <p><i>* NB: aggiustare la dose se insufficienza renale</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> - Ultima somministrazione di eparina 24 h prima della chirurgia . -Controllo INR. Se < 1.5 OK; se 1.5-1.8 considerare la somministrazione di vit K per os 1-2.5 mg
GIORNO DELL'INTERVENTO	Non somministrare alcun anticoagulante
DOPO L'INTERVENTO (+)	Riprendere eparina. La dose sarà scelta in base alla precedente valutazione del rischio trombo-emorragico del paziente ed alla valutazione postoperatoria del sanguinamento intra postoperatorio (vedi schemi di bridging).