

Gestione pratica del reversal urgente della terapia anticoagulante orale in pazienti con emorragia cerebrale acuta

Practical management for urgent reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral haemorrhage

Davide Imberti¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ferrara

Abstract

In case of intracerebral haemorrhage (ICH) during oral anticoagulant therapy (OAT) it is mandatory to obtain the fast and complete normalisation of haemostasis, in order to minimise the risk of haematoma enlargement. Furthermore, if neurosurgery is requested, the immediate correction of haemostatic balance allows the execution of emergency intervention, thus reducing the risk of intra- and post-surgical haemorrhagic complications. Currently prothrombin complex concentrate (PCC) in combination with vitamin K represents the gold standard treatment for patients with ICH during OAT. This treatment should be preferred to the administration of fresh frozen plasma (FFP) in order to guarantee a fast and almost immediate normalisation of blood coagulation.

Keywords

Intracerebral haemorrhage; Oral anticoagulation; Prothrombin concentrate complex

Corresponding author

Dott. Davide Imberti
Direttore Unità Operativa Medicina Interna MAR
Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna
Corso Giovecca 203 – 44100 Ferrara
Tel. 0532/236501 – Fax 0532/236738
E-mail: d.imberti@ospfe.it

Disclosure

L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse di tipo finanziario in merito ai temi trattati nel presente articolo

La terapia anticoagulante orale (TAO) viene impiegata con una frequenza sempre maggiore nella profilassi antitrombotica primaria e secondaria in pazienti affetti da numerose patologie cardiovascolari, come la fibrillazione atriale, la cardiopatia dilatativa, talune valvulopatie, la malattia tromboembolica venosa, oltre che ovviamente nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache [1].

Nonostante una meticolosa e accurata sorveglianza della TAO mediante il monitoraggio regolare e sistematico dell'*International Normalized Ratio* (INR), la maggiore problematica relativa all'impiego degli antagonisti della vitamina K rimane certamente il rischio emorragico; infatti, secondo dati recenti della letteratura l'incidenza di emorragie maggiori si aggira intorno all'1,3-2,7/100 pazienti/anno [1,2]. È inoltre indubbio che esiste una correlazione lineare tra livello di anticoagulazione e frequenza di complicanze emorragiche; basti pensare ad esempio che il rischio di sanguinamenti in un intervallo di 48 ore è 1 su 4.000 con INR compreso tra 2 e 3; 1 su 500 con INR superiore a 5 e 1 su 100 con INR superiore a 7 [2]. Bisogna tuttavia sottolineare che anche con INR terapeutico l'evenienza di sanguinamenti gravi è comunque assai frequente, soprattutto in presenza di fattori di rischio emorragico aggiuntivi quali l'età avanzata, l'uso di FANS oppure l'ipertensione arteriosa.

È indubbio che tra i sanguinamenti maggiori le emorragie intracerebrali (EIC) rivestono un ruolo di primaria importanza, sia epidemiologica sia clinico-terapeutica. Bisogna infatti ricordare che la comparsa di EIC complica il trattamento anticoagulante con un'incidenza compresa tra lo 0,25% e l'1,1% dei pazienti per anno e che tale problematica rappresenta la più importante causa di eventi mortali in corso di TAO [3-5]. Anche la prognosi di tale complicanza è particolarmente severa, in quanto le EIC in corso di trattamento con antagonisti della vitamina K sono più estese e il sanguinamento è di durata più prolungata rispetto alle emorragie spontanee; la mortalità in particolare è molto elevata, essendo stata riportata con frequenza compresa tra 50% e 80% dei pazienti. In caso di EIC in corso di TAO si impone, oltre ovviamente alla sospensione del farmaco, la rapida e completa normalizzazione della competenza emostatica al fine di determinare in primo luogo una riduzione del rischio di allargamento dell'ematoma; nel caso inoltre si renda necessario un intervento neurochirurgico, l'immediata correzione della bilancia coagulativa rende possibile eseguire l'intervento in urgenza riducendo i rischi di complicanze emorragiche intra- e post-operatorie.

Nel trattamento delle EIC in corso di TAO sono stati impiegati soprattutto la vitamina K, il plasma fresco congelato (PFC) e i concentrati di complesso protrombinico (PCC). La terapia con vitamina K è in grado di ridurre i valori dell'INR non immediatamente, ma con una latenza minima di parecchie ore; a sua volta il PFC per ottenere una correzione completa della coagulazione abbisogna di grandi volumi di infusione (con conseguente pericolo di sovraccarico di liquidi) e di tempi di somministrazione necessariamente protratti. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei PCC in questa particolare situazione clinica (Tabella I) [6-18].

Makris ha confrontato retrospettivamente l'efficacia di PFC e PCC nella normalizzazione della coagulazione in 41 pazienti in TAO con emorragie maggiori a rischio vitale, 16 dei quali presentavano una EIC; l'impiego dei PCC ha consentito una normalizzazione dell'INR più rapida e completa rispetto al trattamento con PFC [6].

Boulis ha randomizzato pazienti con EIC comparsa durante TAO a ricevere PCC (n = 5) oppure PFC (n = 8) [7]. I risultati hanno dimostrato che vi è una differenza significativa nei valori di INR tra i due trattamenti; in particolare la correzione era più rapida e completa nei soggetti trattati con concentrati. Inoltre ben 5 pazienti degli 8 trattati con infusione di plasma avevano presentato gravi complicanze legate al sovraccarico di liquidi.

Fredriksson ha comparato retrospettivamente i dati clinici e laboratoristici di 17 pazienti con EIC in corso di TAO trattati con PCC (n = 10) oppure PFC (n = 7) [10]. Il trattamento con PCC si è associato a un ripristino della competenza coagulativa più rapido e a un outcome clinico migliore rispetto alla terapia con PFC.

Studio	Disegno	Endpoint	Risultati
Makris, 1997 [6]	Pazienti in TAO con necessità di rapida correzione del loro difetto emostatico: <ul style="list-style-type: none"> • 12 con PFC • 29 con PCC 	Correzione dell'INR e dei fattori della coagulazione	INR non completamente corretto nei pazienti PFC (media = 2,3); completa correzione in 28/29 pazienti PCC (media = 1,3). Fattore IX più basso nei PFC rispetto ai PCC (mediane rispettivamente di 19 e 68,5 u/dl). Simili trend, ma con differenze meno marcate, sono stati osservati anche per gli altri fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti
Boulis, 1999 [7]	Pazienti in TAO con EIC con necessità di rapida correzione del loro difetto emostatico. Randomizzazione: <ul style="list-style-type: none"> • 8 con PFC • 5 con PFC + FIXCC 	Valori di PT e di INR. Correzione dell'anticoagulazione definita come INR $\leq 1,3$	Valori di INR significativamente diversi tra i due gruppi: velocità di correzione maggiore e tempo di correzione inferiore nel gruppo PFC + FIXCC. Rilevato un tasso maggiore di complicanze nel gruppo PFC
Fredriksson, 1992 [10]	Studio retrospettivo su pazienti in TAO con EIC: <ul style="list-style-type: none"> • 7 con PFC • 10 con PCC 	Confronto dei dati di PT e di EIC	Velocità di riduzione dei valori di PT 4-5 maggiore nel gruppo PCC rispetto a PFC ($p < 0,001$). Progressione dei segni e sintomi di EIC di 0,2 gradi (scala a 8 gradi <i>Reaction Level Scale</i>) nei pazienti PCC e di 1,9 gradi nei PFC ($p < 0,05$)
Huttner, 2006 [11]	Studio retrospettivo su pazienti in TAO con EIC: <ul style="list-style-type: none"> • 18 con PFC • 31 con PCC • 3 con vitamina K 	Crescita precoce dell'ematoma	L'incidenza e l'estensione dell'ematoma dopo 24 ore sono state significativamente più basse nei pazienti PCC rispetto agli altri due gruppi. Se l'INR veniva ripristinato entro due ore dall'ingresso, non vi erano più differenze tra i gruppi PCC e PFC. Le analisi multivariate hanno rivelato che la somministrazione di PCC era un fattore significativamente protettivo, forse per via del più rapido ripristino dell'INR
Tirafferri, 2004 [12]	Pazienti in TAO con emorragia maggiore: <ul style="list-style-type: none"> • 38 con PCC 	Tempo di ripristino dell'INR	Rapido ripristino dei valori normali di INR, con un ottimo profilo di sicurezza, privo di complicanze tromboemboliche
van Aart, 2006 [13]	Trial prospettico in aperto su pazienti con emorragia maggiore o ricoverati per interventi chirurgici urgenti: <ul style="list-style-type: none"> • 47 con PCC al dosaggio standard (20 ml) + vitamina K • 46 con PCC al dosaggio individualizzato (basato su INR iniziale) + vitamina K 	Decremento di INR	Il numero di pazienti che hanno raggiunto l'INR target in 15 minuti è stato significativamente maggiore nel gruppo trattato con INR individualizzato rispetto all'altro gruppo (89% vs 43%)
Lankiewicz, 2006 [14]	Pazienti in TAO con necessità di rapido reversal: <ul style="list-style-type: none"> • 58 con PCC 	Decremento di INR	Mediana INR al ricovero = 3,8. Mediana INR subito dopo somministrazione di PCC = 1,3. Mediana INR dopo 24 ore = 1,5. Nessuno dei 4 eventi trombotici è stato attribuito a INR
Pabinger, 2008 [15]	Trial prospettico multinazionale su pazienti in TAO con necessità di rapido reversal: <ul style="list-style-type: none"> • 43 con PCC (dosaggio individualizzato sulla base dell'INR iniziale) 	Normalizzazione dell'INR ed efficacia emostatica	30 minuti dopo l'infusione di PCC l'INR era $\leq 1,3$ nel 93% dei pazienti, mantenendo valori compresi tra 1,2 e 1,3 fino a 48 ore dopo. In 42 pazienti (98%) l'efficacia emostatica era classificata molto buona o soddisfacente. Un'embolia polmonare fatale è stata giudicata forse correlata a PCC
Vigué, 2007 [16]	Studio osservazionale prospettico su pazienti in TAO con EIC: <ul style="list-style-type: none"> • 18 con PCC + vitamina K 	Reversal INR	Entro tre minuti dopo l'infusione di PCC tutti i pazienti hanno avuto un reversal completo (INR $\leq 1,5$)
Imberti, 2008 [17]	Studio prospettico di coorte su pazienti in TAO con EIC: <ul style="list-style-type: none"> • 92 con PCC (dosaggio individualizzato sulla base dell'INR iniziale) 	Decremento di INR	Dopo 30 minuti dalla somministrazione di PCC il 75% dei pazienti aveva INR $\leq 1,5$, con permanenza del valore in 98% di questi pazienti dopo 96 ore
Imberti, 2011 [18]	Pazienti in TAO con EIC: <ul style="list-style-type: none"> • 46 con PCC (dosaggio individualizzato sulla base dell'INR iniziale) 	Decremento di INR	Dopo 30 minuti dalla somministrazione di PCC il 75% dei pazienti aveva INR $\leq 1,5$, con permanenza del valore in 96% di questi pazienti dopo 96 ore

Tabella I. Tabella riassuntiva dei principali studi che hanno dimostrato efficacia e sicurezza di PCC per il trattamento della EIC in corso di TAO

EIC = emorragie intracerebrali; FIXCC = *Factor IX Complex Concentrate*; INR = *International Normalized Ratio*; PCC = concentrati di complesso protrombinico; PFC = plasma fresco congelato; PT = tempo di protrombina; TAO = terapia anticoagulante orale

Tirafferri e colleghi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei PCC in una serie di 38 pazienti con emorragia maggiore in corso di TAO, 23 dei quali erano EIC; tale trattamento ha consentito un rapido ripristino di valori normali di INR, con un ottimo profilo di sicurezza (in particolare non si sono verificate complicanze tromboemboliche) [12].

Recentemente Imberti e colleghi hanno arruolato in due studi prospettici multicentrici 138 pazienti affetti da EIC in corso di TAO [17,18]; il trattamento con PCC ha garantito una normalizzazione rapida, completa e duratura dell'INR, dimostrando anche un eccellente profilo di sicurezza (nessuna complicanza tromboembolica né alcun caso di evento avverso).

Il sostanziale vantaggio dei PCC è quindi la caratteristica di consentire un rapido rimpiazzo di rilevanti quantità di fattori della coagulazione senza incorrere nel rischio di sovraccarico di liquidi; i PCC trovano pertanto indicazione elettiva nel trattamento delle emorragie maggiori in corso di TAO in cui sia necessario un rapido ripristino della funzionalità coagulativa. Nello specifico, come riportato nelle linee guida delle più importanti società scientifiche nazionali (Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulati; FCSA) e internazionali (*Consensus Conference on Antithrombotic Therapy of the American College of Chest Physicians – ACCP; British Society of Haematology*) attualmente i concentrati di complesso protrombinico (PCC) rappresentano il trattamento di elezione, insieme alla vitamina K, dei pazienti con emorragia maggiore con un difetto dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti determinato dalla TAO [1,19-21] (vedi box); tale trattamento è da preferirsi alla somministrazione di plasma fresco congelato al fine di garantire una rapida e pressoché immediata normalizzazione della coagulabilità del sangue [22,23].

Peraltro, questo importante presidio terapeutico è ampiamente sottutilizzato nella pratica clinica quotidiana, così come recentemente dimostrato in ampi studi osservazionali condotti soprattutto in pazienti con emorragia cerebrale [4,24].

Schema di trattamento in urgenza di pazienti affetti da EIC in corso di TAO

- Determinare l'*International Normalized Ratio* (INR)
- Sospendere la terapia anticoagulante orale
- Somministrare 10 mg di vitamina K1 mediante infusione endovenosa lenta
- Somministrare 20-50 UI/kg di peso corporeo di concentrato protrombinico (PCC) in 15-20 minuti (la quantità da somministrare dipende dal valore di INR basale)
- Determinare al termine l'INR dell'infusione e ripetere la somministrazione di PCC se INR > 1,5
- Assicurarsi che sia interrotta l'assunzione dell'anticoagulante orale
- Determinare l'INR ogni giorno per 3-4 giorni

Bibliografia

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S-198S
2. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative trial (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8
3. Nicolini A, Ghirarduzzi A, Iorio A, Silingardi M, Malferrari G, Baldi G. Intracranial bleeding: epidemiology and relationships with antithrombotic treatment in 241 cerebral hemorrhages in Reggio Emilia. *Haematologica* 2002; 87: 948-56

4. Baldi G, Altomonte F, Altomonte M, Ghirarduzzi A, Brusasco C, Parodi RC, et al. Intracranial haemorrhage in patients on antithrombotics: clinical presentation and determinants of outcome in a prospective multicentric study in Italian emergency departments. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 286-93
5. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Amer Coll Cardiol* 2006; 47: 804-8
6. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusion of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 477-80
7. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1113-8
8. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008; 83: 137-43
9. Marietta M, Pedrazzi P, Girardis M, Torelli G. Intracerebral haemorrhage: an often neglected medical emergency. *Intern Emerg Med* 2007; 2: 38-45
10. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992; 23: 972-7
11. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006; 37: 1465-70
12. Tiraferri E, Galletti M, Argento A. Emergency use of prothrombin complex concentrates in oral anticoagulant therapy. Rapid reversal. *Haematologica* 2004; 89: 177
13. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2007; 119: 15-6
14. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, Blatt PM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 967-70
15. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H; Beriplex P/N Anticoagulation Reversal Study Group. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 622-31
16. Vigué B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, et al. D. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial haemorrhage. *Intensive Care Med* 2007; 33: 721-5
17. Imberti D, Barillari G, Biasioli C, Bianchi M, Contino L, Duce R, et al. Prothrombin complex concentrates for urgent anticoagulation reversal in patients with intracranial haemorrhage. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36: 259-65
18. Imberti D, Barillari G, Biasioli C, Bianchi M, Contino L, Duce R, et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. *Blood Transfus* 2011 Jan 13. doi: 10.2450/2011.0065-10. [Epub ahead of print]
19. Guidelines of the FCSA. A guide to oral anticoagulant treatment. *Haematologica* 2003; 88 (Suppl. 2): 1-47
20. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br J Haematol* 2006; 132: 277-285
21. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 294-316

22. Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, Douketis J, Finazzi G, Imberti D, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving Vitamin K antagonists, Part 2: Treatment. *Am J Haematol* 2009; 84: 584-8
23. Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates – evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011; 15: 201 [Epub ahead of print]
24. Appelboam R, Thomas EO. The headache over warfarin in British neurosurgical intensive care units: a national survey of current practice. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1946-53