

Sanguinamenti maggiori con vecchi e nuovi anticoagulanti: come gestirli – Focus sugli agenti di reversione

Di Fusco SA, Lucà F, Benvenuto M, Iorio A, Fiscella D, D'Ascenzo F, Madeo A, Colivicchi F, Di Lenarda A, Gulizia MM.

Nella pratica clinica la reversione dell'attività anticoagulante sia degli antagonisti della vitamina K che degli anticoagulanti orali diretti è una sfida importante. In questo contributo sintetizziamo i contenuti di un articolo pubblicato sulla rivista *International Journal of Cardiology* (Major bleeding with old and novel oral anticoagulants: How to manage it. Focus on reversal agents. *Int J Cardiol.* 2018 Oct 1;268:75-79) che riporta le conoscenze disponibili relative all'impiego degli agenti di reversione in caso di sanguinamenti maggiori. È importante sottolineare che, essendo ancora scarse le evidenze cliniche, nei documenti scientifici internazionali le strategie terapeutiche raccomandate relativamente all'utilizzo degli agenti di reversione sono basate prevalentemente sull'opinione di esperti. In generale, il ricorso agli agenti di reversione dovrebbe essere preso in considerazione quando le misure di supporto emodinamico e di emostasi locale non sono sufficienti a controllare un sanguinamento maggiore ed il quadro clinico è tale da metter in pericolo la vita del paziente. Le opzioni terapeutiche per la reversione dell'attività anticoagulante includono agenti di reversione aspecifici quali: il plasma fresco congelato, i complessi protrombinici concentrati (PCC), ed il fattore VII attivato ricombinante. Tra gli agenti di reversione specifici abbiamo la vitamina K, antidoto per gli antagonisti della vitamina K (AVK), che andrà utilizzata in associazione ad agenti con più rapida azione come i PCC se il contesto clinico richiede un rapido ripristino di un normale assetto coagulativo. Gli agenti di reversione specifici per gli anticoagulanti orali diretti sono: l'idarucizumab, antidoto del dabigatran, e l'andexanet alfa approvato in maniera condizionata dall'Agenzia Europea per il Farmaco come antidoto per l'apixaban e il rivaroxaban. La revisione scientifica analizza le modalità di impiego di ciascun agente di reversione in caso di sanguinamento pericoloso per la vita. Viene sottolineato che in ciascun singolo caso clinico il ricorso agli agenti di reversione deve essere basato su un'attenta valutazione dei rischi correlati al sanguinamento non controllato ed i rischi di eventi tromboembolici che potrebbero essere favoriti dagli agenti che neutralizzano l'attività anticoagulante. L'articolo è completato da una tabella che riporta le unità di plasma fresco congelato da utilizzare per antagonizzare l'attività degli antagonisti della vitamina K (**Tabella 1**), una tabella che confronta le caratteristiche dei tre agenti di reversione aspecifici (**Tabella 2**) ed una terza tabella che indica le unità di complessi protrombinici concentrati a 4 fattori da impiegare, in caso di sanguinamento maggiore in corso di trattamento con AVK, sulla base del valore di INR e del peso corporeo del paziente (**Tabella 3**). Una flow-chart (**Figura 1**) illustra il percorso gestionale dalla presentazione clinica all'impiego degli agenti di reversione.

Tabella 1. Unità di plasma fresco congelato necessarie per antagonizzare l'attività anticoagulante degli antagonisti della vitamina K, in base ai valori di INR basale e all'INR target (inferiore a 1,5 nella Tabella 1.a e tra 2 e 3 nella Tabella 1.b) Adattata da Di Fusco et al¹ e Fakheri et al².

Tabella 1.a

INR target <1.5	
INR basale	FFP (U)
1.5-1.9	1
2-3	2
3-4	3
4-8	4
>8	>4

Tabella 1.b

INR target 2-3	
Baseline INR	FFP (U)
3-5	1
5-11	2
>11	>2

INR indica rapporto internazionale normalizzato; FFP plasma fresco congelato; U, unità.

Tabella 2. Principali differenze tra plasma fresco congelato, complessi protrombinici concentrati e fattore VII attivato ricombinante. Adattata da Di Fusco et al^{1,3}.

	FFP	PCC	rFVIIa
Tempo necessario per la somministrazione	Dopo test di compatibilità e scongelamento	Immediata	Immediata
Volume di infusione	Ampio	Piccolo	Piccolo
Durata dell'infusione	Ore	<20 minuti	Pochi minuti
Rischio d'infezione	Più alto	Minimo	Assente
Rischio di TRALI	Più alto	Basso	Assente
Rischio di sovraccarico di fluidi	Presente	Assente	Assente
Rischio di eventi trombotici	Minimo	Basso	Più alto

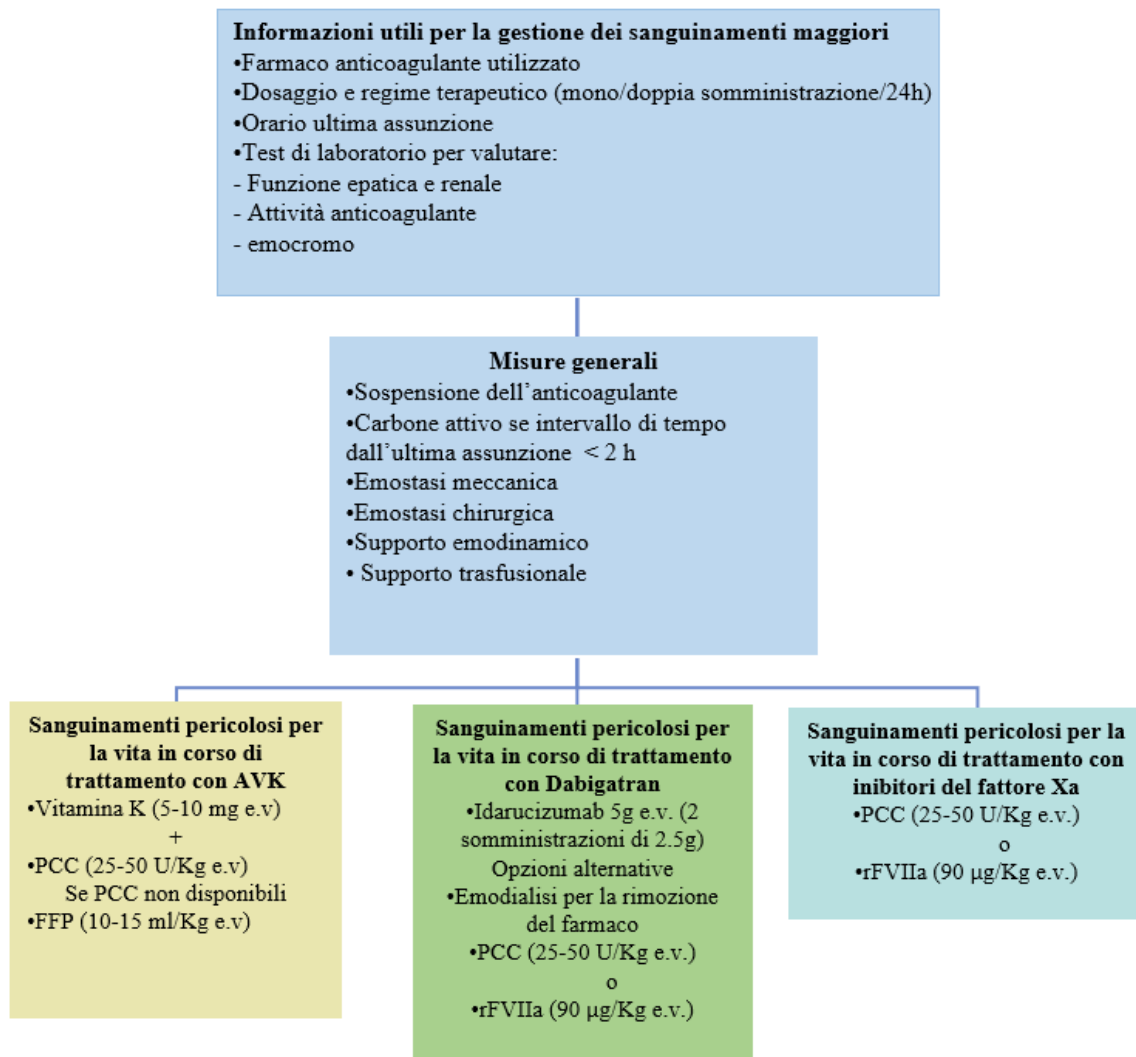
FFP indica plasma fresco congelato; PCC, complessi protrombinici concentrati;; rFVIIa, fattore VII attivo ricombinante; TRALI, danno polmonare acuto correlato alla trasfusione.

Tabella 3. Dose di complessi protrombinici concentrati a 4 fattori in base al peso corporeo del paziente e al valore di INR. Adattata da Di Fusco et al¹ e Sarode et al⁴.

INR basale	Dose di 4F-PCC (U) per kg di peso corporeo
2- 4	25
4-6	35
> 6	50

INR indica rapporto internazionale normalizzato; 4F-PCC, complessi protrombinici concentrati a 4 fattori; U, unità.

Figura 1. Flow-chart per la gestione dei sanguinamenti maggiori in corso di trattamento con antagonisti della vitamina K o anticoagulanti orali diretti. Adattata da Di Fusco et al¹.



AVK indica antagonista della vitamina K; e.v., endovena; FFP, plasma fresco congelato; FXa, fattore X attivato; PCC, concentrato di complessi protrombinici; rFVIIa, fattore VII attivo ricombinante.

Bibliografia

1. Di Fusco SA, Lucà F, Benvenuto M, Iorio A, Fiscella D, D'Ascenzo F, Madeo A, Colivicchi F, Di Lenarda A, Gulizia MM. Major bleeding with old and novel oral anticoagulants: How to manage it. Focus on reversal agents Int J Cardiol. 2018 Oct 1;268:75-79
2. Fakheri RJ. Formula for fresh frozen plasma dosing for warfarin reversal. Mayo Clinic Proc 2013;88 (6): 640.
3. Di Fusco SA, Aspromonte N, Aquilani S, Mele L, Colivicchi F. Emergency reversal of vitamin-K antagonists related over-anticoagulation: case report and brief overview on the role of prothrombin complex concentrate. Monaldi Arch Chest Dis. 2013 Dec;80(4):184-8
4. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. Circulation. 2013 Sep 10;128(11):1234-43.