

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Linea Guida europea sull'uso del concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori per i pazienti chirurgici cardiaci e non cardiaci

Riassunto

Il moderno concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori è stato originariamente progettato per una rapida sostituzione mirata dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X. Le strategie di dosaggio per l'indicazione approvata del sanguinamento correlato all'antagonista della vitamina K variano notevolmente. Includono protocolli INR e relativi al peso corporeo, nonché regimi a dose fissa. In particolare nei pazienti con trauma e cardiocirurgia con sanguinamento massivo, il concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori viene utilizzato sempre più per la rianimazione emostatica. I membri del sottocomitato trasfusione ed emostasi dell'Associazione europea di anestesiologia cardiotoracica hanno eseguito una revisione sistematica della letteratura sul concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori. Le evidenze disponibili sono state riassunte per il dosaggio, l'efficacia, la sicurezza dei farmaci e le strategie di monitoraggio in diversi scenari. Mentre ci sono evidenze dell'efficacia del concentrato di protrombina a quattro fattori per una varietà di scenari di sanguinamento, mancano chiaramente dati convincenti sulla sicurezza. *Nel paziente con coagulopatia con sanguinamento massivo, si raccomanda la somministrazione di un bolo iniziale di 25 UI/kg.* Ciò vale per: l'antagonismo acuto della terapia con antagonisti della vitamina K; rianimazione emostatica, in particolare nei traumi; e antagonismo degli anticoagulanti orali diretti quando non è disponibile un antidoto specifico. Nei pazienti ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, ad es. cardiocirurgia, deve essere presa in considerazione la somministrazione di un bolo iniziale a metà dose (12,5 UI/kg). Un secondo bolo può essere indicato se la coagulopatia e il sanguinamento microvascolare persistono e altri motivi di sanguinamento sono in gran parte esclusi. I test point-of-care attivati da fattori tissutali, dipendenti dal fattore VII e insensibili all'eparina possono essere utilizzati per il monitoraggio perioperatorio e per guidare la terapia del complesso protrombinico concentrato.

Raccomandazioni

1. Nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K sottoposti a chirurgia cardiaca o non cardiaca, deve essere determinato l'INR preoperatorio.
2. Per i pazienti che richiedono un intervento chirurgico cardiaco o non cardiaco urgente e per i quali la coagulazione è influenzata dalla terapia con antagonisti della vitamina K, deve essere presa in considerazione l'antagonismo con il complesso protrombinico concentrato a quattro fattori. Nel paziente con grave sanguinamento, si raccomanda un bolo iniziale di 25 UI/kg. Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, deve essere preso in considerazione un approccio graduale con un bolo iniziale a metà dose di 12,5 UI/kg. L'indicazione di dosi aggiuntive dovrebbe dipendere dalla valutazione clinica e di laboratorio dell'efficacia emostatica.
3. Nei pazienti senza una vera terapia con antagonisti della vitamina K, ma con coagulopatia e sanguinamento grave, può essere presa in considerazione la rianimazione emostatica con concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori. Un bolo iniziale di 25 UI/kg, in combinazione con plasma fresco congelato, sembra essere efficace. Ciò vale in particolare per i pazienti traumatizzati. Nei pazienti con un aumentato rischio di

Da: Anaesthesia 2021, 76, 381–392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

tromboembolismo, come in cardiocirurgia, un approccio graduale con un bolo iniziale a metà dose di 12,5 UI/kg seguito da una seconda dose, se il sanguinamento microvascolare persiste, è una strategia razionale aggiustata per il rischio.

4. Nei pazienti che assumono anticoagulanti orali diretti sottoposti a chirurgia d'urgenza, il concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori con una dose di 2000 UI (circa 25 UI/kg) è una terapia di salvataggio, quando non è disponibile un antidoto specifico.
5. I dosaggi viscoelastici attivati da fattori tissutali, dipendenti dal fattore VII e insensibili all'eparina possono essere utilizzati per guidare la terapia e il monitoraggio point-of-care dell'effetto del complesso protrombinico concentrato a quattro fattori in ambito perioperatorio.

C'è un crescente uso dei moderni concentrati del complesso protrombinico a quattro fattori in una varietà di scenari clinici. Tuttavia, l'evidenza da studi prospettici randomizzati controllati è limitata. La maggior parte degli studi si concentra sull'efficacia dei farmaci; tuttavia, le strategie di dosaggio variano in modo significativo. La sicurezza dei farmaci è una delle principali preoccupazioni quando si utilizzano questi agenti emostatici altamente potenti. Inoltre, in particolare in ambito perioperatorio, è necessario definire un monitoraggio affidabile del punto di cura.

Questa dichiarazione di consenso riassume i dati sull'uso del moderno concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori in diversi scenari clinici. Ciò include il sanguinamento dovuto a:

- terapia con antagonisti della vitamina K;
- coagulopatia; trauma;
- chirurgia maggiore, come la cardiocirurgia.

La Società Europea di Anestesiologia ha pubblicato nel 2013 una linea guida sulla gestione del sanguinamento perioperatorio grave, che è stata aggiornata nel 2016. La Società Europea di Chirurgia Cardiotoracica e l'Associazione Europea di Anestesiologia Cardiotoracica hanno pubblicato una linea guida sulla gestione del sangue dei pazienti in cardiocirurgia nel 2018.

Queste linee guida e raccomandazioni non affrontano specificamente le indicazioni speciali e il dosaggio dei concentrati di protrombina a quattro fattori nei pazienti chirurgici cardiaci e non cardiaci. Anche l'aspetto importante del monitoraggio point-of-care in ambito perioperatorio non è sufficientemente affrontato.

Introduzione

I concentrati di complesso protrombinico liofilizzato sono stati tra i primi concentrati di fattori della coagulazione disponibili in commercio introdotti all'inizio degli anni '70. Le indicazioni erano: emofilia; carenza di fattore X; sanguinamento dovuto agli antagonisti della vitamina K; grave insufficienza epatica cronica; malattia emorragica nei neonati; e sanguinamento nel contesto della cardiocirurgia. A causa dell'indicazione iniziale di sostituzione del fattore IX della coagulazione nei pazienti affetti da emofilia B, la concentrazione di fattore IX nel flaconcino è indicata in IU/ml come attività nei diversi tipi di concentrati del

Da: Anaesthesia2021,76,381–392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

complesso protrombinico. Il contenuto degli altri fattori di coagulazione può variare notevolmente tra le diverse preparazioni.

I primi rapporti sugli eventi tromboembolici in seguito alla somministrazione di concentrato di complesso protrombinico sono stati attribuiti a residui di fattori della coagulazione attivati. Per ridurre il rischio correlato, una Task Force della Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi ha raccomandato l'aggiunta di eparina ai preparati concentrati di complesso protrombinico nel 1975. Di conseguenza, la maggior parte dei preparati attuali contiene eparina e antitrombina. Questo dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con intolleranza all'eparina, in particolare nella trombocitopenia indotta da eparina. All'inizio degli anni '80, lo sviluppo dei concentrati del fattore della coagulazione è progredito in seguito dell'aumento delle infezioni virali correlate al donatore con emoderivati allogenici, che spesso colpiscono i pazienti con emofilia. Vari metodi di inattivazione del virus sono stati implementati nel processo di produzione del concentrato del complesso protrombinico e nei concentrati a fattore singolo altamente purificati e preparazioni ricombinanti dei fattori VIII, IX e VIIa sono diventati disponibili in commercio in sostituzione dei concentrati del complesso protrombinico per il trattamento dell'emofilia.

L'ulteriore sviluppo dei moderni concentrati del complesso protrombinico a quattro fattori - che contengono fattori II, VII, IX, X (VII non è contenuto nel concentrato del complesso protrombinico a tre fattori) - si è concentrato sull'antagonismo urgente dell'antagonista della vitamina K nel paziente sanguinante. A metà degli anni '80, le proteine antitrombotiche vitamina K-dipendenti C e S sono state aggiunte per bilanciare l'effetto emostatico e antitrombotico.

È interessante notare che, nonostante quattro decenni di uso estensivo del concentrato di complesso protrombinico in Europa e la disponibilità di considerevoli informazioni di farmacovigilanza, non sono emersi dati di efficacia e sicurezza da ampi studi randomizzati controllati. Nel 2011, uno studio randomizzato controllato ha confrontato due dosaggi del concentrato di complesso protrombinico.

Una prima metanalisi includeva esclusivamente studi osservazionali non randomizzati sulle complicanze tromboemboliche associate al concentrato di protrombina per l'inversione dell'antagonista della vitamina K in assenza di studi randomizzati e controllati. La situazione è cambiata con l'approvazione del concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori negli Stati Uniti. Sono stati condotti due studi randomizzati controllati per valutare l'efficacia e la sicurezza dei concentrati del complesso protrombinico rispetto a FFP per l'inversione urgente dell'antagonista della vitamina K negli adulti con emorragia acuta grave. Oltre alla possibilità di trasfusione incompatibile di gruppi sanguigni e sovraccarico circolatorio acuto correlato alla trasfusione, devono essere presi in considerazione altri effetti collaterali della FFP, anche quando l'incidenza è molto bassa. L'incidenza media riportata di reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche sono 12, 1,8 per il danno polmonare correlato alla trasfusione e 0,8 per l'anafilassi per 100.000 unità trasfuse. Contemporaneamente, il concentrato di complesso protrombinico è stato promosso come componente della strategia di prima linea per sostituire i fattori della coagulazione nella chirurgia cardiaca e nei traumi gravi. Gli argomenti erano ovvi: rapida ricostituzione del concentrato del complesso protrombinico e effetto immediato dovuto alla

Da: Anaesthesia2021,76,381-392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

trasfusione di piccoli volumi. Tuttavia, in cardiocirurgia, l'uso del concentrato del complesso protrombinico è stato abbandonato in seguito a segnalazioni di eventi tromboembolici catastrofici

Inversione dell'antagonista della vitamina K

Tradizionalmente, la dose ottimale e i regimi posologici del moderno concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori sono basati sulle raccomandazioni dei produttori utilizzando l'INR e il peso corporeo, mirando alla normalizzazione dell'INR. Anche prima dell'approvazione della Food and Drugs Administration degli Stati Uniti, non erano stati condotti studi di determinazione della dose e le raccomandazioni sul dosaggio nelle linee guida nazionali variano ampiamente. Gli autori di recenti revisioni sistematiche non hanno potuto eseguire una metanalisi a causa dell'eterogeneità dei dati.

Sono disponibili i dati di uno studio prospettico randomizzato controllato aperto (n = 93), che valuta l'efficacia di una dose fissa di 500 UI di un concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori. Gli autori hanno confrontato un regime a dose fissa ultra-bassa con una strategia a dosaggio variabile basata sul peso corporeo del paziente, sull'INR basale e sull'INR target nei pazienti che richiedono l'inversione dell'antagonista della vitamina K a causa di emorragie maggiori o per una procedura invasiva urgente. In ciascun paziente è stato deciso un INR target $\leq 2,1$ o $\leq 1,5$ in base alla gravità del sanguinamento o al tipo di procedura chirurgica. Una percentuale significativamente più bassa di pazienti nel gruppo a dose fissa ha raggiunto l'INR target rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un dosaggio variabile (43% vs. 89%, $p < 0,001$). Una percentuale ancora più bassa di pazienti ha raggiunto l'INR target nel sottogruppo con un INR basale $\geq 4,5$ (23% contro 81%). Di conseguenza, il 43% dei pazienti nel gruppo a dose fissa ha richiesto una seconda dose di concentrato di complesso protrombinico rispetto al solo 6% dei pazienti nel gruppo a dosaggio variabile.

Un altro studio multicentrico randomizzato controllato di fase III ha valutato l'effetto di due dosaggi (25 UI/kg e 40 UI/kg) di un concentrato di complesso a quattro fattori di protrombina in 59 pazienti con emorragia intracranica correlata all'antagonista della vitamina K. Entrambi i dosaggi hanno ridotto l'INR a meno di 1,5, mentre un INR inferiore a 1,2 è stato raggiunto nel 44% dei pazienti nel gruppo 25 UI/kg e nel 70% dei pazienti nel gruppo 40 UI/kg. Non sono state riscontrate differenze nell'efficacia clinica e nei risultati di sicurezza.

Un ampio studio prospettico multicentrico (n = 686) ha valutato l'uso di un concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori in 33 ospedali. Secondo le linee guida dell'Autorità sanitaria nazionale francese per il sanguinamento correlato agli antagonisti della vitamina K, in base alla disponibilità della misurazione dell'INR, il concentrato di complesso protrombinico è stato somministrato con una dose di 25 UI/kg o individualizzato in base all'INR e al peso corporeo. Una dose media di concentrato di complesso protrombinico di 25 UI/kg ha raggiunto un INR $\leq 1,5$ nel 78% dei pazienti, indipendentemente dall'INR iniziale. Risultati simili sono stati ottenuti in una revisione retrospettiva della somministrazione di concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori (n = 114) in un trauma di livello 1, struttura di cure terziarie e in uno studio osservazionale (n = 106) in pazienti trattati con fenprocumone trattati per l'inversione

Da: Anaesthesia2021,76,381-392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

dell'antagonista della vitamina K. Le analisi suggeriscono che il peso corporeo totale e l'INR iniziale non hanno una relazione lineare significativa con la dose di concentrato di complesso protrombinico e l'INR dopo l'inversione. Il tasso di successo variabile con l'inversione del concentrato del complesso protrombinico riflette probabilmente la variazione del livello INR iniziale, dei regimi di dosaggio e dell'INR target. Non sorprende che il regime di dosaggio più basso abbia dato il tasso di successo più basso in uno studio di Demeyere et al., dove i pazienti hanno ricevuto 8-18 UI/kg e solo il 44% aveva raggiunto il target INR < 1,5 dopo 15 min. Tuttavia, l'INR mediano (IQR) era 1,6 (1,2-2,2), che sembra accettabile nel contesto della cardiocirurgia.

Solo uno studio randomizzato controllato (n = 40) ha valutato il concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori rispetto al FFP per l'inversione dell'antagonista della vitamina K in ambito cardiocirurgico. Il concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori ha invertito l'antagonista della vitamina K in modo più rapido ed efficace rispetto all'abbassamento dell'INR. I pazienti ricoverati per trapianto cardiaco quando collegati a un dispositivo di assistenza ventricolare durevole hanno un rischio elevato di sanguinamento associato alla terapia continua con antagonisti della vitamina K e ad altri fattori (ad es. bypass cardiopolmonare prolungato o ipotermia). Inoltre, quei pazienti hanno un rischio maggiore di trasfusione massiva con sovraccarico di volume che potrebbe causare insufficienza ventricolare destra. Pertanto, sono diventati di particolare interesse i preparati concentrati per la sostituzione mirata dei fattori della coagulazione e per la "rianimazione emostatica". Dopo la più recente introduzione del complesso protrombinico concentrato a quattro fattori, molte pubblicazioni hanno valutato il suo utilizzo emergente in questa circostanza. Tuttavia, sono disponibili solo studi non prospettici e non randomizzati, ad esempio il confronto con i controlli storici o la pre e post introduzione del concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori nella pratica clinica. Vista la limitazione intrinseca del numero di pazienti per questa indicazione speciale, non sono stati utilizzati strumenti statistici per l'aggiustamento del rischio. Inoltre, una mancanza di omogeneità tra gli studi riguardanti i tempi e il dosaggio del complesso protrombinico concentrato preclude qualsiasi metanalisi. Tuttavia, i dati con il moderno concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori dimostrano abbastanza universalmente una ridotta necessità di trasfusione di globuli rossi rispetto al FFP. Una tendenza simile verso un maggiore uso di un concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori può essere osservata in pazienti sottoposti a impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra durevole o interventi chirurgici urgenti importanti dopo l'impianto. Tuttavia, i dati sulla sicurezza sono contrastanti, poiché le serie senza complicazioni tromboemboliche sono in contrasto con un'elevata frequenza di complicanze.

Al di fuori della cardiocirurgia, due studi randomizzati controllati di non inferiorità in aperto di fase III hanno valutato l'efficacia del concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori per l'inversione dell'antagonista della vitamina K rispetto alla FFP. Il regime posologico era basato sull'INR iniziale, sul peso corporeo e su un INR mirato $\leq 1,3$. Nel primo studio (n = 202), l'efficacia emostatica è stata raggiunta nel 72% dei pazienti nel gruppo concentrato di complesso protrombinico rispetto al 65% nel gruppo FFP, mostrando la non inferiorità del concentrato di complesso protrombinico (differenza 7%, IC

Da: Anaesthesia2021,76,381-392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

95% 5,8 19,9%). La rapida riduzione dell'INR $\leq 1,3$ a 30 minuti dalla fine dell'infusione è stata raggiunta nel 62% dei pazienti nel gruppo concentrato di protrombina e nel 9% nel gruppo FFP, mostrando la superiorità del concentrato di protrombina (differenza 53%, IC 95% 39,4 65,9%). Nel secondo studio (n = 168), l'emostasi efficace è stata raggiunta nel 90% dei pazienti nel gruppo concentrato di complesso protrombinico e nel 75% nel gruppo FFP (differenza 14%, IC 95% 2,8-25,8%) [15]. La rapida riduzione dell'INR $\leq 1,3$ a 30 minuti dalla fine dell'infusione è stata raggiunta nel 55% nel concentrato di complesso protrombinico e nel 10% nel gruppo FFP (differenza 45%, IC 95% 31,9–56,4%). Entrambi gli endpoint hanno dimostrato la non inferiorità e la superiorità del concentrato del complesso protrombinico rispetto alla FFP. In uno studio multicentrico, randomizzato, controllato (n = 50), una dose fissa di 30 UI/kg di concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori è stata confrontata con FFP in pazienti con emorragia intracranica durante la terapia con antagonisti della vitamina K.

Nel gruppo concentrato di complesso protrombinico, il 67% e nel gruppo FFP, il 9% dei pazienti ha raggiunto l'endpoint primario di un INR $\leq 1,2$ entro 3 h .

Due dipartimenti di pronto soccorso terziario hanno riportato i dati di uno studio di coorte retrospettivo "prima e dopo" (n = 314) di pazienti che hanno ricevuto un concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori rispetto a FFP per l'inversione dell'antagonista della vitamina K. La somministrazione del concentrato di protrombina è stata associata a una riduzione del tempo mediano (IQR) per raggiungere l'INR mirato da 12 a 6 h, e una velocità di trasfusione media (DS) ridotta di globuli rossi da 3 a 1 unità,. In uno studio osservazionale multicentrico (n = 135) con emorragia intracranica associata ad antagonisti della vitamina K, i pazienti hanno ricevuto un concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori con una dose mediana di 22,5 UI/kg o quattro unità di FFP. Nell'analisi aggiustata per il rischio, non vi era alcuna differenza significativa nell'endpoint primario della mortalità a 30 giorni.

Rianimazione emostatica in pazienti con sanguinamento massivo

L'efficacia del concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori nei pazienti cardiocirurgici che non stanno assumendo una terapia con antagonisti della vitamina K non è stata ancora valutata in studi randomizzati controllati. In una revisione sistematica e metanalisi, sono stati identificati quattro studi retrospettivi. Come sottolineato dagli autori, il rischio significativo di errore all'interno di questi studi ha impedito di trarre conclusioni definitive,. Tutti e quattro gli studi possono essere inclusi solo per 2 su 10 risultati aggregati. In totale, 861 pazienti hanno ricevuto concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori (in dosi diverse, tra 15 e 25 UI/kg, da solo o in combinazione con FFP) o terapia standard con FFP. La maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a bypass coronarico e/o chirurgia valvolare. Un singolo studio ha incluso solo pazienti sottoposti a endoarteriectomia dell'arteria polmonare. In due degli studi, la trasfusione è stata eseguita secondo un algoritmo, basato sulla misurazione dei parametri INR o tromboelastometria. Nei restanti due studi, la trasfusione si è basata su una decisione clinica presa dal team clinico. I pazienti trattati con plasma fresco congelato avevano un rischio aumentato di ricevere globuli rossi. Tuttavia, non vi era alcuna differenza nei tassi di riesplorazione chirurgica per il sanguinamento. La mortalità ospedaliera era comparabile tra i gruppi.

Da: Anaesthesia 2021, 76, 381–392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

In un'altra analisi di coorte di 7.118 pazienti consecutivi operati in 15 centri, 416 pazienti avevano ricevuto FFP e 119 avevano ricevuto concentrato di complesso protrombinico con o senza FFP. Gli algoritmi di trattamento variavano ampiamente tra le istituzioni. Le analisi di regressione con effetti misti adattate per diverse covariate e centri partecipanti hanno mostrato che l'uso del concentrato di complesso protrombinico era associato a un rischio significativamente inferiore di trasfusione di globuli rossi (67% contro 87%) e piastrine (12% contro 45%). Tuttavia, la coorte di concentrato del complesso protrombinico aveva ricevuto crioprecipitato (3% contro 1%) e concentrato di fibrinogeno (40% contro 22%) più frequentemente. Un singolo studio ha confrontato l'uso di 45 mg/kg di fattore VII attivato ricombinante (n = 73) con una strategia di concentrato del complesso di protrombina a quattro fattori (n = 56) utilizzando 25 UI/kg come terapia di salvataggio emostatica in pazienti gravemente sanguinanti. Non c'era differenza nell'esito primario del drenaggio del tubo toracico di 24 ore.

Non siamo stati in grado di identificare alcuno studio randomizzato prospettico che valutasse l'uso del concentrato di protrombina a quattro fattori in pazienti non sottoposti a chirurgia cardiaca al di fuori dell'inversione dell'antagonista della vitamina K. La maggior parte dei dati disponibili deriva da pazienti traumatizzati. In uno studio osservazionale su 120 pazienti traumatizzati che non stavano assumendo anticoagulanti, due gruppi (concentrato di complesso protrombinico con solo FFP e FFP) sono stati abbinati per propensione alle caratteristiche di base, ai parametri fisiologici e di lesione e all'INR iniziale. La normalizzazione del rapporto internazionale normalizzato a < 1,5 è stata più rapida (373 min vs. 955 min, p < 0,001) e sono stati richiesti meno emoderivati allogenici quando sono state somministrate 25 IU/kg concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori. Dal database dell'American College of Surgeons-Trauma Quality Improvement Program, gli stessi autori hanno recuperato i dati di oltre 500.000 pazienti da 110 centri traumatologici abbinando 234 pazienti che hanno ricevuto concentrato di complesso protrombinico e FFP con 234 pazienti che hanno ricevuto solo FFP. I pazienti con concentrato di protrombina hanno richiesto meno trasfusioni di globuli rossi e FFP e la mortalità era inferiore (17% vs. 28%, p < 0,001).

I pazienti sottoposti a trapianto di fegato ortotopico richiedono spesso trasfusioni di emoderivati e/o concentrato di fattori per correggere una coagulopatia preesistente e in via di sviluppo. Un'analisi retrospettiva di pazienti sottoposti a trapianto di fegato, da un singolo centro, ha confrontato 39 pazienti trattati con concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori con 78 pazienti abbinati per propensione che non avevano ricevuto concentrato di complesso protrombinico. Non vi è stata alcuna differenza nell'uso di altri emoderivati, a parte il concentrato di fibrinogeno, che è stato somministrato a un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo del complesso protrombinico concentrato (84% vs. 3%).

Sicurezza

In ambito cardiocirurgico, solo uno studio randomizzato controllato ha studiato l'uso del concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori per l'inversione dell'antagonista della vitamina K. Tuttavia, il numero di pazienti inclusi era basso (n = 40), la valutazione

Da: Anaesthesia 2021, 76, 381-392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

dei dati di sicurezza non è stata definita in modo prospettico e il follow-up non è stato adeguatamente caratterizzato. Ciò ha compromesso significativamente la conclusione raggiunta che il concentrato del complesso protrombinico e la FFP hanno avuto risultati comparabili per quanto riguarda la sicurezza. I dati degli studi retrospettivi sono limitati ai pazienti sottoposti a trapianto cardiaco durante la terapia con antagonisti della vitamina K. Tuttavia, gli endpoint di sicurezza erano tra gli esiti secondari e, vista la portata limitata, non sono state utilizzate correzioni statistiche per l'adeguamento al rischio. Quattro studi osservazionali più ampi hanno riportato dati di sicurezza per l'uso del concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori per il trattamento del sanguinamento/coagulopatia. In tutti gli studi, l'incidenza di danno renale acuto e/o la necessità di una terapia sostitutiva renale rappresentavano un grave problema di sicurezza. Nella suddetta metanalisi combinata di tre di questi studi, c'era una tendenza verso un minor rischio di danno renale acuto e un'incidenza della terapia sostitutiva renale era significativamente inferiore nei pazienti trattati con FFP. Sulla base di questi dati limitati, potrebbe esserci un segnale verso un rischio più elevato di danno renale acuto con concentrato di complesso protrombinico rispetto a FFP.

Nella chirurgia non cardiaca, è stata eseguita un'analisi di sicurezza integrata per i due studi randomizzati controllati più ampi ($n = 216$ e $n = 168$), che miravano all'approvazione della FDA di un concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori. La proporzione di eventi avversi ed eventi avversi gravi (rispettivamente 60% contro 63% e 28% contro 25%) era simile. Allo stesso modo, l'incidenza di eventi tromboembolici era simile (7%) in un'ulteriore analisi esplorativa. Uno studio retrospettivo più ampio ($n = 336$) condotto da un centro di emergenza ha confrontato i pazienti dopo la somministrazione di solo concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori con solo FFP per l'inversione dell'antagonista della vitamina K. Il dosaggio del concentrato di protrombina è stato determinato seguendo le raccomandazioni della Food and Drugs Administration statunitense in base al peso corporeo del paziente e all'INR, la dose media di FFP era di 10 ml/kg. La somministrazione del concentrato di complesso protrombinico è stata associata a un aumento significativo degli eventi tromboembolici (18% vs. 3%, $p < 0,001$). In un ampio studio di database sui traumi a livello nazionale ($n = 468$), i pazienti trattati con concentrato di complesso protrombinico hanno avuto una minore incidenza di danno renale acuto (2% vs. 7%, $p = 0,010$) e sindrome da distress respiratorio acuto (1% vs. 5%, $p = 0,040$). Le incidenze di trombosi venosa profonda (3% contro 5%, $p = 0,100$) ed embolia polmonare (1% contro 2%, $p = 0,330$) erano comparabili.

Monitoraggio

Nelle linee guida attuali, la terapia con antagonisti della vitamina K è monitorata dal fattore tissutale attivato e dal tempo di protrombina dipendente dal fattore VII della coagulazione ed espressa come INR. *L'INR è il test di coagulazione più consolidato quando si monitora l'effetto del concentrato protrombinico sull'inversione dell'antagonista della vitamina K, mentre il tempo di protrombina è un test globale influenzato dall'eparina, dai prodotti di scissione del fibrinogeno e altri.* Rimane discutibile se l'INR possa essere utilizzato come monitor per il concentrato del complesso protrombinico quando somministrato

Da: *Anaesthesia*2021,76,381–392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

perioperatoriamente in cardiocirurgia o trauma maggiore come "rianimazione emostatica" globale, al di fuori dell'indicazione di un'inversione mirata dell'antagonista della vitamina K. I moderni test point-of-care viscoelastici svolgono un ruolo fondamentale nel guidare la terapia trasfusionale perioperatoria. In questi test, il "tempo di coagulazione" della tromboelastometria rotazionale (CT in ROTEMTM, Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA) e il "tempo di reazione" della tromboelastografia (r nel TEG" (Haemonetics Corp, Boston, MA, USA)) riflettono, almeno in parte, la generazione di trombina e lo stato del sistema di coagulazione plasmatico. In uno studio osservazionale prospettico su 191 pazienti che assumevano terapia con antagonisti della vitamina K e controlli sani, è stata eseguita la correlazione di INR, dosaggio di formazione della trombina, tempo di coagulazione e tempo di reazione. C'era una forte correlazione tra INR e formazione di trombina. Questa ridotta formazione di trombina si rifletteva esattamente nel tempo di coagulazione EXTEM attivato dal fattore tissutale ($r = 0,87$), ma non nel test dal percorso intrinseco attivato o TEG. A questo proposito, sono stati confermati i dati di un precedente ampio studio. Questi dati possono portare a ipotizzare che il tempo di coagulazione EXTEM sia più sensibile alla perdita dei fattori della coagulazione II, IX, X e soprattutto VII, rispetto ai test TEG.

Ciò potrebbe significare che il tempo di coagulazione EXTEM può anche servire come strumento di monitoraggio per la sostituzione di questi fattori tramite trasfusione di concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori.

Non è presente nessuno studio randomizzato controllato di confronto tra ROTEM o TEG come strumenti di monitoraggio per la sostituzione mirata del concentrato del complesso protrombinico in pazienti sottoposti a terapia con antagonisti della vitamina K o rianimazione emostatica con concentrato del complesso protrombinico in cardiocirurgia o trauma. Uno studio osservazionale su pazienti traumatizzati ha affrontato l'effetto della trasfusione di concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori sul tempo di coagulazione dei saggi EXTEM e INTEM. Nel sottogruppo di 13 pazienti che hanno ricevuto solo concentrato di complesso protrombinico per la sostituzione dei fattori della coagulazione, l'intervento ha portato a una normalizzazione del tempo di coagulazione EXTEM da una mediana (IQR) di 101 secondi a 78 secondi. I valori normali per il tempo di coagulazione EXTEM sono 38–79 secondi. Come previsto, il tempo di coagulazione di INTEM non è stato influenzato in modo significativo dall'intervento. Questi dati, con le limitazioni intrinseche, possono supportare l'ipotesi che il tempo di coagulazione EXTEM attivato dal fattore tissutale e sensibile al fattore VII della coagulazione possa fornire un monitoraggio migliore dell'effetto del complesso protrombinico concentrato a quattro fattori rispetto ai test TEG. Inoltre, va notato che EXTEM è in gran parte insensibile all'eparina. In questo contesto, EXTEM non ha i limiti dell'INR convenzionale derivato dal tempo di protrombina, specialmente in cardiocirurgia o durante il monitoraggio dell'effetto del concentrato di complesso protrombinico contenente eparina.

Anticoagulanti orali diretti

Non è stato possibile identificare alcuno studio prospettico randomizzato o comparativo retrospettivo che si occupasse del valore del concentrato di complesso protrombinico nel

Da: Anaesthesia2021,76,381–392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

sanguinamento diretto correlato all'anticoagulante orale. In una recente metanalisi, è stata eseguita l'analisi combinata di due studi osservazionali prospettici con 150 pazienti con sanguinamento in presenza di inibitori del fattore Xa. In entrambi gli studi sono state somministrate 2000 UI di concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori. L'efficacia clinica in ambito medico è stata valutata rispetto ai criteri standardizzati per il trattamento efficace delle emorragie maggiori dovute all'assunzione di rivaroxaban o apixaban come definito dalla Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi. La proporzione cumulativa di pazienti con un controllo efficace dell'emorragia era 0,69 (IC 95% 0,61–0,76). Questi risultati devono essere interpretati con cautela in considerazione del disegno dello studio (serie di casi senza gruppo di controllo) e del possibile errore di selezione (pazienti consecutivi).

Discussione

Sono stati identificati tre studi randomizzati controllati che hanno valutato il moderno concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori adeguatamente progettati per fornire

evidenza che il moderno concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori è efficace nell'invertire rapidamente gli effetti antagonisti della vitamina K nei pazienti sanguinanti. Pochi studi osservazionali sono stati sufficientemente potenziati per eseguire un'analisi significativa e aggiustata per il rischio per l'uso del concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori per l'inversione dell'antagonista della vitamina K. Tuttavia, questi studi confermano i risultati di studi randomizzati controllati contemporanei.

Al di fuori dell'indicazione di un'urgente inversione dell'antagonista della vitamina K, i dati sono scarsi. La recente metanalisi in cardiocirurgia ha mostrato limiti significativi dei dati di efficacia disponibili. I dati più importanti per l'indicazione della "rianimazione emostatica" con il moderno concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori al di fuori dell'inversione dell'antagonista della vitamina K provengono da pazienti traumatizzati. Per questa indicazione, è stato somministrato un concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori in combinazione con FFP. Ciò è stato particolarmente osservabile nello studio del registro nazionale, che è stato sufficientemente potenziato per eseguire un adeguato aggiustamento del rischio mediante il confronto con il gruppo di controllo.

Nei pazienti che subiscono gravi traumi o sottoposti a cardiocirurgia, il sistema della coagulazione sembra essere influenzato in modo simile. Il trauma chirurgico provoca l'attivazione dei sistemi emostatico e fibrinolitico. Inoltre, sono presenti significative emodiluizione e ipotermia che contribuiscono ad un ulteriore aggravamento della coagulopatia. In entrambe le condizioni, le decisioni terapeutiche si basano sempre più sui risultati dei moderni point-of-care viscoelastici. Inoltre, i concentrati di fattori della coagulazione svolgono un ruolo emergente nel trattamento iniziale della coagulopatia grave. In questo contesto, i risultati sull'efficacia del concentrato del complesso protrombinico possono essere considerati trasferibili dal trauma alla cardiocirurgia. Tuttavia, si dovrebbe prestare particolare attenzione al tasso intrinsecamente aumentato di eventi tromboembolici per la cardiocirurgia nella popolazione con patologie multiple e anziana se vengono trattate le coagulopatie, soprattutto in considerazione dei dati di sicurezza inadeguati per il concentrato del complesso protrombinico. Inoltre, ci sono

Da: Anaesthesia2021,76,381–392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

segnalazioni di trombosi intracardiaca acuta massiva nel contesto della cardiocirurgia. Pertanto, in questi pazienti dovrebbe essere favorito un approccio più prudentiale.

I dati di sicurezza attualmente disponibili sul concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori provenienti da piccoli studi randomizzati controllati e studi osservazionali che valutano gruppi di trattamento eterogenei sono chiaramente insufficienti. Il rischio di tromboembolismo venoso dipende fortemente dal tipo di intervento chirurgico.

Inoltre, i pazienti con trombofilia (ad es. fibrillazione atriale) che richiedono anticoagulanti orali (ad es. warfarin), hanno un rischio aumentato fino al 13% per lo sviluppo di complicanze tromboemboliche postoperatorie. I dati di sicurezza attualmente disponibili sull'associazione del concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori e le complicanze tromboemboliche rimangono in gran parte inconcludenti. Tuttavia, guardando i dati di due studi randomizzati controllati più ampi, sembra che gli eventi tromboembolici nel gruppo FFP siano più presenti il giorno dell'intervento o subito dopo, mentre eventi simili nel gruppo del complesso protrombinico concentrato sono presenti tra 7 e 14 giorni dopo l'intervento chirurgico. Questa osservazione può essere spiegata dall'emivita marcatamente prolungata della protrombina rispetto ai componenti antitrombotici contenuti nel concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori.

L'INR preoperatorio può essere considerato il gold standard per valutare l'effetto della terapia con antagonisti della vitamina K e guidare la trasfusione di concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori come terapia sostitutiva mirata. Tuttavia, in ambito chirurgico, non è chiaro quali test siano utili per guidare una terapia con concentrati di fattori. Sebbene l'evidenza attuale sia debole, il tempo di coagulazione dei test viscoelastici insensibili all'eparina attivati dal fattore tissutale può essere preferibile, anche se è necessaria una migliore convalida in questa indicazione e devono essere definiti i valori trigger.

Le strategie di dosaggio per il concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori nell'indicazione stabilita di inversione dell'antagonista della vitamina K, fornite dalla raccomandazione del produttore e dalle linee guida internazionali e nazionali, differiscono ampiamente. Nella maggior parte degli studi randomizzati e controllati, è stato utilizzato un trattamento ad alte dosi mirato a un INR normale. Tuttavia, nel contesto chirurgico standard una strategia di dosaggio da basso a moderato potrebbe essere sufficiente per ottenere l'emostasi clinica, per la quale di solito non è richiesta una piena normalizzazione dell'INR. Nei pazienti con emorragia grave e/o segni di coagulopatia grave, un bolo iniziale di 25 UI/kg di un concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori sembra essere una terapia iniziale efficace per l'inversione degli antagonisti della vitamina K o per la "rianimazione emostatica" in chirurgia maggiore e traumatologia, anche se questo non è ancora supportato dalla metanalisi. Tuttavia, nei pazienti con fattori di rischio tromboembolico, come in cardiocirurgia, può essere preferito un approccio più provvisorio. Una strategia graduale con una mezza dose iniziale (12,5 UI/kg) in bolo – seguita dalla seconda dose quando il sanguinamento microvascolare persiste – è considerata una strategia razionale aggiustata per il rischio.

Sulla base dell'evidenza attuale, concludiamo che il moderno concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori è uno strumento efficace per la sostituzione rapida e mirata

Da: Anaesthesia2021,76,381–392

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

di grandi quantità di fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K in pazienti gravemente sanguinanti sottoposti a terapia con antagonisti della vitamina K. Questi agenti svolgono anche un ruolo crescente nella terapia off-label della "rianimazione emostatica" nei traumi emorragici maggiori o nei pazienti chirurgici con grave coagulopatia. Dovrebbero essere stabiliti algoritmi di trattamento differenziati basati sull'INR preoperatorio e moderni strumenti di monitoraggio point-of-care. Ancora più importante, è necessario generare dati convincenti sulla sicurezza da studi prospettici sufficientemente potenti e da ampi registri e dati di farmacovigilanza. Tuttavia, sono attualmente in programma due nuovi studi randomizzati controllati nel campo della cardiochirurgia; è disponibile anche il protocollo di una recente revisione Cochrane. Tuttavia, gli studi randomizzati richiedono molto tempo e spesso non hanno incluso gruppi di pazienti a rischio speciale. L'esecuzione di studi randomizzati controllati significativi in pazienti con un profilo di rischio speciale o indicazioni molto speciali, come il trapianto di cuore e l'impianto di dispositivi di assistenza meccanica, è spesso difficile a causa del numero relativamente basso. In queste aree; i grandi registri internazionali sono ben consolidati e potrebbero essere utilizzati per ottenere ulteriori approfondimenti a breve termine sull'efficacia e in particolare sulla sicurezza di questi agenti emostatici altamente potenti.