

La gestione del paziente con emorragia digestiva in trattamento con anticoagulanti e/o antiaggreganti

Raimondo De Cristofaro, MD,

Center for haemostic and thrombotic diseases

Catholic University School of Medicine

Roma - Italy

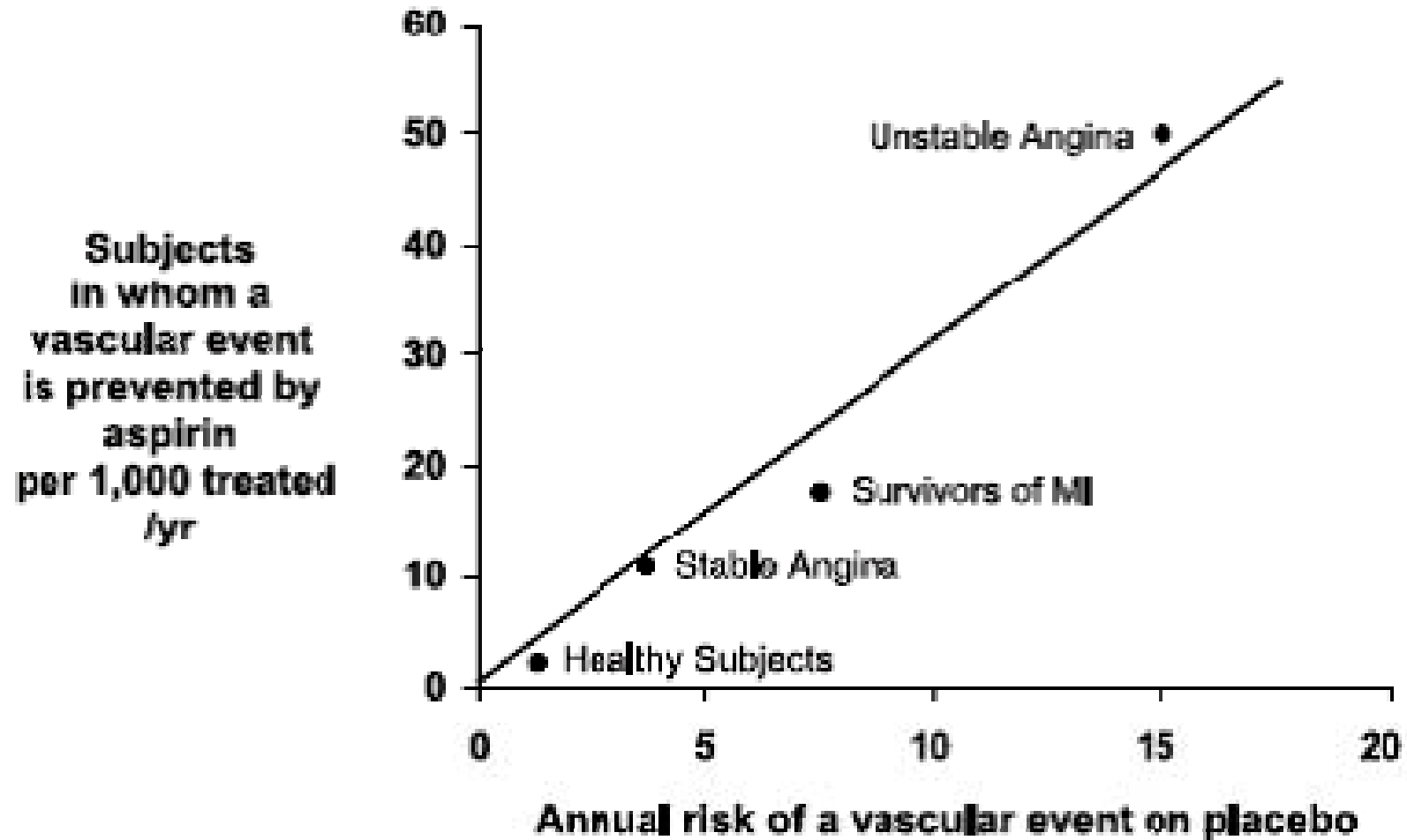
Department of Medical Sciences



La gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO) e/o antiaggregante con complicanza emorragica gastrointestinale presenta aspetti problematici e talvolta controversi.

Le decisioni riguardo come correggere la coagulopatia dipendono dalla severità del sanguinamento, dai valori di INR, dal tipo/associazione di antiaggregante utilizzato e dal rischio trombotico del paziente (profilassi primaria o secondaria)

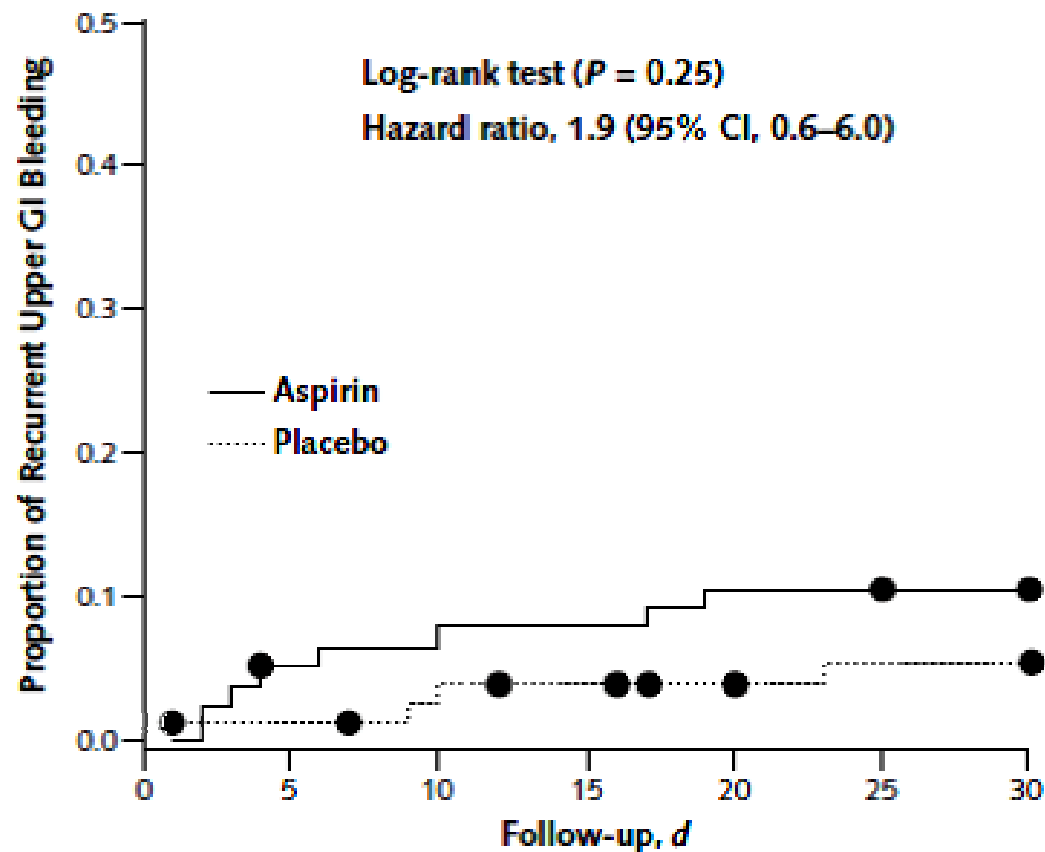
BENEFIT OF ANTIPLATELET PROPHYLAXIS



Continuation of Low-Dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Bleeding

A Randomized Trial

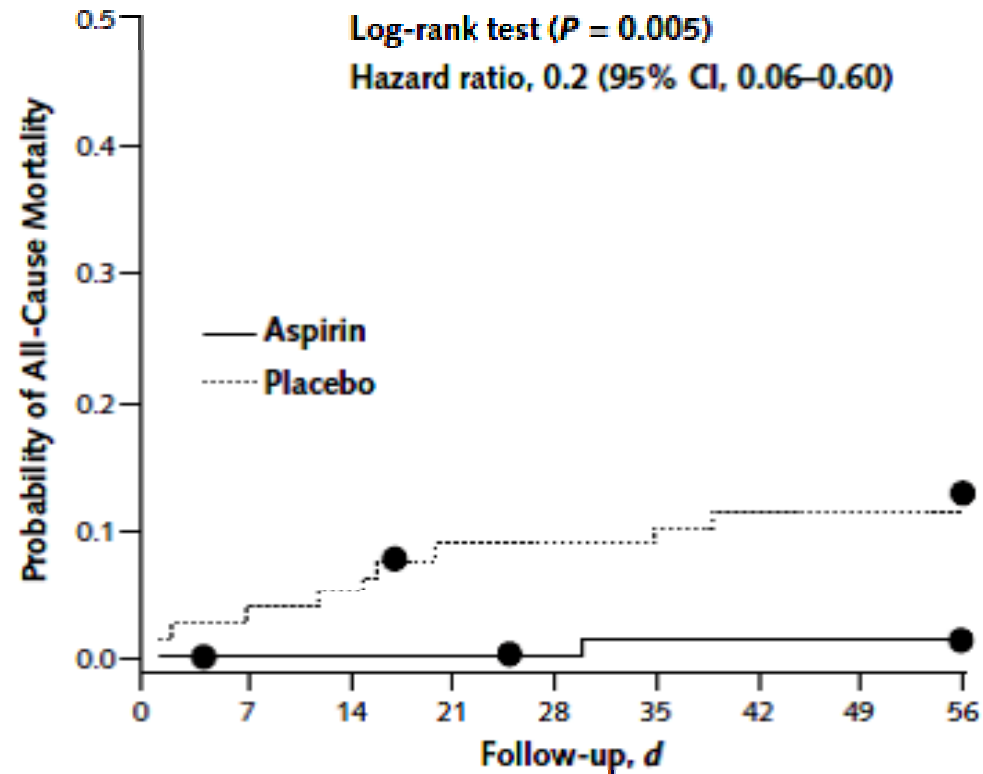
Joseph J.Y. Sung, MD, PhD; James Y.W. Lau, MD; Jessica Y.L. Ching, MPH; Justin C.Y. Wu, MD; Yuk T. Lee, MD; Philip W.Y. Chiu, MD; Vincent K.S. Leung, MD; Vincent W.S. Wong, MD; and Francis K.L. Chan, MD



Continuation of Low-Dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Bleeding

A Randomized Trial

Joseph J.Y. Sung, MD, PhD; James Y.W. Lau, MD; Jessica Y.L. Ching, MPH; Justin C.Y. Wu, MD; Yuk T. Lee, MD; Philip W.Y. Chiu, MD; Vincent K.S. Leung, MD; Vincent W.S. Wong, MD; and Francis K.L. Chan, MD



Patients under antiaggregating agents: low dose aspirin

❖ Patients who receive antithrombotic therapy for primary prophylaxis should discontinue low dose aspirin therapy unless the vascular risk profile worsens.

❖ International consensus recommendations concluded that patients with upper gastrointestinal bleeding who require secondary cardiovascular prophylaxis should resume low-dose aspirin therapy as soon as the cardiovascular risks outweigh the gastrointestinal risks (usually within 7 days)

Continuation of Low-Dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Bleeding

A Randomized Trial

Joseph J.Y. Sung, MD, PhD; James Y.W. Lau, MD; Jessica Y.L. Ching, MPH; Justin C.Y. Wu, MD; Yuk T. Lee, MD; Philip W.Y. Chiu, MD; Vincent K.S. Leung, MD; Vincent W.S. Wong, MD; and Francis K.L. Chan, MD

Context

What happens if patients who take aspirin to prevent cardiovascular disease continue to take it after an acute gastrointestinal bleeding event?

Contribution

This trial included 156 adults with cardiovascular disease, history of aspirin use, and acute peptic ulcer bleeding. Immediately after successful endoscopic treatment, they were randomly assigned to receive low-dose aspirin (80 mg/d) or placebo for 8 weeks. All patients also received pantoprazole. More aspirin recipients than placebo recipients (10% vs. 5%) had recurrent ulcer bleeding within 30 days, although fewer aspirin recipients died (1% vs. 13%).

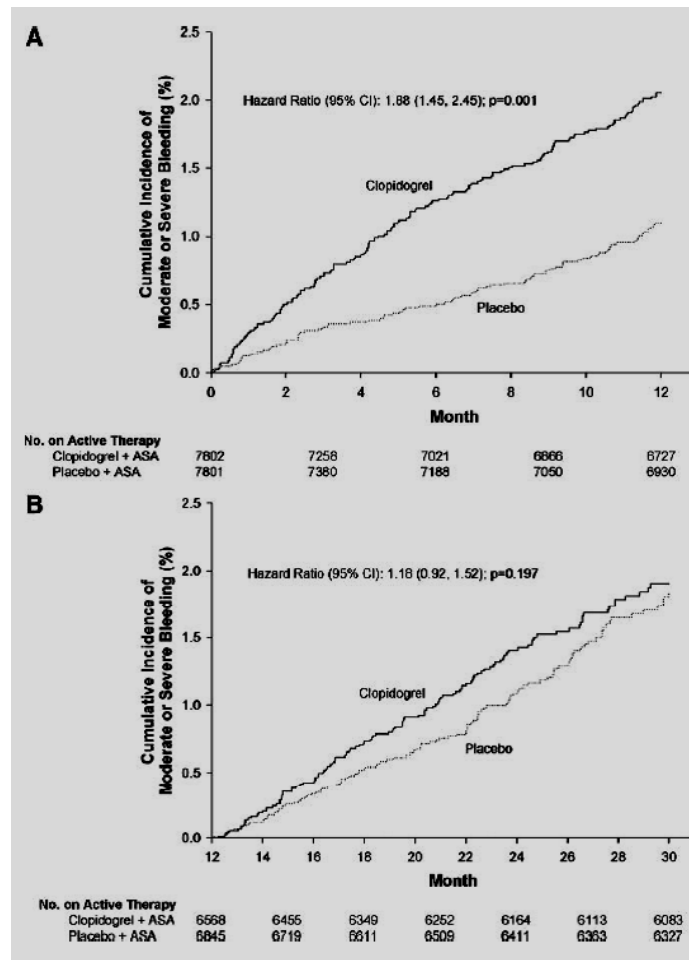
Caution

The study was small. Some deaths in the placebo group were from causes not normally prevented by aspirin.

Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease

Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial

Peter B. Berger, MD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Valentin Fuster, MD, PhD; P. Gabriel Steg, MD;
Keith A.A. Fox, MBChB; Mingyuan Shao, MS; Danielle M. Brennan, MS; Werner Hacke, MD;
Gilles Montalescot, MD, PhD; Steven R. Steinhubl, MD; Eric J. Topol, MD; for the CHARISMA Investigators



Circulation. 2010;121:2575-2583

Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease

Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial

Peter B. Berger, MD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Valentin Fuster, MD, PhD; P. Gabriel Steg, MD;
Keith A.A. Fox, MBChB; Mingyuan Shao, MS; Danielle M. Brennan, MS; Werner Hacke, MD;
Gilles Montalescot, MD, PhD; Steven R. Steinhubl, MD; Eric J. Topol, MD; for the CHARISMA Investigators

Table 1. Types of Bleeding

Bleeding Type	Bleeding		
	Moderate/Severe	Moderate	Severe
Conjunctival	0	0	0
Epistaxis	6	4	2
Gastrointestinal	265	172	102
Gingival	0	0	0
Hemoptysis	3	0	3
Hematuria	11	9	2
Intracranial	82	0	82
Intraocular	0	0	0
Other	60	38	22
Puncture site*	4	3	1
Retroperitoneal	4	2	2
Surgical†	67	45	23

Circulation. 2010;121:2575-2583

Patients under dual antiplatelet agents

When the patients with GI bleeding are under dual antiplatelet therapy you may consider **to stop thienopyridin or other new antiplatelet drugs** and apply the same recommendations indicated above for the use of aspirin alone and proceed for transfusional and/or endoscopic therapy, with administration of PPIs

Pazienti in TAO con sanguinamento GI

Nell'ultimo decennio il numero dei pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO) è in costante incremento, in relazione all'espandersi nella pratica clinica delle indicazioni alla TAO per la prevenzione ed il trattamento delle complicanze vascolari tromboemboliche. In Italia si stima che circa **l'1% della popolazione generale assuma anticoagulanti orali**, nella metà dei casi per trattamenti a lungo termine¹

¹ Sessa E, Trifirò G, Mazzaglia G et al.. Pharmacol Res 2004;50(6):601-3.

Pazienti in TAO con sanguinamento GI

Il sanguinamento digestivo rappresenta una delle più comuni e temute complicanze della TAO. In questa circostanza, la correzione della coagulopatia indotta dagli antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo) deve rappresentare una priorità clinica nella gestione del paziente **ed essere affrontata prima di una eventuale valutazione endoscopica**

Pazienti in TAO con sanguinamento GI

- ❖ Recenti studi hanno infatti dimostrato che valori di INR >1.5 siano un fattore di rischio indipendente correlato alla mortalità in pazienti con sanguinamento digestivo superiore e che interventi di “stabilizzazione clinica” del paziente, tra cui la correzione dell’INR, siano determinanti per ridurre la mortalità per sanguinamento.
- ❖ Tuttavia la **gravità del sanguinamento più che il valore assoluto dell’INR** determina la necessità di intervento nei pazienti in TAO con sanguinamento GI

tab. 1: raccomandazioni per la gestione della terapia anticoagulante in pazienti con complicanze emorragiche Linee guida NHS 2008 (5,7)

Sanguinamento grave, "life-threatening"

Definizione:

- Sanguinamento attivo (instabilità emodinamica) o shock (oppure sanguinamento in sede retroperitoneale, cerebrale, retinica, pericardica)
- **Stop warfarin**
- **Vitamina K 5mg i.v.**
- **Infusione PCC[^] (FFP* 15 ml/Kg se PCC non disponibile)**
- Rivalutazione parametri coagulazione dopo 20-30 minuti dalla fine della infusione

Sanguinamento maggiore ma senza compromissione emodinamica

Definizione:

- Sanguinamento condizionante anemia (calo Hb > 2g/dL) o trasfusioni
- Assenza di instabilità emodinamica
- **Stop warfarin**
- **Vitamina K 5mg i.v.**
- Rivalutazione parametri coagulazione dopo 4 ore (da anticipare se vi è deterioramento delle condizioni cliniche)
- **Considerare PCC[^] (FFP* 15 ml/Kg se PCC non disponibile)**

Sanguinamento minore

Definizione:

- Sanguinamento autolimitantesi, non condizionato anemia né instabilità emodinamica
- **Stop warfarin**
- **Considerare Vitamina K orale (2mg) o iv (1mg), specie se INR > 8**
- Rivalutazione parametri coagulazione dopo 24 ore (da anticipare se vi è deterioramento delle condizioni cliniche)
- Ripresa warfarin quando INR < 5 (dosaggio ridotto rispetto abituale)

PCC[^]= Concentrato di Complesso Protrombinico; FFP*= Plasma Fresco Congelato

Pazienti in TAO con sanguinamento GI

Possibili scenari clinici

Scenario 1

- Paziente di 77 anni, in TAO per protesi valvolare meccanica mitralica e fibrillazione atriale persistente.
- Valutazione in PS per stato di shock emorragico (PA 80/50, fc 120 bpm) ed ematemesi.
- Esami ematochimici: Hb 10.1 g/dL, INR 3.4, azotemia 96.
- Stabilizzazione cardiocircolatoria con infusione di liquidi e trasfusione di 2 unità di emazie concentrate.

È necessario correggere l'INR? In che modo?

Scenario 1: management

- 1) La correzione dei valori di INR in questi casi è assolutamente necessaria, deve essere rapida e prescinde dai valori assoluti di INR, ovvero deve essere attuata anche nei casi in cui i valori di INR siano considerati “in range terapeutico”.
- 2) La correzione rapida della coagulopatia non solo ha di per sé una potenziale valenza “terapeutica”, ma permette anche la programmazione dell’esame endoscopico in urgenza/emergenza, qualora ritenuto appropriato, anche in pazienti con valori di INR sopraterapeutici. In questi casi, infatti, è opportuno ottenere almeno una parziale correzione della coagulopatia prima di affrontare procedure endoscopiche potenzialmente operative

Scenario 1: management

3) Il rischio tromboembolico in una situazione di emergenza passa di necessità in secondo piano, ed è comunque da considerarsi relativamente basso per sospensioni solo temporanee del trattamento anticoagulante. In uno scenario come quello presentato nel caso (protesi in sede mitralica, FA persistente, età avanzata) il rischio tromboembolico è da considerarsi elevato, stimabile intorno al 10% per anno; ciononostante, la sospensione della TAO per un breve periodo (5-7 giorni) si associa ad un rischio tromboembolico comunque inferiore allo 0.5%¹

¹J.Am.Coll. Cardiol. (2006) 48:e1-148


Scenario 1: management

4) La necessità di una **correzione urgente della coagulopatia** rende necessaria la somministrazione diretta dei fattori della coagulazione inibiti dall'utilizzo di antagonisti della vitamina K, attraverso l'utilizzo di concentrati di complesso protrombinico (PCC) o plasma fresco congelato (FFP). In caso di necessità di ricoagulazione urgente, la somministrazione della sola vitamina K non è infatti sufficiente, dato che l'azione terapeutica si esplica, anche per somministrazione per via endovenosa, dopo almeno **4-6 ore**

Scenario 1: management

5) Il PCC è un derivato del plasma, contenente i fattori ad azione pro-coagulante II, IX e X, con concentrazione 25 volte superiore a quella plasmatica, nonché inibitori naturali e fisiologici della coagulazione come la proteina C e S e tracce di antitrombina ed eparina.

tab. 2: concentrato di Complesso Protrombinico: potenziali vantaggi rispetto al plasma fresco congelato

- correzione più rapida e completa dell'INR
- rapidità di preparazione (non compatibilità ABO, non scongelamento)
- rapidità infusione (basso volume)
 - Plasma 15ml/Kg
 - PCC ~ 2ml/Kg, in bolo lento in 15 minuti
- non sovraccarico di circolo
- inattivazione virale: sicurezza dal punto di vista infettivologico (HIV, HBV, HCV, parvovirus B19) malgrado la potenziale trasmissione di prioni
- no rischio di "trasfusion-related acute lung injury" (TRALI) 
- singola somministrazione generalmente sufficiente (se associato a contemporanea somministrazione di vitamina K)
- ottimo profilo di sicurezza, basso rischio trombotico (< 1%)

tab. 3: concentrato di Complesso Protrombinico: utilizzo pratico

- a. Sospendere la TAO in corso e valutare valore INR
- b. Somministrare vit.K1 (Konakion® 5- 10mg/100ml di sol. fisiologica ev in 30')
- c. Infondere **CONCENTRATO di COMPLESSO PROTROMBINICO**
ai seguenti dosaggi, in circa 15-20'
 - INR < 2 25 UI/Kg
 - 2 < INR < 4 35 UI/Kg
 - INR > 4 50 UI/Kg
- d. Ripetere INR dopo circa 20 min. dalla fine dell'infusione
- e. In caso target INR non raggiunto, eventuale ripetizione della somministrazione di CCP

Scenario 1: management

Decisione finale:

Somministrazione di PCC (35 UI/Kg [INR=3.4])

+

Vitamina K parenterale (5mg).

Scenario 2

- Paziente di 82 anni, in TAO per fibrillazione atriale persistente con pregresso TIA.
- Valutazione in PS per melena.
Parametri cardiocircolatori stabili
(PA 130/80, fc 88 bpm).
- Esami ematochimici: Hb 8.8g/dL, INR 6.6.
È necessario correggere l'INR? In che modo?

Scenario 2: management

Lo scenario descrive un caso di complicanza emorragica gastrointestinale maggiore, definibile come tale sulla base del calo significativo dei valori di emoglobina, in un paziente “stabile” ma con valori di INR sopra-terapeutici

Scenario 2: management

Anche in questo caso la correzione della coagulopatia è mandatoria, e deve necessariamente precedere l'esecuzione di un eventuale esame endoscopico. Le linee guida sottolineano però anche che la correzione della coagulopatia non dovrebbe condizionare la decisione di posticipare l'esecuzione dell'esame endoscopico¹

¹ Ann Intern Med 2010;152:101-13

Scenario 2: management

Pertanto, qualora venga programmata l'endoscopia in emergenza/urgenza (entro 6 ore) ed i valori di INR siano sopra-terapeutici (condizione questa che può rendere problematico e potenzialmente pericoloso il trattamento endoscopico di una lesione sanguinante), è opportuna una correzione urgente dei valori di INR attraverso la somministrazione di PCC e vitamina K parenterale (e.v.).

Scenario 2: management

Nel caso di sanguinamento maggiore con stabilità delle condizioni cardiocircolatorie, la correzione della coagulopatia con la sola vitamina K parenterale (e.v.) può rappresentare una scelta ragionevole, in due circostanze:

a) i valori di INR sono in “range terapeutico”; in questa circostanza non sussiste infatti la necessità di una ricoagulazione urgente, anche qualora si dovesse programmare una endoscopia in urgenza/emergenza, in quanto **valori terapeutici di INR non rendono problematico un eventuale intervento endoscopico operativo**. È infatti dimostrato che il trattamento endoscopico di una lesione in presenza di valori di INR in range terapeutico (fino a 2.5) risulta efficace e non associato ad un rischio aumentato di risanguinamento*

* Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. Am J Gastroenterol 2007;102:290-6.

Scenario 2: management

b) i valori di INR sono sopra-terapeutici, ma l'esame endoscopico, per decisioni cliniche, viene procrastinato (> 6-12 ore): in questa circostanza, l'intervallo di tempo a disposizione è sufficiente per potere ottenere almeno una parziale correzione della coagulopatia prima di eseguire l'esame endoscopico, e permettere quindi anche l'eventuale esecuzione di manovre operative durante la procedura.

Scenario 2: management

Decisione finale

Somministrazione di PCC (50 UI/Kg) e vitamina K i.v. (5mg), se programmata EGDS in emergenza/urgenza (entro 6-12 ore) .

Vitamina K i.v. In caso l'endoscopia venga procrastinata, o l'INR sia in range terapeutico

Scenario 3

- Paziente di 84 anni, in TAO per una protesi valvolare meccanica aortica.
- Valutazione in PS per episodio isolato di ematemesi dopo ripetuti episodi di vomito non condizionante alterazione dei parametri cardiocircolatori né anemizzazione.
- Esami ematochimici: Hb 14.3g/dL, INR 9.3.
È necessario correggere l'INR? In che modo?

Scenario 3: management

Lo scenario descrive un caso di sanguinamento minore, autolimitantesi, in paziente con **valori di INR abbondantemente sopraterapeutico**. Secondo le linee guida, la coagulopatia in pazienti con episodi emorragici minori non necessita una correzione specifica (eccetto la sospensione temporanea del warfarin), se non nei casi in cui i valori di INR siano sopraterapeutici (INR > 8 secondo le linee guida britanniche, > 9 secondo le linee guida americane). **In queste circostanze, è necessaria la somministrazione di vitamina K a basso dosaggio (2mg) per via orale.**

Scenario 3: management

La correzione dell'INR dopo **somministrazione orale** di vitamina K **non è in genere attesa prima di 24 ore**. Pertanto, nel caso in cui si prenda in considerazione l'esecuzione di una endoscopia precoce (entro 24 ore) ed i valori siano sopratherapeutici, potrebbe essere indicata la somministrazione di vitamina K al fine accelerare la ricoagulazione, per via parenterale a basso dosaggio (1-2mg). È opportuno sottolineare, ancora una volta, che si dovrebbe comunque evitare di eseguire l'esame endoscopico con valori di INR sopra-terapeutici, che potrebbero rendere problematiche eventuali procedure terapeutiche.

Scenario 3: management

Decisione finale

Somministrazione vitamina K per via orale (2mg).

Considerare l'eventuale somministrazione parenterale in caso venisse programmata una EGDS precoce.

Conclusioni

Nei pazienti in TAO che si presentano con complicanza emorragica gastrointestinale, **la necessità di correzione della coagulopatia deve sempre precedere la valutazione endoscopica**. La modalità con cui correggere la coagulopatia dipende principalmente dalla severità del sanguinamento, in analogia a quanto avviene per complicanze emorragiche in altre sedi. Nel caso specifico di complicanze emorragiche gastrointestinali, in cui l'esame endoscopico gioca in genere un ruolo cruciale nel work-up diagnostico e terapeutico, **il valore di INR ed il timing della endoscopia rappresentano ulteriori variabili che condizionano le scelte di trattamento**, e pertanto possono giustificare atteggiamenti in parte discordanti rispetto a quanto suggerito dalle linee guida, come riassunto nella Tabella 4.

tab. 4: flow chart di trattamento della coagulopatia associata ad antagonisti della vitamina K in pazienti con complicanza emorragica gastrointestinale

Scenario clinico	Opzione consigliata (linee guida NHS)	Variazioni "endoscopiche" sul tema
Sanguinamento "life-threatening"	PCC + vit. K e.v.	-----
Sanguinamento maggiore	Vit. K e.v. Considerare utilizzo di PCC	<p>se INR in range terapeutico: - Vit. K e.v.</p> <p>se INR sopra-terapeutico: - PCC + Vit. K e.v. se EGDS da programmare entro 6 ore - Vit. k e.v. se INR sopraterapeutico ma EGDS da programmare oltre 6-12 ore</p>
Sanguinamento minore	Vitamina K per os se INR > 8	<p>Vit. K per os comunque se INR sopraterapeutico, ma EGDS da programmare non prima di 24 ore</p> <p>Vit. K e.v. comunque se INR sopraterapeutico ed EGDS da programmare entro 24 ore</p>

.....and for the NOAs*?

* Dabigatran, rivaroxaban, apixaban

.....and for the NOAs*?

In case of potential overdose, the feasibility of early administration of activated charcoal and subsequent charcoal filtration are undergoing preclinical evaluation. Dabigatran can also be dialysed in patients with renal impairment. In instances of life-threatening bleeding, where conventional measures have failed or are unavailable, other non-specific prohaemostatic agents such as **recombinant activated factor VII and prothrombin complex concentrates** can be considered

