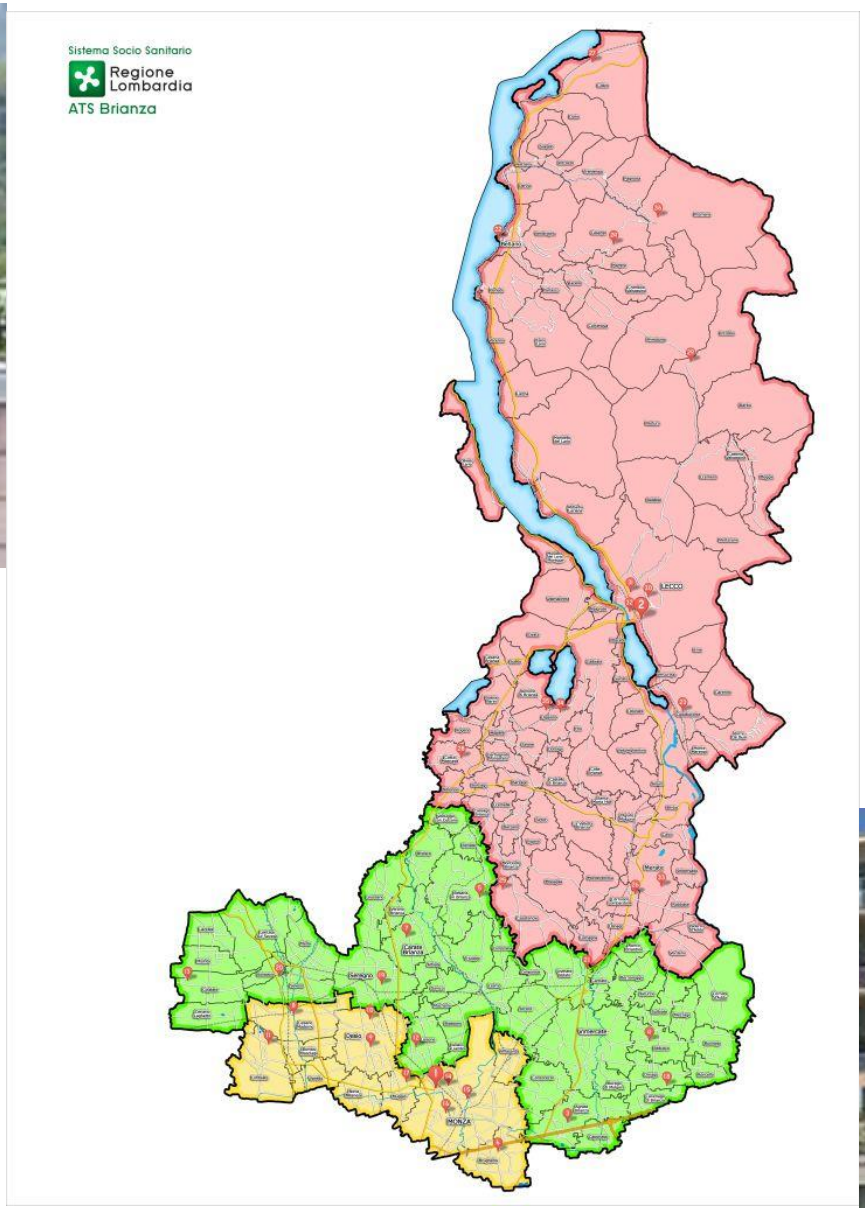
CENTRO EMOSTASI E TROMBOSI AL TEMPO DEL CORONAVIRUS

Dr. Carlo A. Valena
Dirigente Medico U.O.S. Emostasi e Trombosi
U.O.C. Medicina Generale – Ospedale A. Manzoni – Lecco
ASST-Lecco

OSPEDALE A MANZONI


Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ATS Brianza

E’ stato un anno difficile

La pandemia dovuta al Coronavirus SARS Cov2 ha avuto un impatto devastante a livello mondiale, in termini sanitari, sociali ed economici.

Nemmeno i settori sanitari, incluso il nostro Centro Emostasi è stato risparmiato.

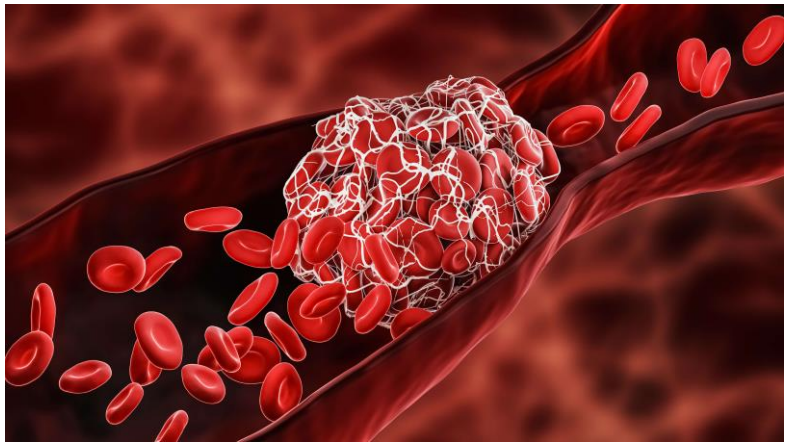
Abbiamo avuto molte (troppe) perdite tra i nostri pazienti, incluso personalità di spicco

dell’Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati e li ricordiamo con stima e incalcolabile affetto.

Scopo della presentazione è eseguire un breve excursus da quando tutto ha avuto inizio ai giorni

attuali per ricordare come AIPA ed il Centro Emostasi e Trombosi hanno potuto aiutare i pazienti.

ASST Lecco
Dipartimento di area medica
U.O.C. Medicina ospedale di lecco
U.O.S. Emostasi e Trombosi



Ospedale A. Manzoni – Lecco

1 Medico ore 8 – 16 (Medicina Lecco)

1 IP dedicato ore 7.30 – 15.30 (Medicina Lecco)

- Centro Sorveglianza della terapia anticoagulante
- Ambulatorio Emostasi e trombosi
- Servizio di consulenza per pazienti ricoverati

Ospedale S. Leopoldo Mandic – Merate

1 Medico ore 8.30 – 16.30 (Medicina Lecco)

2 – 3 IP (Laboratorio) – ore 13 - 15

- Centro Sorveglianza della terapia anticoagulante
- Ambulatorio Emostasi e trombosi
- Servizio di consulenza per pazienti ricoverati

Abbiamo cambiato la sede della nostra postazione…

Ospedale A. Manzoni – Lecco

Studio 9 arancione (infermiera)

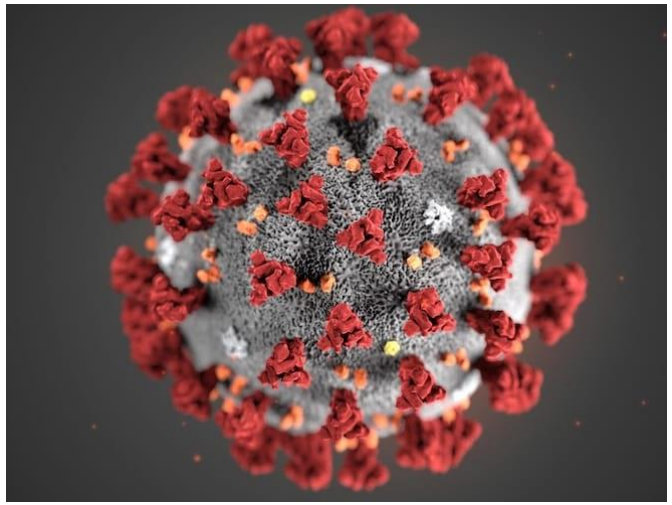
Studio 10 arancione (medici)

Piano terra

Ospedale S. Leopoldo Mandic – Merate

- Presso Settore Trasfusionale (immodificato)

Centro Emostasi e Trombosi
All’inizio del Covid (02-03/2020)



- Rassicurazione
- Valutazione terapie interferenti, ad es. idrossiclorochina (Plaquenil), antibiotici (azitromicina, ceftriaxone, amoxicillina/clavulanico), desametasone (Soldesam, Decadron), antiretrovirali (Darunavir, Ritonavir, ecc)
- Istruzioni alla somministrazione di eparina in caso di necessità di sospensione della terapia anticoagulante (soprattutto con i DOAC)
- Aumento dell’intervallo tra una determinazione INR e l’altra
- Consigli per ricerca infermiere per prelievi domiciliari
- Gestione dei sintomi più comuni (es. febbre) e le terapie sintomatiche (es. antipiretici, antinfiammatori)

PAZIENTI IN TERAPIA CON Farmaci AVK (COUMADIN o SINTROM) – INDICAZIONI SISET

TROMBOSI VENOSA PROFONDA/EMBOLIA POLMONARE (TEV)

Sospendere i farmaci AVK, quando INR < 2.0 iniziare:

- EBPM a dose terapeutica (100 UI/Kg bid) se TEV < 1 mese o TEV ricorrente idiopatico
- EBPM a dose intermedia (70% della dose terapeutica) se TEV tra 1 e 3 mesi
- EBPM a dose di profilassi in caso di TEV > 3 mesi

FIBRILLAZIONE ATRIALE

Sospendere i farmaci AVK, quando INR < 2.0 iniziare:

- EBPM a dose intermedia (70% della dose terapeutica) se CHA2DS2-VASc Score > 3.0
- EBPM a dose di profilassi se CHA2DS2-VASc Score < 3.0

PROTESI VALVOLARI CARDIACHE

Non sospendere AVK , controllare PT INR giornalmente. In caso di sovradosaggio con INR>5, somministrare basse dosi di vitamina K (1-2mg per os; se in vena, diluito in fisiologica in infusione lenta) e correggere la posologia del farmaco AVK

Farmaci Anticoagulanti Orali ad azione Diretta (DOAC)

TROMBOSI VENOSA PROFONDA/EMBOLIA POLMONARE (TEV)

Sospendere DOAC e dopo 12 o 24 ore, in relazione alla bi- o mono-somministrazione del farmaco anticoagulante orale, iniziare:

• EBPM a dose terapeutica (100 UI/Kg bid) se TEV < 1 mese o TEV ricorrente idiopatico
• EBPM a dose intermedia (70% della dose terapeutica) se TEV tra 1 e 3 mesi
• EBPM a dose di profilassi in caso di TEV > 3 mesi

FIBRILLAZIONE ATRIALE

Sospendere DOAC e dopo 12 o 24 ore, in relazione alla bi- o mono-somministrazione del farmaco anticoagulante orale, iniziare:

• EBPM a dose intermedia (70% della dose terapeutica) se CHA2DS2-VASc Score > 3.0
• EBPM a dose di profilassi se CHA2DS2-VASc Score < 3.0

RACCOMANDAZIONI

• In caso di sospetto accumulo di farmaco dovuto ad interferenze farmacologiche, peggioramento della funzionalità renale o altro, si consiglia il dosaggio specifico del DOAC prima di iniziare la terapia con EBPM

• Nelle terapie o profilassi con EBPM controllare periodicamente la funzione renale e l’emocromo con conteggio delle piastrine (ogni 2-3 giorni)

• Nei pazienti più critici, con compromissione della funzione renale e/o epatica e a maggior rischio trombotico o emorragico, si consiglia il dosaggio dell’eparinemia (4 ore dopo l’ultima somministrazione di eparina. Range di profilassi=0.2-0.5UI/ml; range terapeutico = 0.5-1.2 UI/ml).

Dose intermedia di eparina a basso peso molecolare

Paziente 80 kg

Dose profilattica

Clexane 4000 al dì

Paziente 80 kg

Dose intermedia

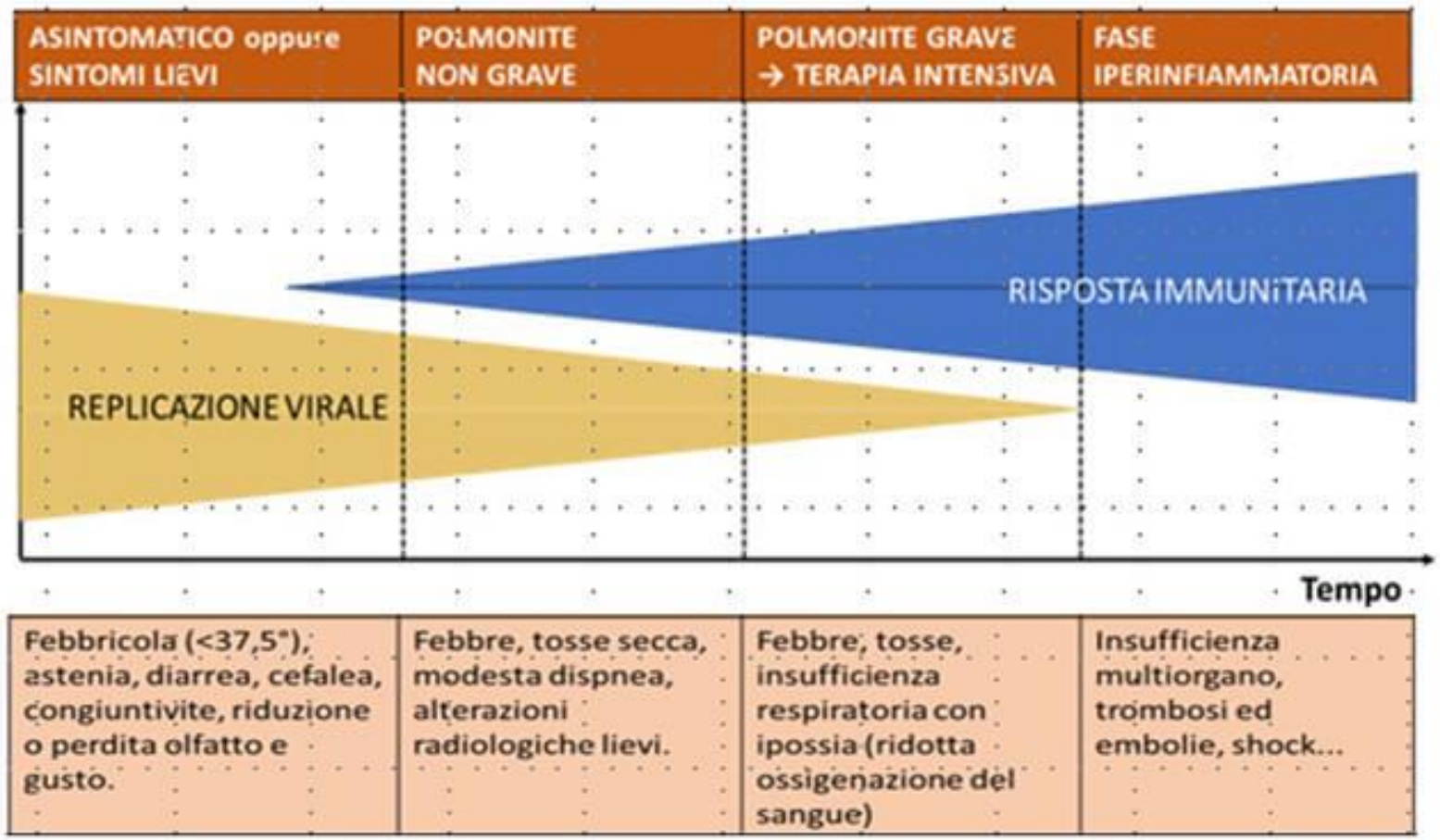
Clexane 4000 x 2

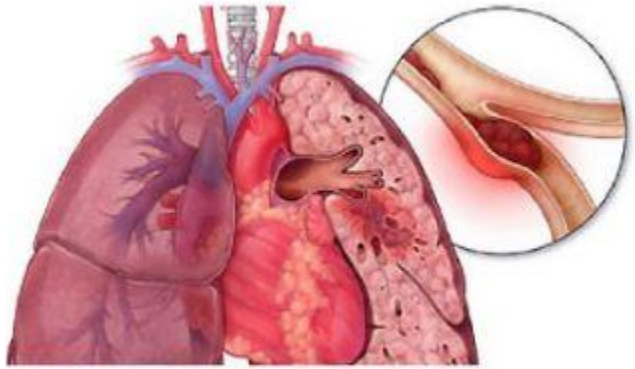
Paziente 80 kg

Dose anticoagulante

Clexane 8000 x 2

COVID-19: le fasi della malattia





SARS Cov2 e trombosi

- Anche se la trombosi non è l’unica causa di morte, **la trombosi del circolo polmonare è uno dei motivi principali per cui i pazienti con COVID-19 si ammalano in forma grave**, con esiti che possono anche essere fatali.
- È stato infatti dimostrato che la forte infiammazione, provocata dal virus soprattutto a livello dell’endotelio (il tessuto di rivestimento interno delle arterie e delle vene) polmonare causa un’attivazione dei fattori della coagulazione con conseguente **trombosi** locale.
- Si tratta di un meccanismo diverso dall’embolia polmonare di cui parliamo di solito: i pazienti con COVID-19 infatti hanno **trombosi direttamente a livello del microcircolo polmonare** e non causata da frammenti (emboli) di un trombo che, formatosi negli arti inferiori, si dissemina attraverso il sistema venoso fino al polmone.

Il nostro comportamento di fronte a una manifestazione trombotica in corso di infezione SARS Cov2

La maggior parte delle manifestazione trombotiche (es. trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) insorgono in pazienti con malattia grave , tuttavia alcune forme possono essere un esordio più subdolo e l'anamnesi può aiutare a identificare una pregressa infezione SARS Cov2.

Per tale motivo sono definite «provocate» (provoked).

La terapia di scelta è rappresentata dai nuovi anticoagulanti (DOAC), tuttavia in presenza di specifiche controindicazioni (ad es. Presenza di terapie interferenti come antiretrovirali, antiepilettici, insufficienza renale grave, presenza di protesi valvolari meccaniche, storia di sanguinamento occulto dal tratto digerente) la terapia è rappresentata da Coumadin oppure eparina sottocute.

La durata è solitamente 3-6 mesi con successiva rivalutazione con imaging ed esami ematici (comprensivi di D-dimero).

Come sempre viene richiesto un approfondimento, tramite ecografia oppure TC addome, per escludere forme paraneoplastiche.

Se accertamenti negativi la terapia si interrompe.

In casi selezionati viene eseguito, solo al termine della terapia anticoagulante, il profilo trombofilico per escludere presenza di forme familiari (screening per familiari di primo grado).

In caso di fattori favorenti il tromboembolismo, la terapia viene proseguita a lungo termine.

Monitoraggio della terapia anticoagulante e rinnovo dei piani terapeutici

Per quanto riguarda tromboembolismo venoso, quasi nulla è cambiato.

Per quanto riguarda la fibrillazione atriale è stato abolito il rinnovo dal sito ministeriale AIFA ed è stato introdotto l'allegato 1 Nota AIFA 97, valido per prime visite e controlli . Tale allegato ha sicuramente vantaggi:

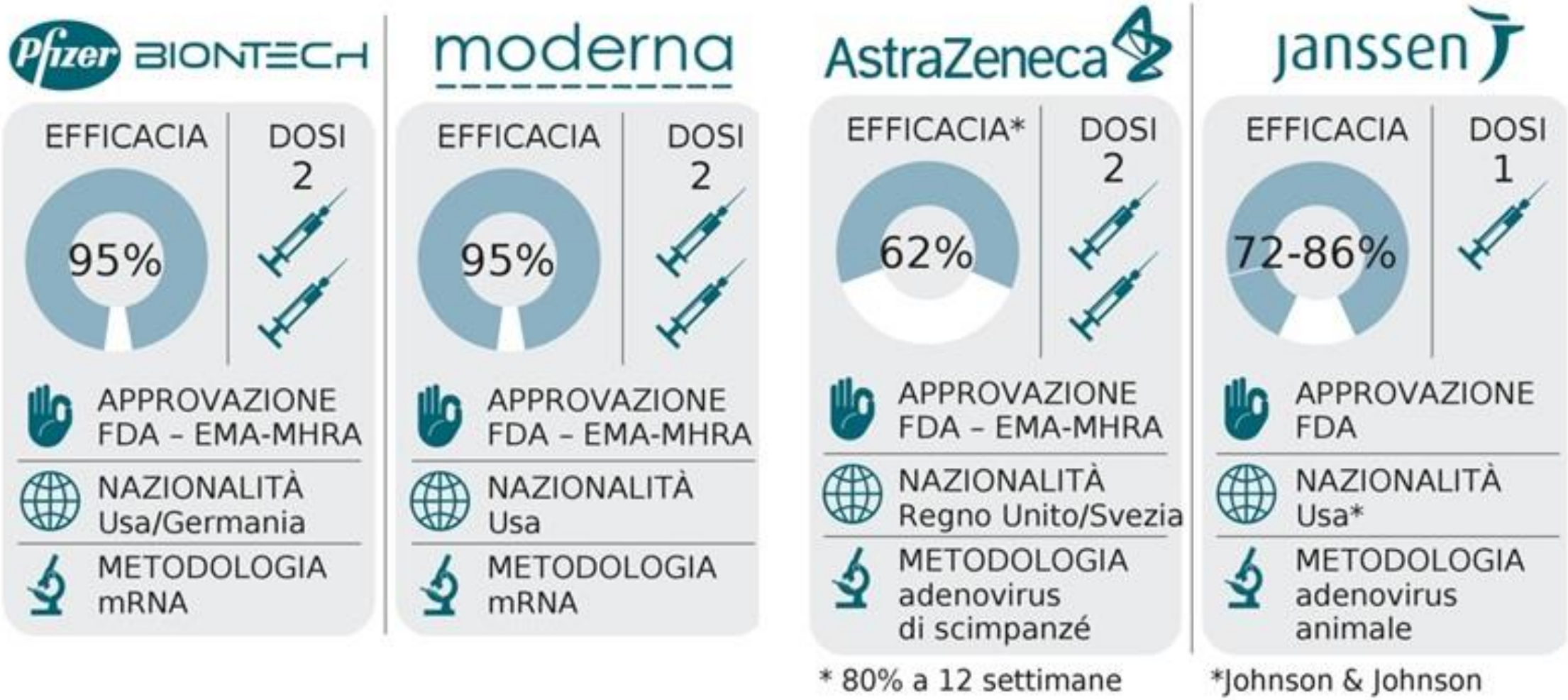
- Possibilità di qualunque medico di diventare prescrittore (incluso medici in libera professione) a patto che controlli successivamente eventuale complicanze
- Interessa anticoagulanti antagonisti della vitamina K (AVK) e inibitori diretti (DOAC)
- Documenta per iscritto la possibilità di ridurre la dose di alcuni anticoagulanti : deve però essere motivata; in caso contrario è manifesto che si tratta di una prescrizione «off label»

I possibili svantaggi:

- Al momento interessa solo FANV (no valvole protesiche metalliche, TEV, ecc)
- È cartaceo, il paziente deve fare una copia per il Curante, compilazione a volte laboriosa
- Non chiaro se la mole di dati disponibili venga usata per studi epidemiologici o altro

Inoltre per quanto riguarda i rinnovi, sono state inserite a più riprese, le possibilità di rinnovo automatico per emergenza Covid. Tale provvedimento però a volte viene visto in maniera impropria dai Curanti e pazienti che rischiano di non controllare gli esami a lungo con rischio di accesso in PS per complicanze (sanguinamento, anemia, …)

Vaccini anti Covid



Vaccinazioni anti Covid e trombosi (1)

- I casi di trombosi a oggi osservati durante la campagna vaccinale mondiale sono molto rari. I numeri parlano chiaro: 40 casi su 35milioni per Vaxzevria-AstraZeneca e 6 casi su 7 milioni per Johnson&Johnson.
- Le trombosi finora descritte non sono nella maggior parte dei casi le trombosi più comuni. Si tratta di **trombosi rare** – osservate anche in altri contesti clinici al di là dell'ambito vaccinale – che avvengono nelle **vene del cervello** (seni venosi cerebrali) e più raramente nelle vene degli **organi interni dell'addome** (trombosi splancniche)
- Parliamo di **fenomeni rari** perché mentre la trombosi venosa profonda degli arti inferiori ha un'incidenza di circa un caso su 1000 soggetti all'anno (che può arrivare addirittura a un caso su 100 nei pazienti anziani), le trombosi venose cerebrali hanno un'incidenza di circa un caso su 100mila soggetti.
- un'incidenza di circa un caso su 100mila soggetti.
- Quelle osservate nel corso della campagna vaccinale sono dunque **trombosi estremamente rare, atipiche e che non riconoscono gli stessi fattori di rischio** noti per il tromboembolismo venoso più tradizionale.

Vaccinazioni anti Covid e trombosi (2)

Sembra essere implicato un **meccanismo di tipo autoimmune** correlato a una reazione anomala che qualunque organismo può avere nei confronti di un farmaco (in questi casi il vaccino o “il virus-vettore” stesso). Il meccanismo sembra essere identico a quello che si verifica paradossalmente in rarissimi casi (con un’incidenza molto simile a quella del vaccino) nei pazienti cui viene somministrata l’eparina, un farmaco utilizzato quotidianamente su centinaia di migliaia di pazienti proprio per prevenire o curare la trombosi.

I casi osservati nel corso della campagna vaccinale riguardano prevalentemente pazienti sani, sotto i 60 anni di età e nella maggior parte donne. È bene sottolineare che **un evento trombotico pregresso, una malattia vascolare o la presenza di alterazioni anche genetiche a livello del sistema della coagulazione non sono di per sé fattori di rischio** per questi casi, che – ripetiamolo – sono rarissimi”.

SISET e SIGU: indicazioni sulla prescrizione di test genetici per trombofilia (1)

La Società Italiana per lo Studio di Emostasi e Trombosi e la Società Italiana di Genetica Umana hanno fornito alcune raccomandazioni in merito alle richieste dei pazienti con nota o sospetta trombofilia genetica che possono essere così riassunte:

- **scoraggiare** l'esecuzione di esami di laboratorio, inclusi test genetici, in assenza di un'appropriata indicazione clinica
- l'effettuazione della vaccinazione anti Sars-Cov-2 **non rappresenta una indicazione clinica alla loro effettuazione**
- non considerare in alcun modo la presenza di varianti in questi geni, in precedenza riscontrate, come controindicazione alla vaccinazione.
- la richiesta da parte del MMG o del medico vaccinatore di visite specialistiche e/o indagini di laboratorio da effettuare prima della vaccinazione è **inappropriata e può avere l'effetto di ritardare la vaccinazione stessa**, prolungando quindi il rischio di infezione.

SISET e SIGU: indicazioni sulla prescrizione di test genetici per trombofilia (2)

La SIGU aveva già raccomandato di **non eseguire test di screening non selettivo** dei polimorfismi del fattore V (Leiden) e del fattore II (G20210A) in tutti i pazienti con episodi di trombosi venosa, in soggetti sani o in donne in gravidanza o prima dell'inizio di trattamento con contraccettivi orali senza indicazioni anamnestiche specifiche.

Secondo le linee guida nazionali e internazionali il test ha un valore predittivo limitato e non dovrebbe essere eseguito al di fuori di specifiche condizioni cliniche e il riscontro di varianti di questi geni piuttosto comuni nella popolazione generale, può ingenerare stato d'ansia non motivato e il rischio di essere sottoposti a terapie inappropriate.

Analogamente, la SIGU ha raccomandato di non eseguire test genetici per ricercare mutazioni nel gene dell'enzima Metilen-Tetraidrofolato-Reduttasi **(MTHFR)**, poiché i soggetti portatori si percepiscono erroneamente ad alto rischio di eventi trombotici o affetti da una malattia genetica rara mentre la letteratura scientifica dimostra l'assenza di alcun valore predittivo di questo test, sia per la trombosi venosa sia per altre patologie vascolari.

Management delle trombosi con trombocitopenia associate a Vaccino Vaxzevria (1)

- Si raccomanda il ricovero di questi casi in ambiente ad alta intensità di cura ed una approfondita ricerca di eventuali ulteriori localizzazioni trombotiche oltre a quella che ha generato il ricovero (ad es. mediante angioTC total body).
- Si consiglia un’attenta valutazione emostatica per possibile CID associata (PT, aPTT, fibrinogenemia, D-dimero) e l’effettuazione della ricerca degli anticorpi antiPF4 (tuttavia si sottolinea che una positività al test EIA è frequentemente aspecifica e che solo un test funzionale di conferma-HIPA- può indicarne la possibile patogenicità)
- in base alle limitate esperienze sin qui disponibili e alle ipotesi di una patogenesi simil-HIT avanzata dai colleghi tedeschi si propongono le seguenti opzioni terapeutiche:

  - Si sconsiglia l’uso di terapia anticoagulante nel paziente con conteggio piastrinico < 20.000/ul valutando attentamente il bilancio rischio/beneficio individuale di un trattamento antitrombotico in caso di concomitante emorragia intracranica
  - Si consiglia la somministrazione di Ig vena (1g/kg/die per 2 giorni) e/o desametasone (40 mg/die per 4 giorni) nel paziente con trombocitopenia severa.
  - Nei casi più gravi (ad es. emorragia celebrale in atto) può essere valutato il possibile ricorso a trasfusioni piastriniche. Ugualmente può essere considerato l’impiego di trasfusioni piastriniche in casi con piastrinopenia grave persistente tale da non permettere l’inizio di un trattamento antitrombotico, sia pure a dosi ridotte.
  - Nei casi gravi, resistenti a queste misure, può essere considerato il ricorso alla plasmaferesi
  - Ricorrere all’uso di plasma fresco congelato (FFP) in caso di coagulopatia da consumo grave.

Management delle trombosi con trombocitopenia associate a Vaccino Vaxzevria (2)

- Non appena il conteggio piastrinico lo permetta (> 20.000/ul senza emorragia intracranica o > 50.000/ul), si raccomanda l'anticoagulazione, utilizzando le seguenti opzioni alternative:
  - Eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare, se è stata esclusa la positività anticorpi anti PF4 con test HIPA
  - Fondaparinux, adeguando il dosaggio al livello di conteggio piastrinico/coagulopatia
  - Argatroban, adeguando il dosaggio al livello di conteggio piastrinico/coagulopatia
  - Non si ritiene al momento consigliabile l'uso di DOAC per la mancanza di indicazione per trombosi venosa cerebrale in Italia, per la minor maneggevolezza di dose e per la difficoltà di somministrazione a pazienti spesso in coma

Il nostri nuovi impegni per i pazienti anticoagulati

- Registrazione tipo di vaccino somministrato, programmazione prelievo INR pre procedura, management post vaccino (crioterapia, ecc), eventuali reazioni avverse

- Se non controindicazioni e disponibilità del paziente, previa valutazione della storia clinica ed emorragica, switch dalla terapia AVK ai DOAC

Anticoagulanti orali diretti: vantaggi e svantaggi

Dose fissa

Assenza di interazioni significative con la dieta

Velocità di azione e velocità di sospensione

Non necessità di terapia con eparina in caso di sospensione per interventi chirurgici o altro

Più sicuri a livello cerebrale

Esami di sangue ogni 3-6 mesi

Costo più elevato

Impossibilità di routine a controllare reale efficacia del farmaco

Assenza di antidoto rapidamente reperibile

Meno sicuri per sanguinamento dal tubo digerente

Controindicato nei pazienti con protesi valvolari meccaniche, sindrome da antifosfolipidi, sanguinamento occulto, epatopatie gravi, grave insufficienza renale, gravidanza

Come fare per passare da Coumadin/Sintrom ai nuovi anticoagulanti

Visita sorveglianza terapia anticoagulante (prima) urgenza D (differita) con esito esami (emocromo, creatinina, AST, ALT, bilirubina) ed ecocardiogramma (anche non recente per escludere stenosi mitralica moderato-severa, soprattutto di origine reumatica)

Grazie per l'attenzione!

- Si raccomanda il ricovero di questi casi in ambiente ad alta intensità di cura