

Le indicazioni cliniche per l'utilizzo dell'antitrombina

Anna Falanga

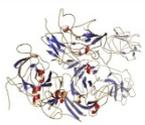
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo



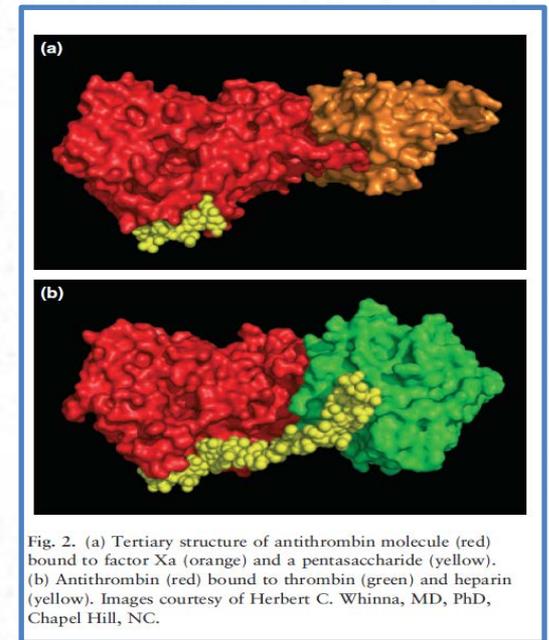
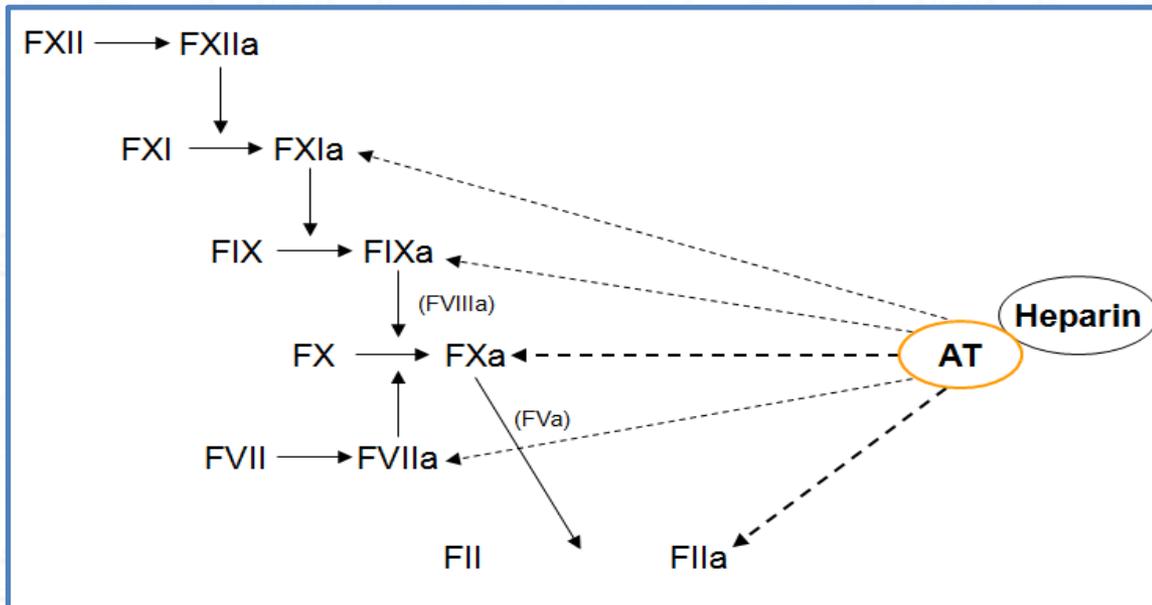
Antitrombina (AT)

- Glicoproteina, PM: 58.000 Da
- Sintesi epatica
- Concentrazione plasmatica: 150 ug/mL
- Valori normali di attività: 80 -120 %
- Emivita: 1,5 – 2,5 giorni
- È una ***serpina*** (**serine protease inhibitor**) simile nella struttura alle maggior parte degli altri inibitori delle proteasi plasmatiche (es. α -1-antichimotripsina, α -2-antiplasmina, e l'heparin cofactor II).



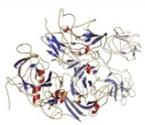
Meccanismo d'azione dell'AT

- Il più potente **inibitore fisiologico** delle proteasi seriniche della coagulazione, in particolare della trombina (FIIa) e del Fattore X attivato (FXa).
- Inibisce inoltre FIXa, FXIa e FXIIa.
- L'azione dell'AT necessita della presenza di eparina



Patnaik & Moll, Hemophilia 2008

I complessi di inibitori e enzimi coagulanti vengono eliminati dal sistema reticolo-endoteliale

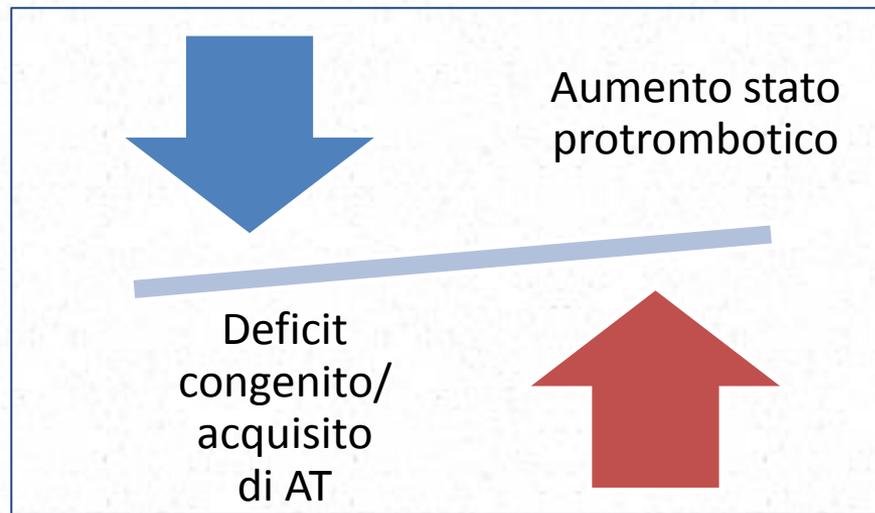


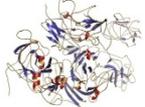
Deficit di AT

L'equilibrio fisiologico risulta dalla bilancia tra i livelli di AT e quelli di trombina.

Nel caso di deficit di AT l'equilibrio si sposta verso un aumento del rischio di trombosi ed embolia.

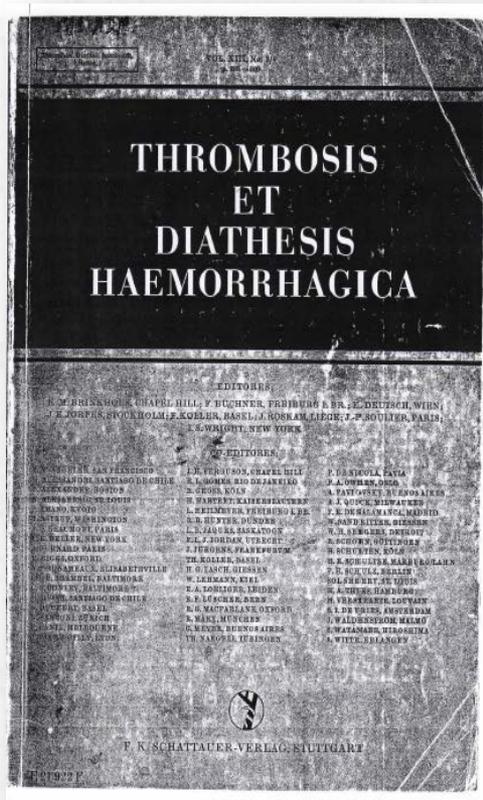
Il deficit di AT può essere congenito o acquisito.





Deficit congenito di AT

- Descritto nel 1965 in Norvegia in una famiglia caratterizzata dalla presenza di trombosi venose ed embolie polmonari recidivanti in giovani componenti della famiglia di ambedue i sessi.



Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia

From the Institute for Thrombosis Research, Medical Department A, University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway.
(Head: Prof. P. A. Owren, M. D.)

O. EGBEKK

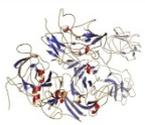
The extensive literature on the differently defined blood antithrombins and on heparin has clarified many problems concerning the mechanism of thrombin neutralization. But the functioning of blood antithrombins in the physiological coagulation processes is still poorly understood, and there has been no general agreement as to the significance of variations in blood antithrombin activity for the pathogenesis of thrombo-embolism.

This paper presents a study on blood coagulation systems in members of a family with high incidence of thrombotic diseases. The investigations revealed an inheritable deficiency in progressive antithrombin and in heparin cofactor. These results strongly support the explanation that the two factors are identical, and that lowered blood levels of the antithrombin can cause a severe tendency to thrombosis.

Family M1

The pedigree chart shows four generations (I, II, III, IV). Generation I consists of a male (I-1) and a female (I-2). Generation II shows several affected individuals (II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-7, II-8, II-9, II-10, II-11, II-12, II-13, II-14, II-15, II-16, II-17, II-18, II-19, II-20, II-21, II-22, II-23, II-24, II-25, II-26, II-27, II-28, II-29, II-30, II-31, II-32, II-33, II-34, II-35, II-36, II-37, II-38, II-39, II-40, II-41, II-42, II-43, II-44, II-45, II-46, II-47, II-48, II-49, II-50, II-51, II-52, II-53, II-54, II-55, II-56, II-57, II-58, II-59, II-60, II-61, II-62, II-63, II-64, II-65, II-66, II-67, II-68, II-69, II-70, II-71, II-72, II-73, II-74, II-75, II-76, II-77, II-78, II-79, II-80, II-81, II-82, II-83, II-84, II-85, II-86, II-87, II-88, II-89, II-90, II-91, II-92, II-93, II-94, II-95, II-96, II-97, II-98, II-99, II-100). Generation III shows affected individuals (III-1, III-2, III-3, III-4, III-5, III-6, III-7, III-8, III-9, III-10, III-11, III-12, III-13, III-14, III-15, III-16, III-17, III-18, III-19, III-20, III-21, III-22, III-23, III-24, III-25, III-26, III-27, III-28, III-29, III-30, III-31, III-32, III-33, III-34, III-35, III-36, III-37, III-38, III-39, III-40, III-41, III-42, III-43, III-44, III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-50, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-58, III-59, III-60, III-61, III-62, III-63, III-64, III-65, III-66, III-67, III-68, III-69, III-70, III-71, III-72, III-73, III-74, III-75, III-76, III-77, III-78, III-79, III-80, III-81, III-82, III-83, III-84, III-85, III-86, III-87, III-88, III-89, III-90, III-91, III-92, III-93, III-94, III-95, III-96, III-97, III-98, III-99, III-100). Generation IV shows affected individuals (IV-1, IV-2, IV-3, IV-4, IV-5, IV-6, IV-7, IV-8, IV-9, IV-10, IV-11, IV-12, IV-13, IV-14, IV-15, IV-16, IV-17, IV-18, IV-19, IV-20, IV-21, IV-22, IV-23, IV-24, IV-25, IV-26, IV-27, IV-28, IV-29, IV-30, IV-31, IV-32, IV-33, IV-34, IV-35, IV-36, IV-37, IV-38, IV-39, IV-40, IV-41, IV-42, IV-43, IV-44, IV-45, IV-46, IV-47, IV-48, IV-49, IV-50, IV-51, IV-52, IV-53, IV-54, IV-55, IV-56, IV-57, IV-58, IV-59, IV-60, IV-61, IV-62, IV-63, IV-64, IV-65, IV-66, IV-67, IV-68, IV-69, IV-70, IV-71, IV-72, IV-73, IV-74, IV-75, IV-76, IV-77, IV-78, IV-79, IV-80, IV-81, IV-82, IV-83, IV-84, IV-85, IV-86, IV-87, IV-88, IV-89, IV-90, IV-91, IV-92, IV-93, IV-94, IV-95, IV-96, IV-97, IV-98, IV-99, IV-100). The legend indicates: Male (square), Female (circle), No history of thrombosis (open symbol), History of thrombosis (filled symbol), Deceased (square/circle with a diagonal line).

Fig. 1. Pedigree of family M1.



Deficit congenito di AT

- Frequenza:
 - popolazione generale: 1:2,000-1:5,000
 - popolazione selezionata di pazienti con eventi trombotici: 2-3%
- Trasmissione del difetto: autosomica dominante.
- Maggior parte dei soggetti eterozigoti, con livelli plasmatici di AT fra 40% e 70% del normale.
- Circa 200 diverse mutazioni identificate:
 - Mancata sintesi della proteina (delezioni, inserzioni e mutazioni nonsense)
 - Alterazioni nella conformazione e stabilità (mutazioni missense)



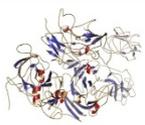
Deficit di AT e rischio di Trombosi

- Le varianti che si esprimono con un difetto di legame per l'eparina presentano una minore incidenza di eventi trombotici rispetto alle varianti con difetto di legame per le proteasi seriniche,
- Le uniche famiglie finora descritte con membri affetti da carenza di AT omozigote presentano un difetto di legame per l'eparina.
 - La carenza omozigote nelle altre varianti a maggior rischio trombotico non è compatibile con la vita.



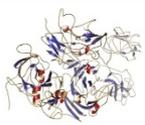
Test di laboratorio (1)

- Il test utilizzato è "funzionale", misura cioè l'attività proteasica dell'AT; il risultato è espresso come attività percentuale rispetto al plasma di individui normali.
- Un risultato inferiore alla norma va ripetuto dopo aver escluso possibili cause acquisite di riduzione dell'attività.
- La storia familiare e l'esecuzione del test anche nei familiari può essere informativa per una carenza ereditaria di AT.



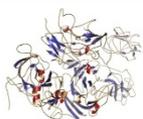
Test di laboratorio (2)

- Il test di attività dell'AT viene effettuato per primo, per valutare se la quantità totale di AT funzionale è normale.
 - Se è bassa, allora viene effettuato il test dell'antigene dell'AT per determinare la quantità di AT presente.
 - Se è normale, il test dell'antigene dell'antitrombina non viene effettuato
- I due test vengono usati per differenziare tra le carenze di antitrombina di tipo 1 e di tipo 2.
 - TIPO I: difetto quantitativo (attività e antigene bassi)
 - TIPO II: difetto qualitativo (attività bassa e antigene normale)
- Se il difetto è stato determinato, è necessario ripetere entrambi i test in un secondo momento per confermare il risultato.



Indicazione ai test di laboratorio

- Fattori che indicano l'indagine di laboratorio sono:
 - storia familiare di trombosi venosa
 - età giovanile della comparsa del primo evento trombotico (meno di 40-45 anni),
 - ricorrenza e anche il suo manifestarsi in sedi inusuali (come nelle vene cerebrali, mesenteriche, portali).
 - manifestazioni trombotiche nel periodo neonatale, soprattutto per identificare eventuali omozigosi per la carenza di proteina C.



Deficit acquisiti di AT

Ridotta produzione:

- Malattie epatiche acute e croniche;
- Neonati prematuri;
- Terapia con L-asparaginasi.

Aumentata eliminazione/perdite:

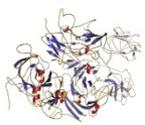
- Malattie infiammatorie croniche intestinali;
- Sindrome nefrosica;
- ustioni.

Diluizione:

- Trasfusione massiva;
- plasma exchange;
- Circolazione extracorporea.

Aumentato consumo:

- Coagulazione intravascolare disseminata (DIC);
- chirurgia maggiore;
- In corso di terapia con eparina;
- politrauma;
- Sepsi severa/shock settico;
- Trombosi acuta;
- sindrome emolitico-uremica;
- pre-eclampsia.



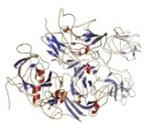
TERAPIA

Profilassi primaria delle
manifestazioni cliniche in
portatori di difetti ma ancora
asintomatici

Profilassi secondaria delle recidive
in portatori dei difetti che hanno
già avuto un episodio trombotico
e naturalmente la terapia degli
episodi trombotici acuti.

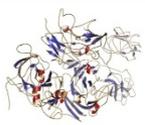
CONCENTRATI DI AT

L'utilizzo dei medicinali plasmaderivati in
Italia Istituto Superiore di Sanità - Roma, 12
maggio 2016



I concentrati di AT

- I concentrati di AT '*possono*' rappresentare un presidio terapeutico nei deficit primitivi e secondari.
- Comunque il loro impiego in condizioni cliniche, in cui bassi livelli di AT funzionale si associano ad uno stato protrombotico, deve essere ancora confortato da evidenze scientifiche forti.



Antithrombin, brief fact sheet

ATC ^a	B01AB02
Definition	Antithrombin
U/M ^b	International Units (I.U.)
Therapeutic indications	<p>AT administration is used for prophylaxis and therapy for thromboembolic phenomena due to:</p> <ul style="list-style-type: none">- congenital deficiencies, in particular in case of surgery, pregnancy or childbirth;- acquired deficiencies, in particular in case of:<ul style="list-style-type: none">- risk of capillary microthrombosis or ongoing capillary microthrombosis due to disseminated intravascular coagulation (e.g. polytrauma, septic complications, shock, pre-eclampsia and other disease states due to acute consumption coagulopathies);- risk of thrombosis or ongoing thrombosis in patients with nephrotic syndrome or enteropathies;- surgery and bleeding in patients with severe liver failure, especially if a clotting factor concentrates replacement therapy is required (prothrombin complex).
NHS class ^c	H
Management information	-

^aAnatomical Therapeutic Chemical Classification System. The World Health Organization system classifies all therapeutic medicinal products. The purpose is to serve as a tool for medicinal products utilisation research in order to improve the quality of their use. Medicinal products are classified into five different levels; ^b Unit of Measure; ^c National Health Service Class. All medicinal products are divided in classes according to the level of reimbursement by the National Health Service. Class A includes all medicinal products funded by the National Health Service; class H includes all medicinal products distributed only by hospital pharmacies within the regional healthcare services; class C refers to all medicinal products sa paid for by private out-of-pocket expense.



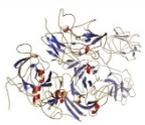
Concentrati di antitrombina

- Preparati da pool di plasma umano
- Sono registrati prodotti di varie ditte per impiego clinico
- Disponibili in flaconi da 500, 1000, 1500, 2000 UI

Prodotti	Forme Farmaceutiche
<i>Anbinex</i> (Grifols)	1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.
<i>Antitrombina III Immuno</i>	1.500U/30mL, 1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.
<i>AT III Kedrion</i>	2.000U/40mL, 1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.
<i>Atenativ</i> (Octapharma)	1.500U/30mL, 1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.
<i>Kybernin P</i> (Behring)	1.000U/20mL, 500U/10mL soluz. iniett.

Falanga, A.B. Federici, A. Lodato, A. Pagani, M. Marchetti, E. Diani.

Guida al buon uso degli emocomponenti, emoderivati e farmaci emostatici. Regione Lombardia. Edizione 2014



Medicinal products containing antithrombin currently available on the Italian market.

Table II - Medicinal products containing antithrombin currently available on the Italian market.

Source: *Farmadati* (www.farmadati.it, accessed on 01/03/2012), processed and adapted by the Italian National Blood Centre.

AIC code ^a	Name of medicinal product	I.U. ^b	Manufacturer	NHS class ^c
025766039	KYBERNIN P*IV FL 500UI+10ML+SE	500	CSL Behring SpA	H
027113012	ANTITROMBINA III 500UI*FL 10ML	500	Baxter SpA	H
029378015	AT III KED.*500UI+FL 10ML+SET	500	Kedrion SpA	H
031118019	ATENATIV*IV FL 500UI+FL 10ML	500	Octapharma Italy SpA	H
034330035	ANBINEX*FL 500UI+SIR 10ML+SET	500	Grifols Italia SpA	H
025766027	KYBERNIN P*IV FL 1000UI+F 20ML	1,000	CSL Behring SpA	H
027113024	ANTITROMBINA III 1000UI*FL20ML	1,000	Baxter SpA	H
029378027	AT III KED.*1000UI+FL 20ML+SET	1,000	Kedrion SpA	H
031118021	ATENATIV*IV FL 1000UI+FL 20ML	1,000	Octapharma Italy SpA	H
034330047	ANBINEX*FL 1000UI+SIR 20ML+SET	1,000	Grifols Italia SpA	H
027113036	ANTITROMBINA III 1500UI*FL30ML	1,500	Baxter SpA	H
031118033	ATENATIV*IV FL 1500UI+FL 30ML	1,500	Octapharma Italy SpA	H
029378039	AT III KED.*2000UI+FL 40ML+SET	2,000	Kedrion SpA	H

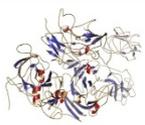
^a AIC, *Autorizzazione Immissione in Commercio*, Marketing authorisation code. The Italian Medicines Agency (*Agenzia Italiana del Farmaco*, AIFA) is in charge of releasing the AIC code, which identifies each medicinal products package on the national market³⁰; ^b International units of antithrombin contained in the medicinal product; ^c National Health Service Class. All medicinal products are divided in classes according to the level of reimbursement by the National Health Service. Class A includes all medicinal products funded by the National Health Service; class H includes all medicinal products distributed only by hospital pharmacies within the regional healthcare Services; class C refers to all medicinal products as paid for by private out-of-pocket expense.



Criteri di appropriatezza: pazienti con deficit CONGENITO di AT



- La carenza congenita, in assenza di sintomatologia o di fattori di rischio, non costituisce indicazione alla terapia sostitutiva con concentrati di AT.
- Questa va riservata, in associazione a terapia eparinica, temporaneamente, alle seguenti condizioni di profilassi della TVP ed EP in situazioni ad alto rischio:
 - interventi di chirurgia maggiore,
 - procedure ostetriche (quali parto o aborto),
 - traumi,
 - immobilizzazione;
 - trattamento di manifestazioni trombotiche in atto, fino al raggiungimento del livello di anticoagulazione orale indicato.
- I pazienti con deficit congenito di AT e ripetuti episodi di tromboembolismo devono essere sottoposti a terapia anticoagulante orale a tempo indeterminato



Criteri di appropriatezza: pazienti con deficit **ACQUISITO** di AT

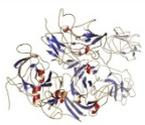
- Vi sono scarse evidenze per il trattamento con AT in condizioni di deficit acquisito.
- La terapia con AT può trovare giustificazione, *anche se il livello delle evidenze non è elevato*, nella CID associata a sepsi severa, nella quale l'impiego di alte dosi, non associate a eparina, potrebbe migliorare la sopravvivenza dei pazienti.



Indicazioni

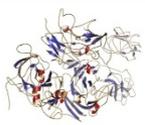
Indicazioni	Grado di Raccomandazione
<p>1) In pazienti con <u>deficit congenito</u> di AT:</p> <ul style="list-style-type: none">-Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni di rischio clinico (specialmente in caso di interventi chirurgici o durante il periodo del parto), in associazione con eparina quando indicato.-Prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo, in associazione a eparina quando indicato.	2C
<p>2) In pazienti con <u>deficit acquisito</u> di antitrombina: CID associata a sepsi grave, politrauma, ustioni, gravidanza</p>	2C+

Falanga, A.B. Federici, A. Lodato, A. Pagani, M. Marchetti, E. Diani.
Guida al buon uso degli emocomponenti, emoderivati e farmaci emostatici. Regione Lombardia. Edizione 2014



Calcolo dose e valutazione di efficacia

- 1 “Unità Internazionale (UI)” di attività di AT = quantità di AT presente in 1 mL di plasma umano normale.
- Calcolo dose di AT basata sull’osservazione empirica che:
 - 1 UI di AT per Kg di peso corporeo aumenta l'attività dell’AT plasmatica di circa 1,5%.
- L'attività dell’AT dovrebbe essere mantenuta > 80% per tutta la durata del trattamento, eccetto che le caratteristiche cliniche non indichino un diverso livello effettivo.
- Il dosaggio deve essere individuato e controllato sulla base delle determinazioni dell'attività antitrombinica in laboratorio, che dovrebbero essere eseguite almeno due volte al giorno fino a che il paziente si sia stabilizzato, e poi una volta al giorno, preferibilmente immediatamente prima della successiva infusione.



Interazioni



- Eparina:
 - l'effetto dell'AT è fortemente potenziato dall'eparina.
 - La terapia sostitutiva di AT durante la somministrazione di eparina in dosi terapeutiche aumenta il rischio emorragico.
 - L'emivita dell'AT può essere considerevolmente ridotta da un concomitante trattamento con eparina a causa di un accelerato turnover dell'AT.
 - Quindi, la contemporanea somministrazione di eparina e AT in pazienti con aumentato rischio di sanguinamento deve essere controllata clinicamente e in laboratorio.



Controindicazioni ed effetti collaterali

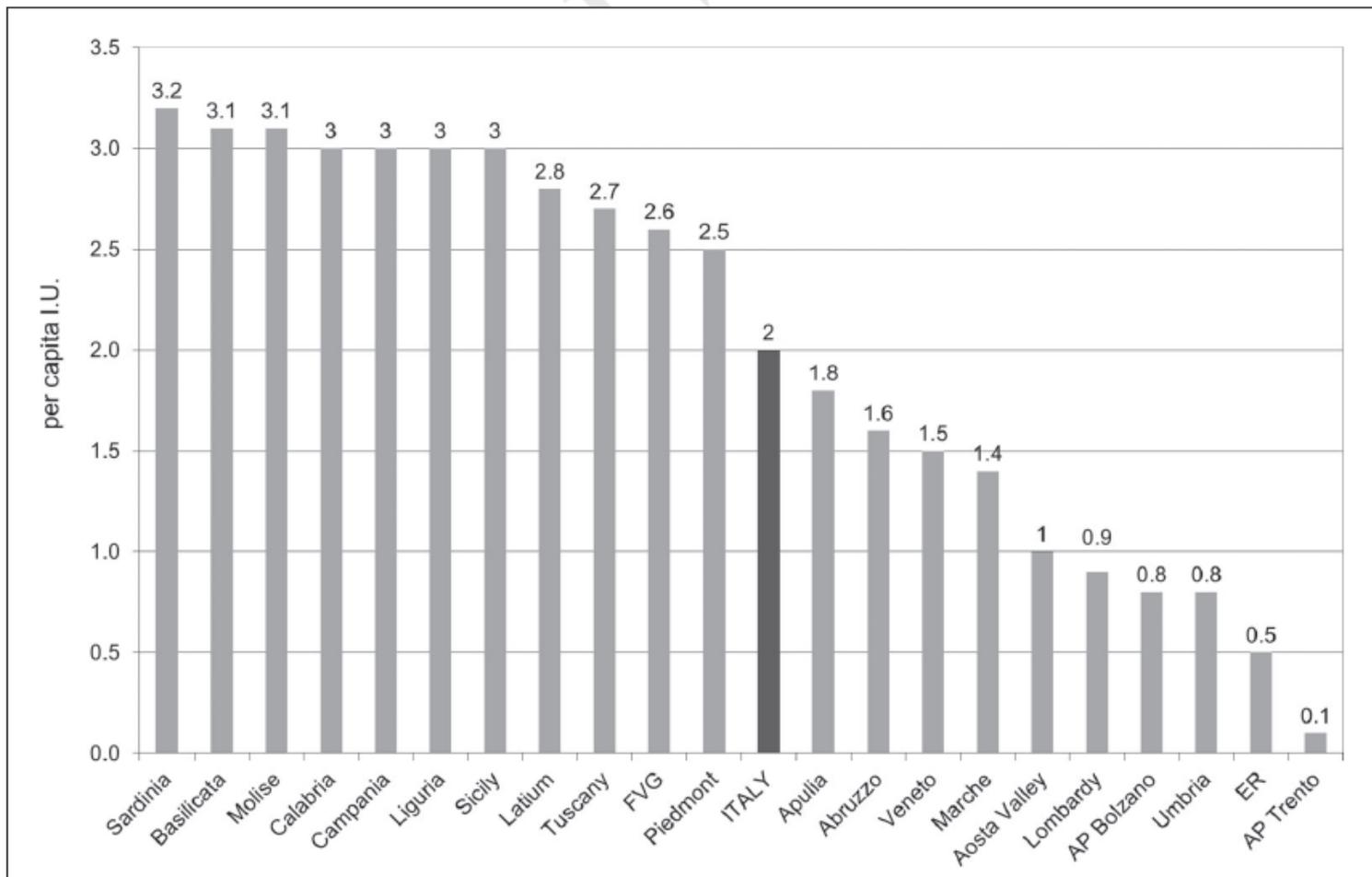
- Ipersensibilità al farmaco
- Nausea, vampate, mal di testa; raramente reazioni allergiche o febbre

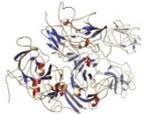
Table I – Indications for the use of antithrombin

Clinical conditions	Notes	GoR
Congenital antithrombin deficiency		
Prophylaxis of deep vein thrombosis and thrombo-embolism in high-risk situations	For the entire time that the high-risk state is present	2C
Treatment of ongoing thrombosis	Until the indicated level of oral anticoagulation is reached	2C
	This latter must be maintained life-long in cases of repeated thromboembolism	2C+
Acquired antithrombin deficiency		
Increased consumption (in DIC associated with severe sepsis)	Administration of high doses, not associated with heparin, may improve survival	2C+
<ul style="list-style-type: none">- DIC associated with trauma, burns, pregnancy- neonates of mothers with AT deficiency or a family history of venous thromboembolism- ongoing thrombosis with low levels of AT and resistance to heparin- acute thromboembolism during treatment with L-asparaginase- extracorporeal circulation- thrombosis of the hepatic artery following orthotopic liver transplantation- veno-occlusive disease following bone marrow transplantation- chronic, not decompensated conditions of deficiency: acute or chronic liver disease, nephrotic syndrome, protein-losing enteropathy, pre-eclampsia, neonatal respiratory distress syndrome, multiple trauma and post-operatively in the absence of DIC.	There is little evidence of the efficacy of treatment with AT in these clinical circumstances	

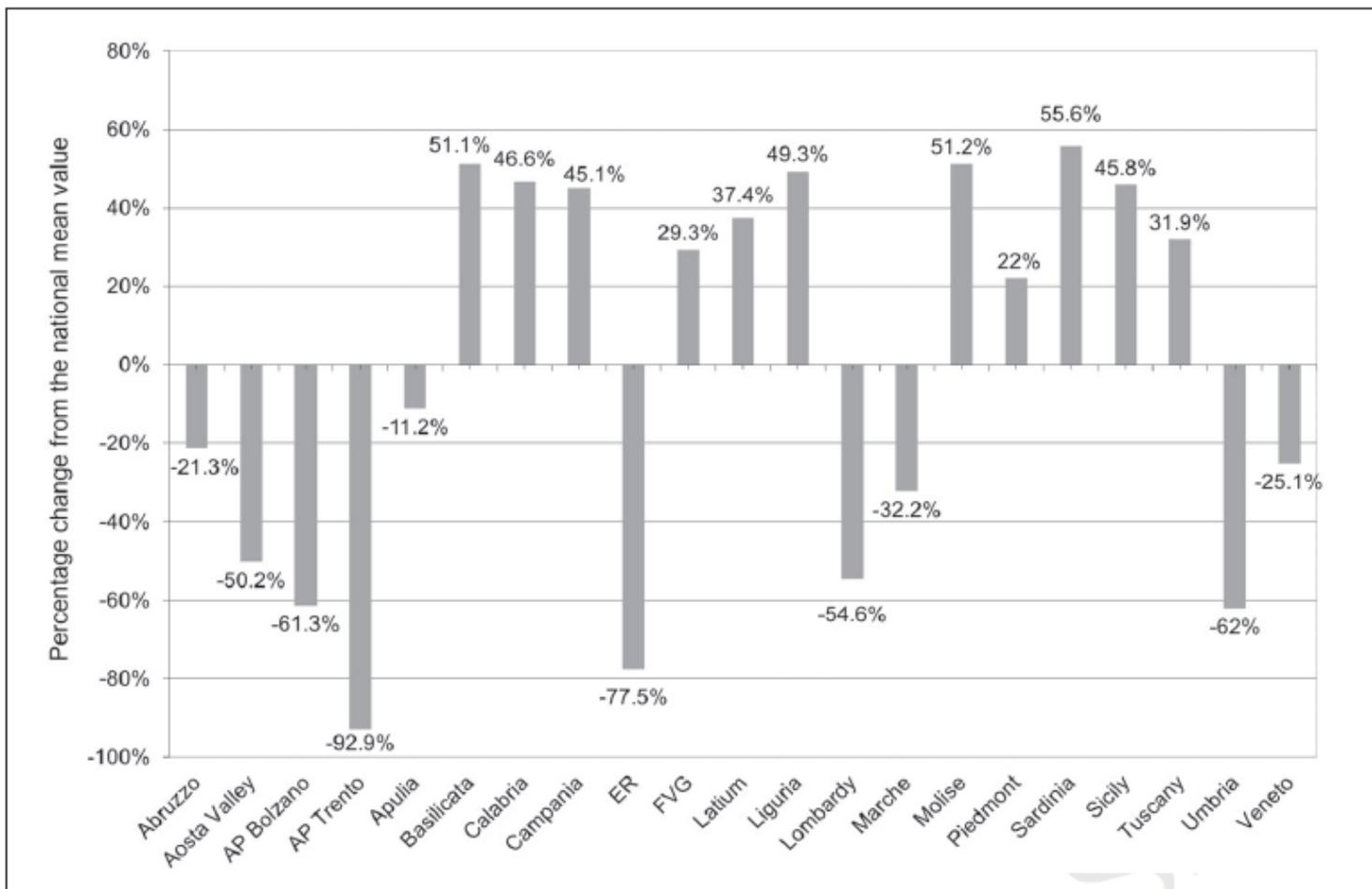


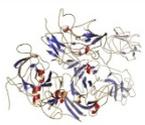
Quantification of total (public and private) and total standardised demand for antithrombin (*per capita* international units) in Italy and Italian Regions, year 2011.





Percentage change from the national mean value of *per capita* regional utilization of antithrombin in 2011.





Conclusioni



- I dati italiani sui concentrati di AT mostrano che c'è un sovra-utilizzo, rispetto alla esiguità delle indicazioni.
- Vi è ampio spazio per un miglioramento nell'appropriatezza dell'uso.
- In particolare, mancano evidenze forti da studi clinici prospettici randomizzati che stabiliscano l'efficacia e supportino l'appropriatezza del trattamento (oltre che l'eventuale durata).
- Attualmente, l'uso clinico è ampiamente basato su ipotesi di fisiopatologia o su osservazioni, piuttosto che su un provato beneficio.
- Anche le Linee Guida prodotte dalle diverse Società Scientifiche nazionali ed internazionali sono spesso in contraddizione fra loro. Questo favorisce la variabilità e l'uso inappropriato.