
TOP TRIALS REVIEW

Correzione della coagulopatia indotta da trauma mediante trattamento di prima linea con concentrati dei fattori della coagulazione o con plasma fresco congelato (RETIC): studio monocentrico randomizzato in aperto a gruppi paralleli

Correzione della coagulopatia indotta da trauma mediante trattamento di prima linea con concentrati dei fattori della coagulazione o con plasma fresco congelato (RETIC): studio monocentrico randomizzato in aperto a gruppi paralleli

ISBN 978 88 6756 xxx x

Redazione

Elena Bernacchi
Massimo Chiesa
Sara di Nunzio
Raffaella Fontana
Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli



Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2017 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Top Trials Review. Registrazione del Tribunale di Milano n. 387 del 2 dicembre 2013.

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di xxx 2017 da xxxxxx

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo educazionale non condizionato di *CSL Behring*

CZDITZZ500101

Correzione della coagulopatia indotta da trauma mediante trattamento di prima linea con concentrati dei fattori della coagulazione o con plasma fresco congelato (RETIC): studio monocentrico randomizzato in aperto a gruppi paralleli

Digest elaborato da: Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial

Innerhofer P et al. Lancet Haematol 2017; 4: e258–71

Indice

Lo studio in pillole	2
Introduzione	3
Materiali e obiettivi	3
Risultati	4
Key-points	8



Lo studio in pillole

Evidenze prima dello studio	Valore aggiunto dello studio e implicazioni cliniche
<ul style="list-style-type: none">• Sussistono incertezze sul trattamento ottimale della coagulopatia indotta da trauma.• La maggior parte delle Linee Guida raccomanda l'uso di plasma fresco congelato (FFP) come trattamento di prima linea per la correzione della coagulopatia, benché l'efficacia clinica risulti ampiamente non provata.• In alternativa alle trasfusioni di FFP, i concentrati dei fattori della coagulazione [CFC: fibrinogeno concentrato, concentrato del complesso protrombinico (PCC) e fattore XIII] sono approvati e usati da circa 20 anni in molti Paesi europei per il trattamento del deficit congenito ed acquisito dei fattori della coagulazione.• Le più recenti Linee Guida europee sulla gestione dei pazienti con traumi emorragici, pubblicate nel 2016, raccomandano di correggere la coagulopatia plasmatica sospetta o diagnosticata mediante trasfusione di FFP o CFC, o con entrambi.• La più recente metanalisi pubblicata sull'efficacia e sulla tollerabilità del concentrato di fibrinogeno in pazienti chirurgici adulti e pediatrici, eseguita su 14 studi randomizzati (1035 pazienti), ha mostrato una riduzione significativa dell'emorragia e delle trasfusioni e una riduzione probabile della mortalità, ma è stata criticata per un rischio moderato/alto di <i>bias</i>, in quanto le evidenze scientifiche provenivano soprattutto dalla chirurgia cardiaca.	<ul style="list-style-type: none">• Lo studio è stato terminato prematuramente dopo la randomizzazione di 100 pazienti, a causa del rapporto rischio/beneficio sfavorevole per i pazienti trattati con FFP.• La dimensione del campione sembra sufficiente per trarre la conclusione che i CFC in prima linea sono superiori al FFP.• Nel gruppo FFP è stato infatti osservato:<ul style="list-style-type: none">- un aumentato rischio di insufficienza multiorgano (<i>outcome</i> clinico)- un'inefficace correzione di emorragia, ipofibrinogenemia, scarsa polimerizzazione della fibrina e bassa forza del coagulo- una emorragia coagulopatica persistente e una maggior necessità di trasfusioni, comprese quelle massive.• Al contrario, l'utilizzo precoce ed efficace del fibrinogeno, mediante i concentrati di fibrinogeno, è in grado di ripristinare rapidamente la forza del coagulo, di ridurre la durata dell'emorragia, di limitare l'uso delle trasfusioni, comprese quelle massive.• I risultati evidenziano pertanto che l'utilizzo precoce ed efficace del fibrinogeno si traduce in un miglioramento dell'<i>outcome</i> clinico (insufficienza multiorgano).

Introduzione

La presenza di coagulopatia indotta da trauma è indice di gravità della lesione, è correlata alla mortalità ed è causata da perdita, diluizione o consumo di sangue e da un aumento dell'attività fibrinolitica. Il trattamento efficace della coagulopatia indotta da trauma è importante e potrebbe avere un impatto sulla mortalità precoce dei pazienti traumatizzati, riducendo i decessi dovuti a emorragia.

Oltre alle raccomandazioni sull'uso delle trasfusioni, esiste una grande incertezza sull'utilizzo di una terapia a base di plasma fresco congelato (FFP) o di concentrati dei fattori della coagulazione [CFC: fibrinogeno concentrato, concentrato del complesso pro-trombinico (PCC) e fattore XIII], o anche della loro combinazione, per la correzione della coagulopatia indotta da trauma.

Disegno, materiali e obiettivi

Il RETIC è uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, eseguito da marzo 2012 a febbraio 2016 presso il Centro Traumatologico dell'Ospedale Universitario di Innsbruck. L'obiettivo dello studio era di confrontare, in pazienti traumatizzati, l'efficacia del FFP e dei CFC per la riduzione dell'insufficienza multiorgano, la correzione della coagulopatia e la riduzione delle trasfusioni. Sono stati inclusi pazienti adulti (18–80 anni) con un punteggio di gravità della lesione secondo l'Injury Severity Score (ISS) >15 e segni clinici o rischio di emorragia, e presenza di coagulopatia indotta da trauma (definita da una polimerizzazione anomala della fibrina o tempo di coagulazione prolungato, valutato mediante tromboelastometria rotazionale - ROTEM). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: FFP (15 ml/kg) o CFC (concentrato fibrinogeno 50 mg/kg, PCC 20 UI/kg, fattore XIII 20 UI/kg). Il farmaco è stato somministrato subito dopo l'accettazione in PS, in seguito alla randomizzazione, ed è stato proseguito fino a 24 ore dopo il trasferimento nell'unità di terapia intensiva (ICU). Lo schema terapeutico prevedeva la somministrazione di massimo due dosi del farmaco in studio in base alla randomizzazione, seguito da massimo due dosi del farmaco di salvataggio (inteso come somministrazione di CFC

DISEGNO:

studio prospettico, randomizzato,
in aperto, a gruppi paralleli

RANDOMIZZAZIONE:

FFP (15 mL/kg)

vs

CFC (FC 50 mg/kg, PCC 20 UI/kg,
FXIII 20 UI/kg)

OBIETTIVI:

- riduzione insufficienza multiorgano
 - correzione coagulopatia
 - riduzione trasfusioni
-



a pazienti randomizzati a FFP e somministrazione di FFP a pazienti randomizzati a CFC).

L'*endpoint* clinico primario era la comparsa di insufficienza multiorgano in ICU, valutata mediante lo score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Gli *endpoint* secondari erano *outcome* clinici (durata dell'ospedalizzazione, necessità e durata dell'emodialisi, giorni senza ventilazione meccanica, sepsi, infezioni, tromboembolia venosa, embolia polmonare e mortalità ospedaliera fino a 30 giorni), il numero di trasfusioni di globuli rossi e di concentrati di piastrine nelle prime 24 ore e i risultati dei test plasmatici e viscoelastici.

Risultati

100 dei 292 pazienti sottoposti a *screening* sono stati arruolati nello studio (48 trattati con FFP e 52 con CFC); 94 pazienti (50 trattati con CFC e 44 con FFP, età mediana 43 anni, 50% con lesioni cerebrali) sono stati inclusi nell'analisi modificata rispetto all'ITT (*intention-to-treat*).

Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo la randomizzazione di 100 pazienti poiché l'analisi *ad interim* pianificata ha mostrato un'incidenza elevata ed inaccettabile di insuccesso del trattamento e di aumento del ricorso a trasfusioni massive nei pazienti trattati con FFP. Infatti, un numero più elevato di pazienti trattati con FFP (29 [66%] su 44) ha mostrato un'insufficienza multiorgano rispetto a quelli trattati con CFC (25 [50%] su 50), anche se la differenza non era significativa (OR 1,92, IC95% 0,78-4,86, $p = 0,15$). Un'analisi *post-hoc* di regressione, aggiustata dopo stratificazione per le variabili IIS e trauma cerebrale, ha evidenziato un rischio maggiore di insufficienza multiorgano nei pazienti FFP (OR 3,13, IC95% 1,19-8,88, $P = 0,025$).

Il tempo di somministrazione del farmaco era più lungo nel caso del trattamento con FFP rispetto ai CFC (50,5 minuti per FFP vs 10 minuti per CFC; differenza stimata -40 , IC95% $-46 - -33$, $p < 0,0001$), così come il tempo alla correzione della coagulopatia indotta da trauma e normalizzazione dell'emorragia (128 minuti vs

Nei pazienti CFC si è rilevato:

- Rischio inferiore di insufficienza multiorgano (stratificata per le variabili IIS e trauma cerebrale)
- Tempo inferiore di somministrazione del farmaco (Fig. 1A) e correzione della coagulopatia (Fig. 1B)
- Minore necessità di trasfusione massiva (Tab. 1) e (Fig. 2)
- Minore necessità di trasfusioni di globuli rossi e di concentrati di piastrine nelle prime 24 ore (Tab. 1)
- Più rapida normalizzazione dei test standard e viscoelastici della coagulazione
- Minor ricorso alla terapia di salvataggio (Fig. 3)

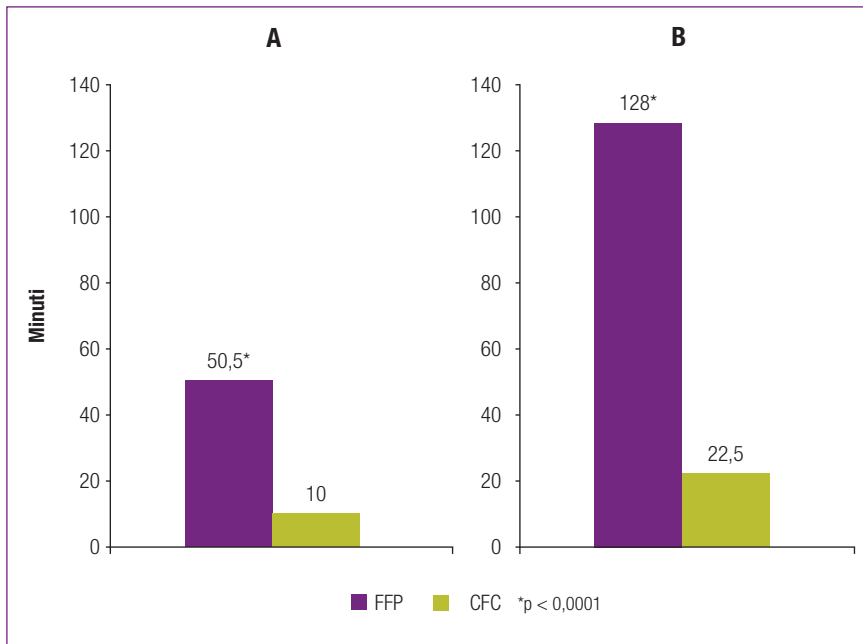


Fig. 1:
Nel gruppo CFC si è osservato un minor tempo di somministrazione del farmaco (A) e una più rapida correzione della coagulopatia/normalizzazione dell'emorragia (B)

Figura 1. (A) Tempo medio per la prima somministrazione del farmaco e (B) tempo alla correzione della coagulopatia indotta da trauma e normalizzazione dell'emorragia nei pazienti trattati con FFP e CFC

22,5 minuti; differenza stimata -97 minuti [-126 - -60], $p < 0,0001$) (Figura 1).

Un *bleeding score* coagulopatico elevato, pari a 2 o 3 (range 0-3, dove 0 indica emorragia contenuta, 3 indica emorragia massiva) dopo la prima somministrazione del farmaco in studio è stato osservato più frequentemente nei pazienti trattati con FFP ($p = 0,0004$) ed era correlato con la necessità di una trasfusione massiva, definita come la trasfusione di più di 10 concentrati di globuli rossi nelle prime 24 ore ($p = 0,0001$) (Figura 2).

Una prima risoluzione della coagulopatia e dell'emorragia è stata ottenuta con una singola dose di farmaco in 12 (27%) pazienti trattati con FFP vs 38 (76%) pazienti trattati con CFC (OR 8,22, IC95% 3,06-23,78, $p < 0,0001$) (Figura 3).

L'impiego di un farmaco di salvataggio si è reso necessario in 23 (52%) pazienti trattati con FFP e solo in 2 (4%) casi trattati con CFC (Figura 3). Inoltre, i pazienti trattati con FFP hanno ricevuto più unità di concentrati di globuli rossi nelle prime 24 ore e hanno

Fig. 2:

Un più elevato *bleeding score* coagulopatico è stato osservato più frequentemente nel gruppo FFP (A) ed era correlato a maggiore necessità di trasfusioni massive (B)

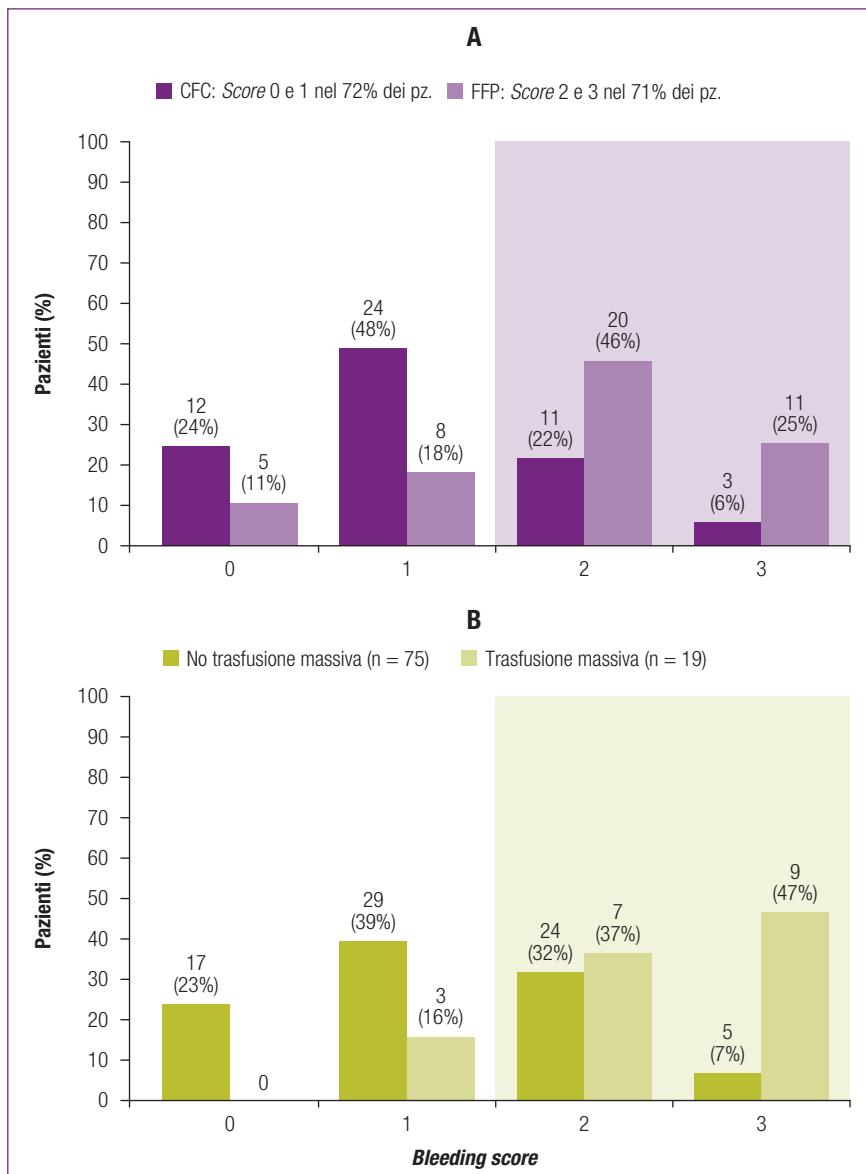


Figura 2. (A) Numero e percentuale di pazienti nei due gruppi di trattamento con un *bleeding score* crescente (0–3) dopo la prima somministrazione del farmaco; **(B)** Associazione tra *bleeding score* dopo la prima somministrazione del farmaco e trasfusione massiva. L'area ombreggiata indica che la maggior parte delle trasfusioni massive **(B)** si sono avute in pazienti con *bleeding score* elevati **(A)**.

necessitato più frequentemente di concentrati di piastrine; una trasfusione massiva è stata eseguita in un numero significativamente più elevato di pazienti trattato con FFP rispetto a CFC (**Tabella 1**).

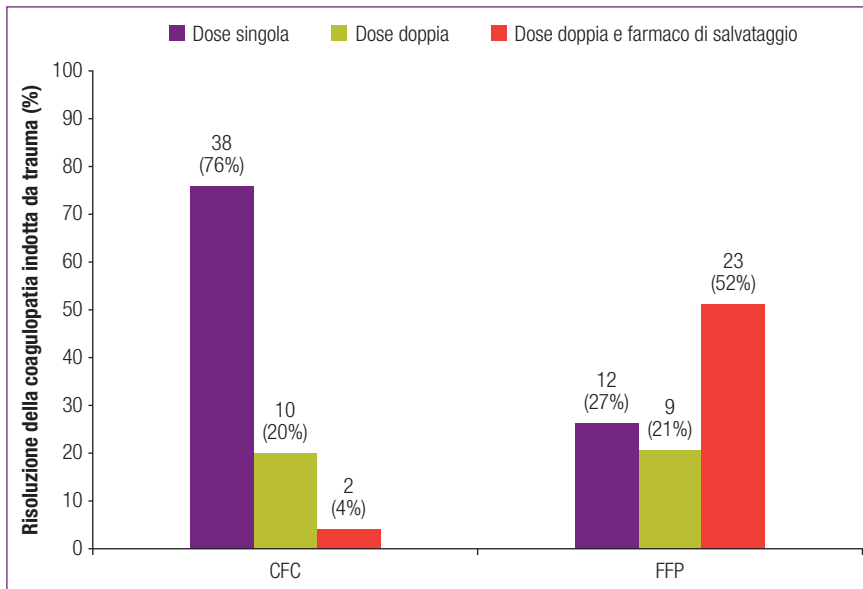


Fig. 3:
Una singola dose di farmaco nel gruppo CFC ha risolto la coagulopatia nel 76% dei pazienti vs il 27% dei pazienti nel gruppo FFP ($p < 0,0001$)
Il ricorso alla terapia di salvataggio è risultato necessario nel 4% dei pazienti CFC vs 52% dei pazienti FFP

Figura 3. Numero e percentuale di pazienti con risoluzione della coagulopatia dopo la somministrazione di una dose singola o doppia di farmaco durante il primo ciclo di terapia, e numero e percentuale di pazienti che ha avuto bisogno di una dose doppia del farmaco di salvataggio durante le prime 24 ore (popolazione *intention-to-treat*)

Tabella 1. Necessità trasfusionali nelle prime 24 ore (mod. da Innerhofer P et al. Lancet Haematol 2017)

	CFC (n=50)	FFP (n=44)	Odds Ratio (IC95%)	p
Concentrati di globuli rossi, dose (U)	4 (2-7)	6 (4-11)	-2 (-4-0)	0,028
Concentrati di piastrine, pazienti, n (%)	10 (20%)	21 (48%)	3,60 (1,35-10,18)	0,0078
Trasfusioni massive, pazienti, n (%)	6 (12%)	13 (30%)	3,04 (0,95-10,87)	0,042

Considerando i parametri ROTEM, l'inizio della coagulazione (CT in Extem) era più breve nei casi trattati con CFC, la propagazione della coagulazione (Angolo Alpha in Extem) e la stabilità del coagulo a 10 minuti (A10 in Extem) risultavano peggiorate dopo trattamento con FFP, mentre si sono normalizzate rapidamente nei pazienti trattati con CFC. La polimerizzazione della fibrina (A10 in Fibtem) e la concentrazione del fibrinogeno sono aumentate in maniera insufficiente con FFP, mentre con CFC sono stati ottenuti valori superiori alla soglia.

I pazienti trattati con CFC hanno avuto minore necessità di trasfusioni nelle prime 24 ore



Nel gruppo CFC si è osservata una più rapida normalizzazione dei test standard e viscoelastici della coagulazione

Al momento del trasferimento in ICU, i pazienti trattati con FFP hanno mostrato differenze significative in termini di parametri ROTEM e di test della coagulazione plasmatica rispetto a quelli trattati con CFC. La maggior parte delle differenze sono rimaste invariate fino a 24 ore, tranne Exalpha (Angolo Alpha in Extem, PTI (Prothrombin Index), INR (International Normalised Ratio) e lattati. Dopo 48 ore, la conta piastrinica era ancora significativamente più bassa nel gruppo trattato con FFP rispetto a quello trattato con CFC, mentre tutti gli altri parametri di laboratorio erano sovrapponibili tra i due gruppi.

KEY POINTS

- Lo studio dimostra la **superiorità dei CFC rispetto al FFP** in termini di:
 - Minor rischio di **insufficienza multiorgano**, stratificata per le variabili IIS e trauma cerebrale (OR 3,13, $p=0,025$)
 - Minor ricorso a **trasfusioni massive** (CFC 12% vs FFP 30%, $p=0,042$)
 - Minor impiego di **farmaci di salvataggio** (CFC 4% vs FFP 52%).
- Questi risultati sottolineano l'importanza di una **supplementazione precoce di fibrinogeno** in caso di grave disfunzione della coagulazione nel trauma multiplo.
- Un **algoritmo che prevede l'impiego di CFC**, guidato da test viscoelastici, è significativamente superiore rispetto alla trasfusione empirica di FFP.
- Considerando tutti i dati pubblicati e i risultati di questo studio, gli Autori suggeriscono di rivalutare in maniera critica la **raccomandazione** di utilizzare il FFP in prima linea, a favore di una **terapia goal directed**, focalizzata sul ripristino precoce ed efficace del fibrinogeno.

