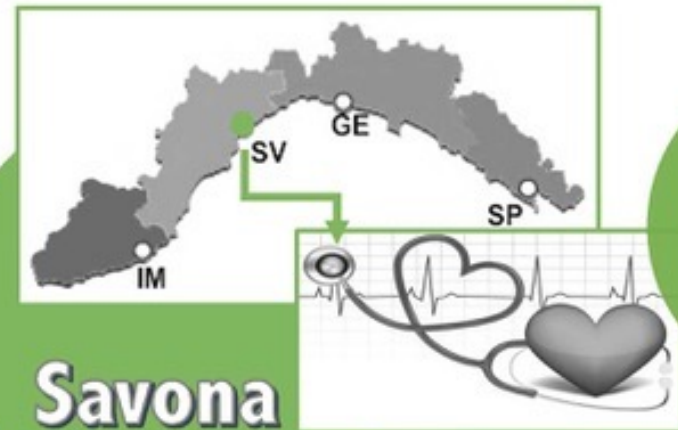


*Gestione del paziente in
terapia con DOAC che
sanguina*

Giancarlo Antonucci
SSD Area Critica
O.Galliera Genova

Area Critica in Medicina Interna



Sabato 20 Maggio 2023
Nh Darsena Hotel

Il sottoscritto Giancarlo Antonucci

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Introduzione

Presentazione clinica

Quali terapie

Come

Conclusioni

*REPORT SULLE NUOVE PRESCRIZIONI DEI FARMACI INCLUSI IN
NOTA 97 NEL CORSO DEL 2022, SULLA BASE DELLE INFORMAZIONI
RACCOLTE NELLE SCHEDE DI PRESCRIZIONE COMPILATE
ATTRAVERSO IL SISTEMA TESSERA SANITARIA*

80,4%

Allegato 1. alla Nota AIFA 97

Scheda di valutazione prescrizione e follow-up della terapia antioagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con FAVV

Da compilare a cura del prescrittore che agisce il paziente nella gestione della terapia antioagulante e nel follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore _____, specialista in _____
 U.O. As. Sanitaria libero professionista

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso M F

Data di nascita _____ Residenza _____ Codice F. Sanità _____

Verificare la presenza delle seguenti condizioni:

A diagnosi clinica elettrocardiografica FAVV

B e C risultato del bilancio fra rischio trombo-embolico e rischio emorragico: favorevole per: _____

Punteggio CHA2DS2-VASc _____

Rischio emorragico _____

D proposta di strategia terapeutica

AVK: Warfarin acenocumarolo target di INR: _____

dabigatran 150 mg x 2/die 110 mg x 2/die _____

apixaban 5 mg x 2/die 2,5 mg x 2/die _____

edoxaban 60 mg/die 30 mg/die _____

rivaroxaban 20 mg/die 15 mg/die _____

Data prevista per il follow-up: _____
 La validità della prima prescrizione è di al massimo 60 giorni.

Data di valutazione: _____ Timbro e Firma del Medico _____

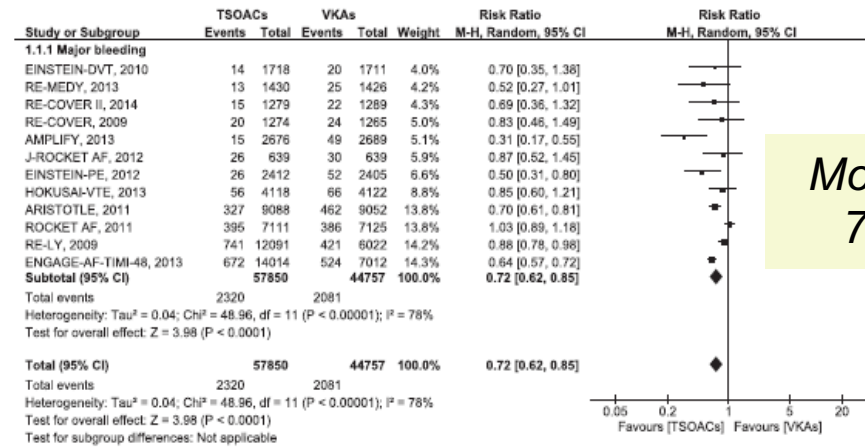
REGIONE	PAZIENTI TRATTATI (A)	RICETTE EROGATE	PAZIENTI TRATTATI NAO	PAZIENTI TRATTATI AVK	SCHEDE COMPILATE (B)	RAPPORTO % (B)/(A)
010 - Piemonte	140.476	333	112.773	27.703	36.432	25,9
020 - Val d'Aosta	3.912	772.012	3.253	659	840	21,5
030 - Lombardia	291.107	19.606	225.136	65.971	66.621	22,9
041 - Bolzano - P. A.	17.380	1.435.252	11.954	5.426	3.190	18,4
042 - Trento - P.A.	15.923	81.290	11.088	4.835	3.520	22,1
050 - Veneto	167.011	83.130	133.201	33.810	36.062	21,6
060 - Friuli Venezia Giulia	49.348	889.411	38.575	10.773	9.034	18,3
070 - Liguria	52.722	260.423	45.379	7.343	15.857	30,1
080 - Emilia Romagna	148.440	310.924	110.796	37.644	44.467	30,0
090 - Toscana	122.691	784.572	99.965	22.726	21.478	17,5
100 - Umbria	33.128	668.580	28.761	4.367	15.310	46,2
110 - Marche	52.365	273.298	42.387	9.978	17.715	33,8
120 - Lazio	164.971	392.371	138.966	26.005	694	0,4
130 - Abruzzo	39.384	1.284.221	31.815	7.569	7.654	19,4
140 - Molise	8.994	232.110	6.775	2.219	1.678	18,7
150 - Campania	139.987	49.903	119.672	20.315	84.506	60,4
160 - Puglia	124.523	1.158.610	98.576	25.947	34.093	27,4
170 - Basilicata	16.407	757.129	13.466	2.941	3.875	23,6
180 - Calabria	45.890	122.832	36.329	9.561	2.959	6,4
190 - Sicilia	105.968	295.851	90.654	15.314	18.422	17,4
200 - Sardegna	51.597	533.491	40.981	10.616	13.221	25,6
ND	5.216	360.673	4.209	1.007	5	0,1
ITALIA	1.797.440	10.766.022	1.444.711	352.729	437.633	24,3

Il tasso annuo di sanguinamento maggiore correlato all'utilizzo dei DOAC è compreso tra l'1.5% e il 3.5

Parameter	Dabigatran (RE-LY) ^{16,19-21}		Rivaroxaban (ROCKET AF) ^{15,22,70}	Apixaban (ARISTOTLE) ¹⁸	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI) ¹⁷	
Patients randomized	18,113		14,264	18,201	21,105	
Comparator	Dose-adjusted warfarin (target INR 2.0–3.0)					
Doses tested	110 mg bid	150 mg bid	20 mg od ^a	5 mg bid ^b	30 mg od ^c	60 mg od ^c
Patients eligible for reduced dose	NA	NA	2,950 (20.7%)	831 (4.6%)	5,330 (25.3%) at randomization; 7.1% after randomization	
Major bleeding outcomes (DOAC vs warfarin; % per year)						
Major bleeding	2.92 vs 3.61; P=0.003	3.40 vs 3.61; P=0.41	3.6 vs 3.4; P=0.58	2.13 vs 3.09; P<0.001	1.61 vs 3.43; P<0.001	2.75 vs 3.43; P<0.001
Fatal bleeding	0.19 vs 0.33; P=0.039	0.23 vs 0.33; P=0.15	0.2 vs 0.5; P=0.003	NR (34 vs 55 patients)	0.13 vs 0.38; P<0.001	0.21 vs 0.38; P=0.006
ICH	0.23 vs 0.76; P<0.001	0.32 vs 0.76; P<0.001	0.5 vs 0.7; P=0.02	0.33 vs 0.80; P<0.001	0.26 vs 0.85; P<0.001	0.39 vs 0.85; P<0.001
Major GI bleeding	1.15 vs 1.07; P=0.52	1.56 vs 1.07; P=0.001	2.00 vs 1.24; P<0.0001	0.76 vs 0.86; P=0.37	0.82 vs 1.23; P<0.001	1.51 vs 1.23; P=0.03

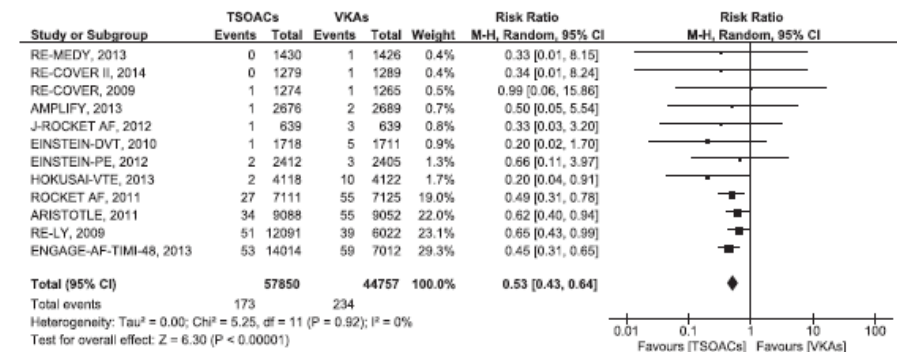
The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis.

Major

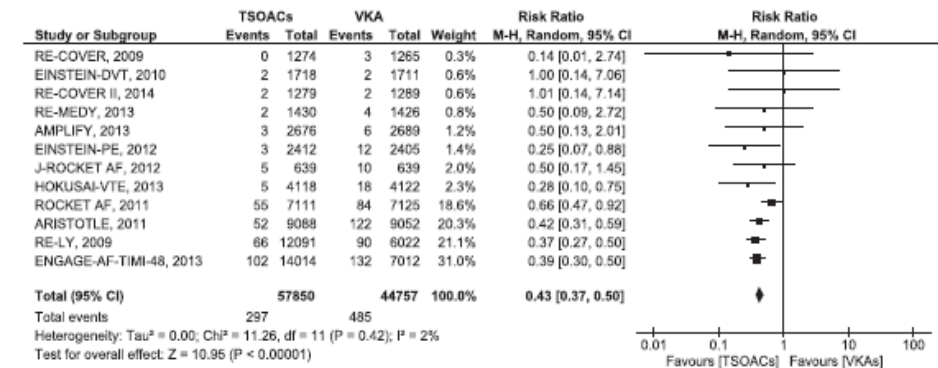


The meta-analysis does not show increased risk of major gastrointestinal bleeding

Fatal



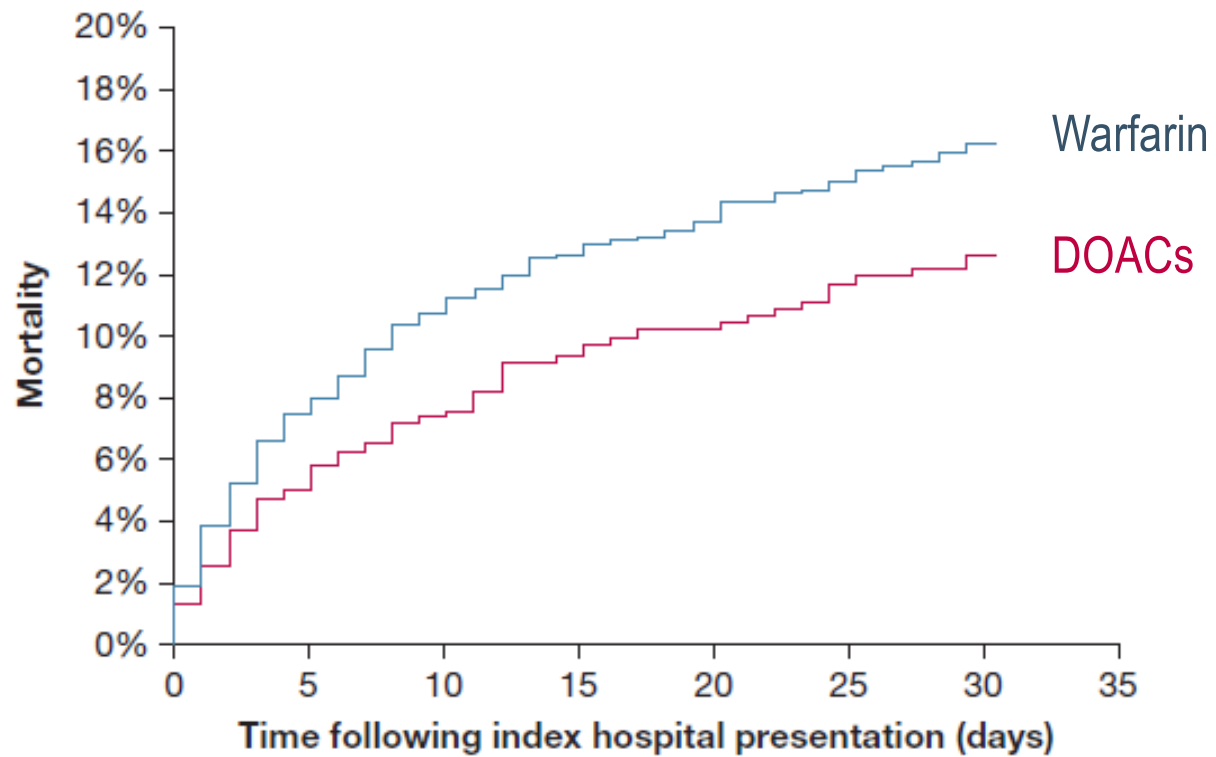
Intracranial



Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. Blood 2014;124:2450-8.

*Revisione retrospettiva ~ 2000 pazienti
Pz in DOACs*

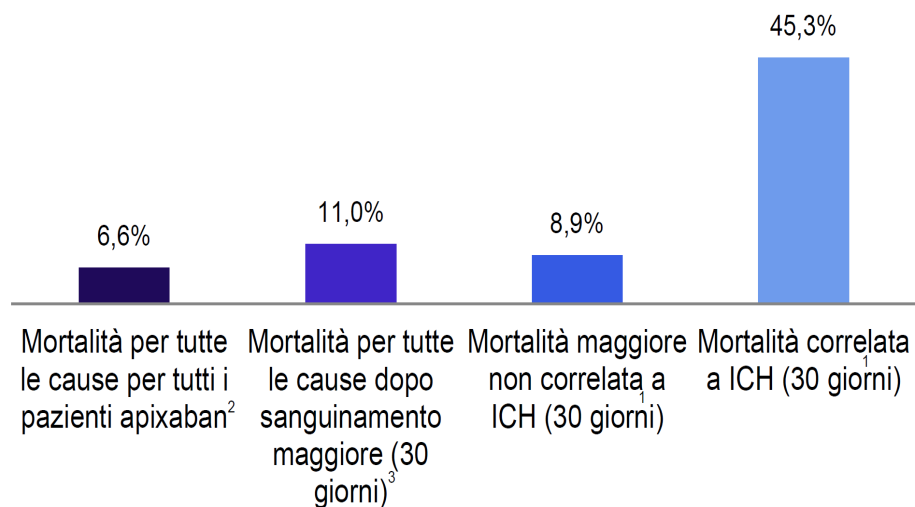
- *tasso di mortalità intraospedaliera = 9.8%*
- *tasso di mortalità a 30 giorni = 12.6%*



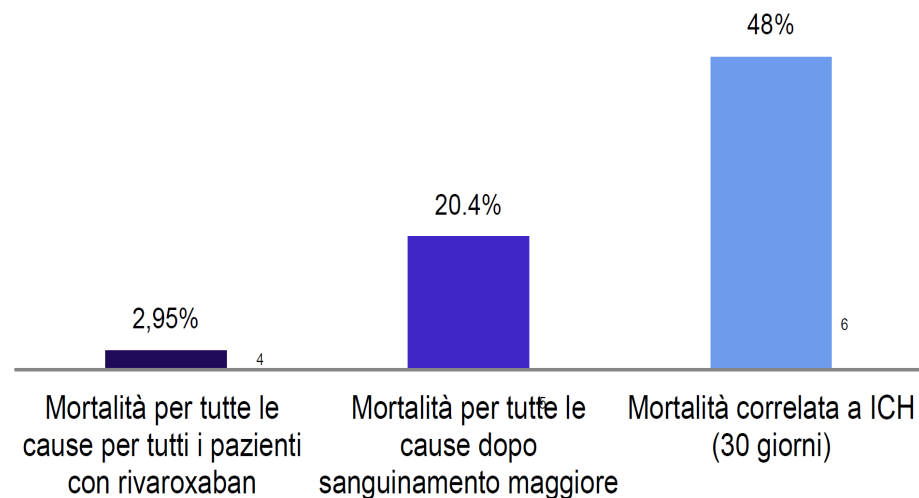
I tassi di mortalità a 30 giorni dopo un sanguinamento maggiore sono particolarmente alti per i pazienti con emorragia intracerebrale (ICH)

Esiti di sanguinamenti maggiori in pazienti trattati con

*Apixaban**



*Rivaroxaban***



*ARISTOTLE 1-3

**ROCKET-AF 4-6

1. Held C, et al. *Eur Heart J* 2015; 36:1264-72;

2. Granger CB, et al. *N Engl J Med* 2011;365:981-92;

3. Hylek EM, et al. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2141-47;

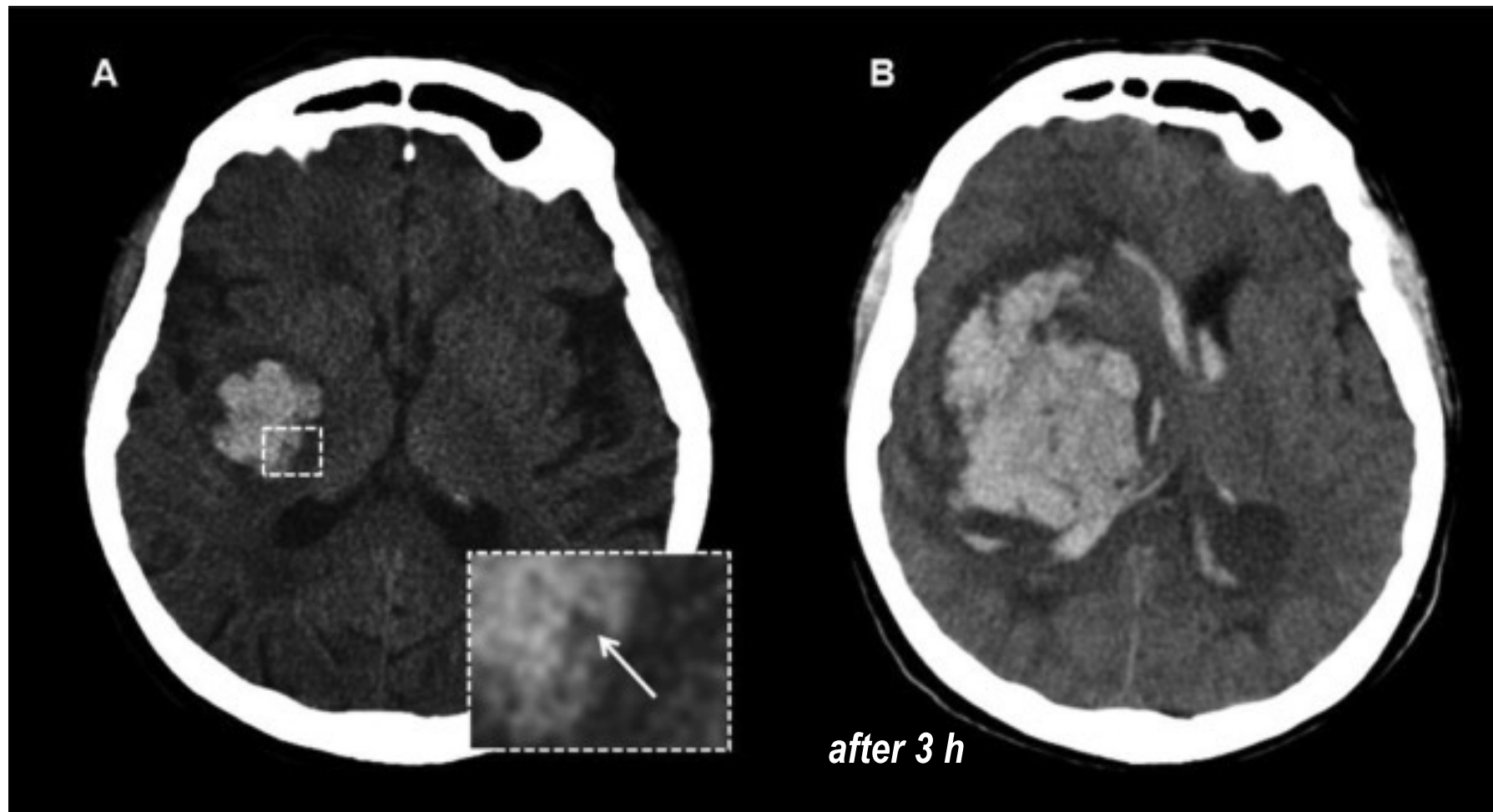
4. Patel MR, et al. *N Engl J Med* 2011;365:883-91;

5. Piccini JP, et al. *Eur Heart J* 2014; 35:1873-80;

6. Kessler CM e Goldstein JN, *Clin Adv Hematol Oncol* 2019; 17 Suppl 15:1-20

Le **emorragie intracraniche** nei pazienti trattati con DOAC

- 13% dei sanguinamenti maggiori
- fino al 45% di tutti i decessi correlati alle emorragie
- Mortalità 4 volte maggiore rispetto ai sanguinamenti maggiori extracranici
- *Circa la metà dei decessi si verificano nelle prime 48 h dall'esordio*



*La maggior maneggevolezza degli Anticoagulanti Diretti che ha permesso una **maggior confidenza nella prescrizione** della terapia anticoagulante in realtà non può associarsi a una reale riduzione degli eventi emorragici nel mondo reale*

Introduzione

Presentazione clinica

Quali terapie

Come

Conclusioni

Sanguinamenti maggiori/severi acuti

Una o più delle seguenti caratteristiche:

1. **Pericolosi per la vita.** Compromissione emodinamica (shock, iperlattacidemia, confusione mentale, ischemia....): tipica del politraumatizzato
2. Calo di Emoglobina di almeno **2 g/dl** (o Hb ≤ 8 g/dl in assenza di valori basali) o richiedenti **emotrasfusioni** (almeno 2).
 - l'anemia può non essere evidente in acuto,
 - il sanguinamento cronico può non essere severo
3. **Sanguinamento in un organo o un area critica.**
 - Retroperitoneale
 - Intra-articolare
 - Pericardico
 - Epidurale
 - Intramuscolare con sindrome compartimentale
 - **Intracranico**

I fattori complessi e non sempre chiari dell'emorragia

- Quanto è recente e rapido il sanguinamento?
- Il paziente sta ancora sanguinando? TRAUMA!
- E' possibile una evoluzione in senso negativo del sanguinamento?



Quale farmaco in quale paziente?

- Quale anticoagulante stà assumendo?
- Quando ha assunto l'ultima dose?
- Il paziente potrebbe aver assunto, consapevolmente o meno, una dose eccessiva?
- Il paziente assume anche un antiaggregante?
O farmaci gastrolesivi o interferenti?
- E' nota una insufficienza renale o epatica?
- Gli esami ematici evidenziano insufficienza renale o epatica o una trombocitopenia?
- Deve essere operato? O può doverlo essere?

Interval since last dose

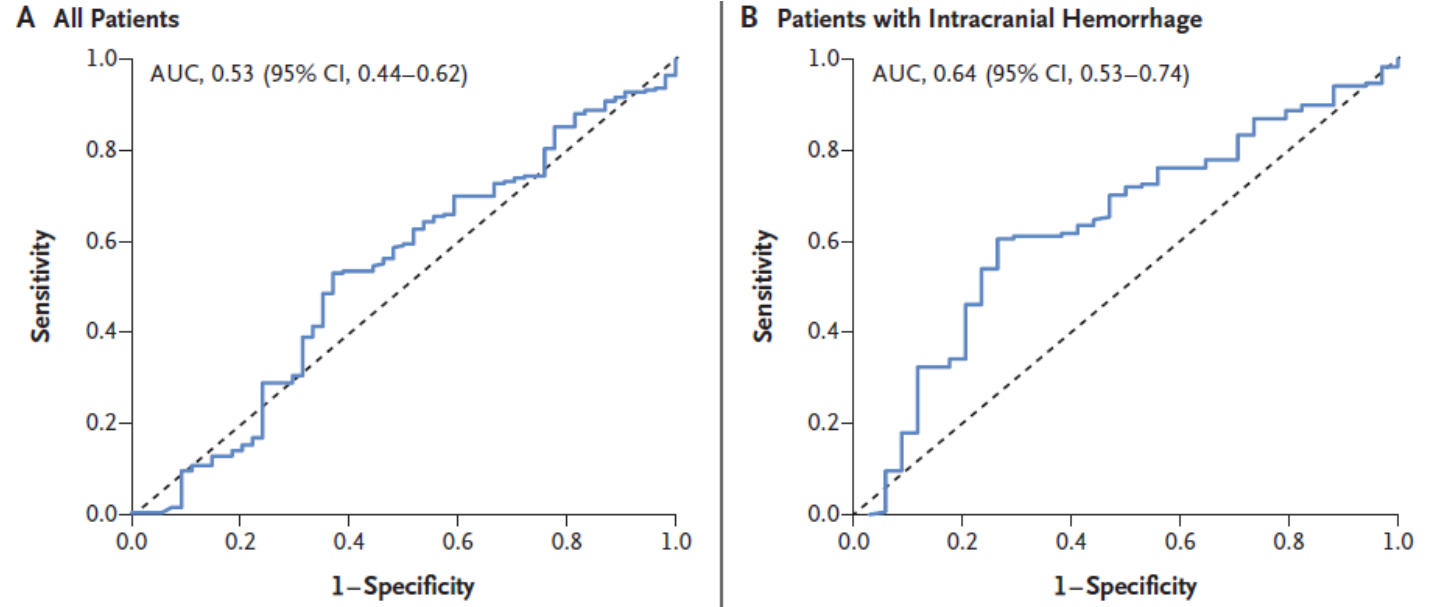
*We consider anticoagulation to have resolved **fully** after five half-lives have elapsed since the last dose*

	Half-lives	<i>Five half-lives after the last dose (day)</i>	Renal Excretion (%)
	normal renal function		
Dabigatran	12 to 17 hours	2.5 to 3.5	80-85
Rivaroxaban	5 to 9 hours	1 to 2	35
Apixaban	8 to 15 hours	1.5 to 3	25
Edoxaban	6 to 11 hours	1.3 to 2	35

Severe hepatic impairment could result in bioaccumulation

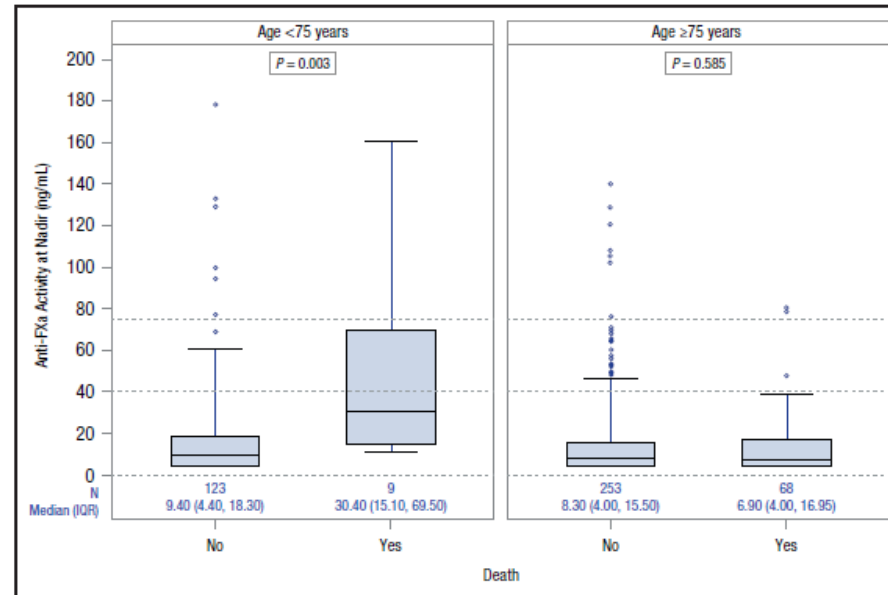
Biomarker–Efficacy Correlation

ROC curves for the association between anti-factor Xa activity (measured in nanograms per milliliter) and hemostatic efficacy (excellent or good vs. poor or none)



Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2019;380(14):1326-1335

Boxplots of anti-FXa activity at nadir by mortality, stratified by age.



T.J. Milling Jr et al. Circulation. 2023;147:1026–1038.

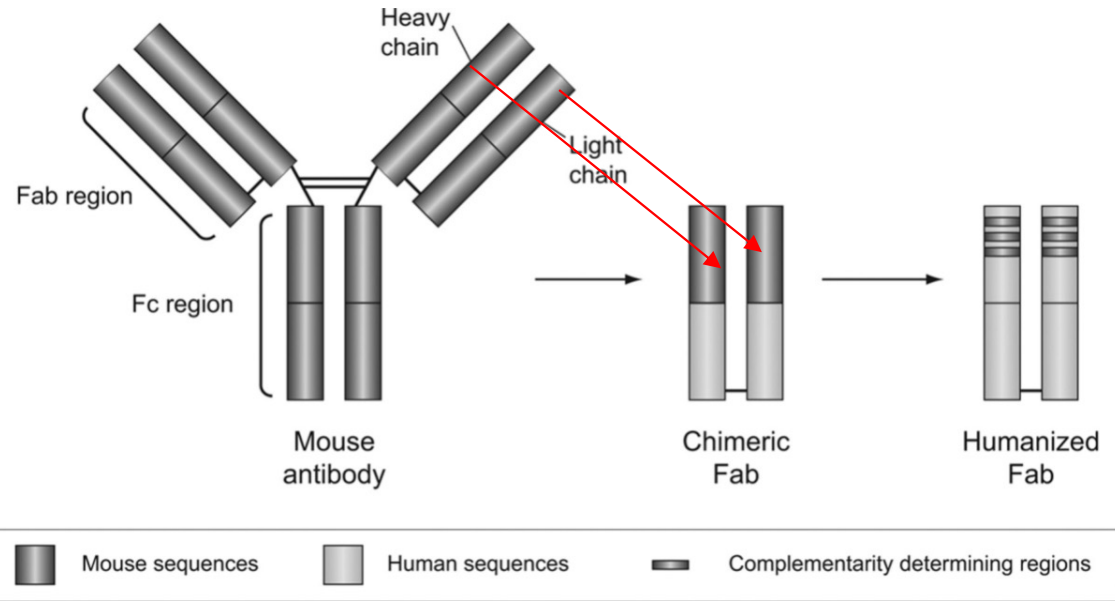
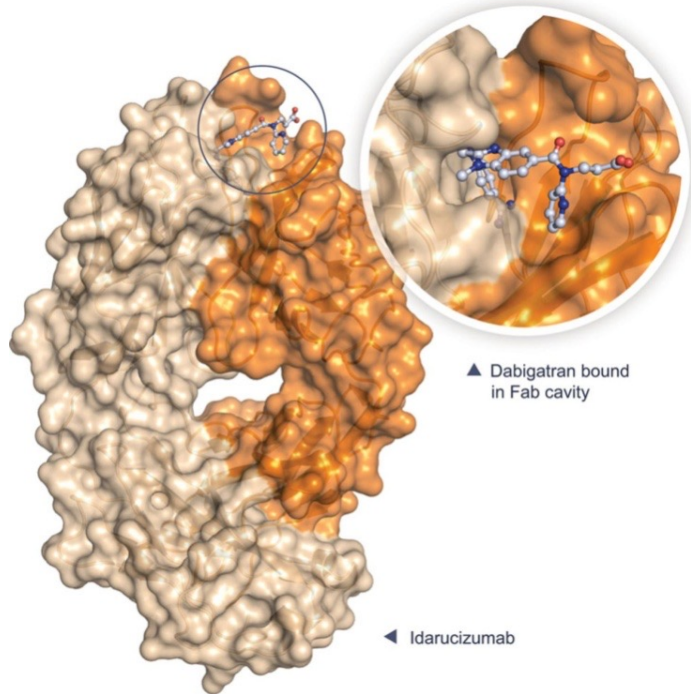
*Test coagulativi specifici possono
essere utili solo se rapidamente
disponibili*

*Non vengono pertanto perlopiù
considerati dalle LG*

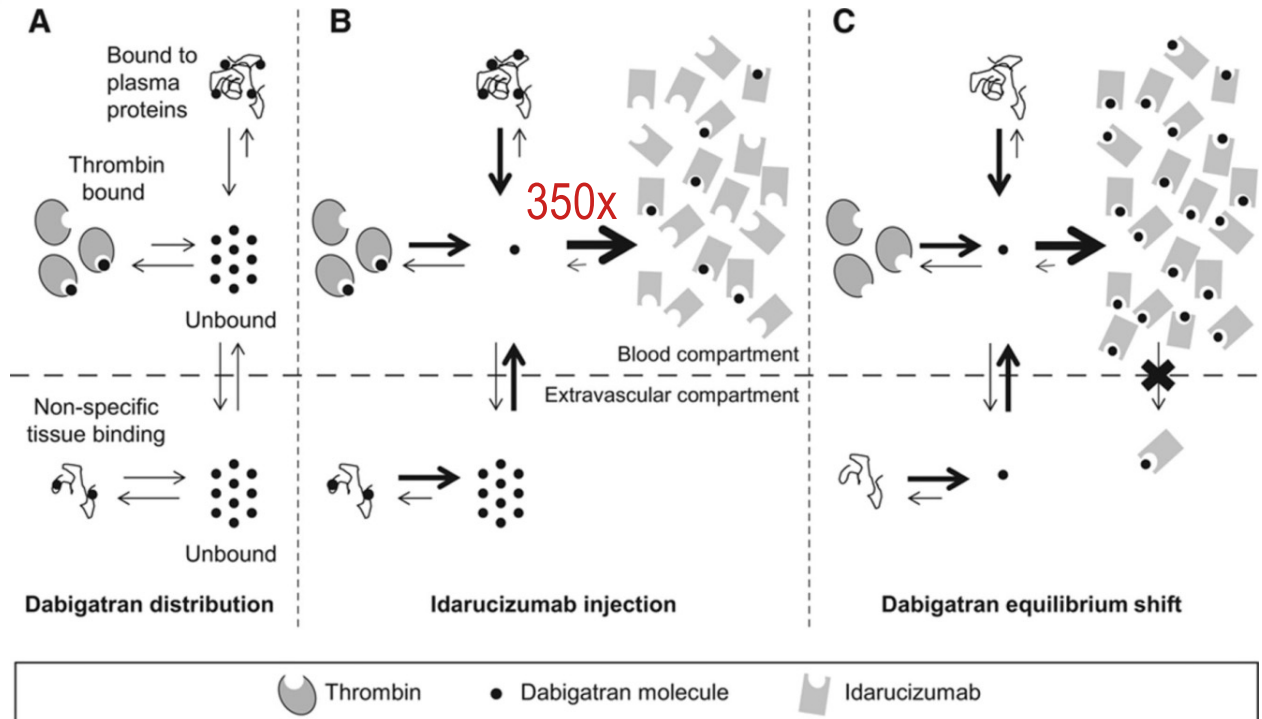
Introduzione
Presentazione clinica
Quali terapie
Come
Conclusioni

Idarucizumab

Frammento di anticorpo monoclonale umanizzato (Fab)



Circulation. 2015;132:2412-2422.

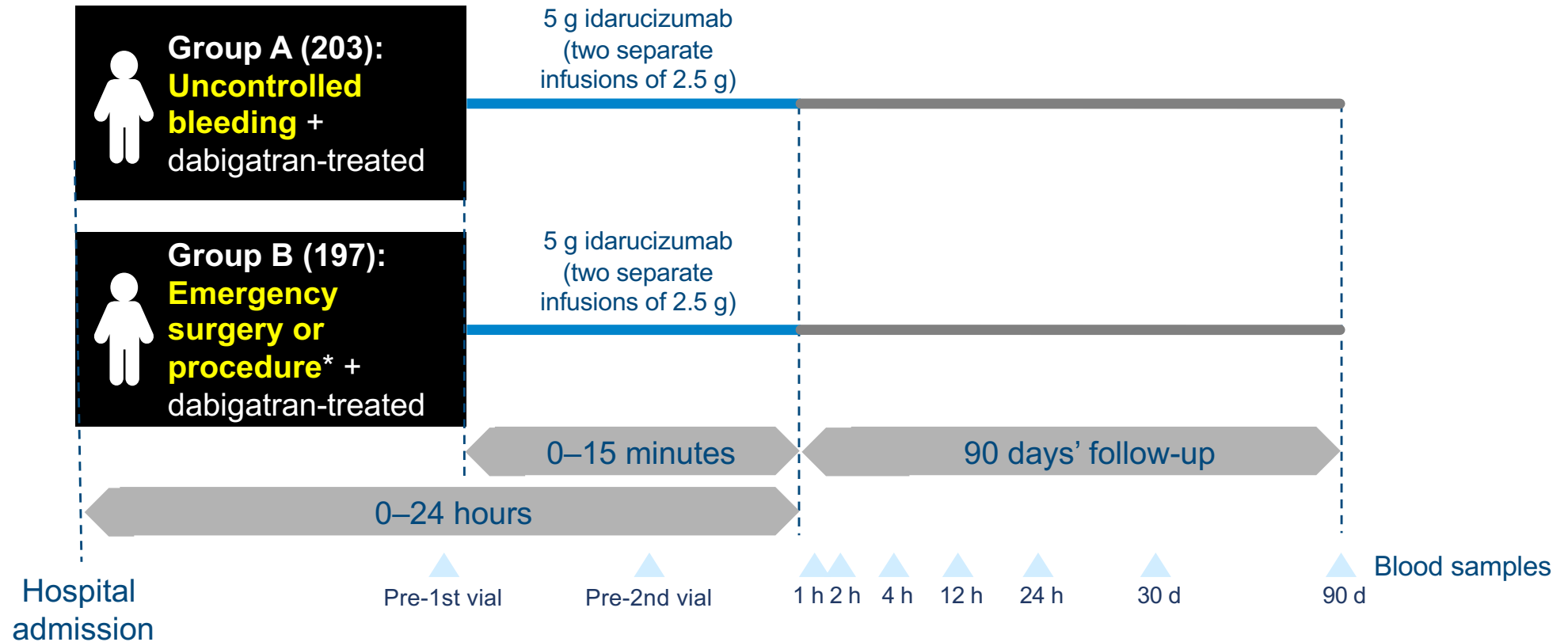




RE-VERSE AD™

Study of reversal effects of idarucizumab
in patients on active dabigatran

Idarucizumab in RE-VERSE AD™
The first patient study of a NOAC-specific reversal agent



*Other than bleeding

Pollack et al. Thromb Haemost 2015

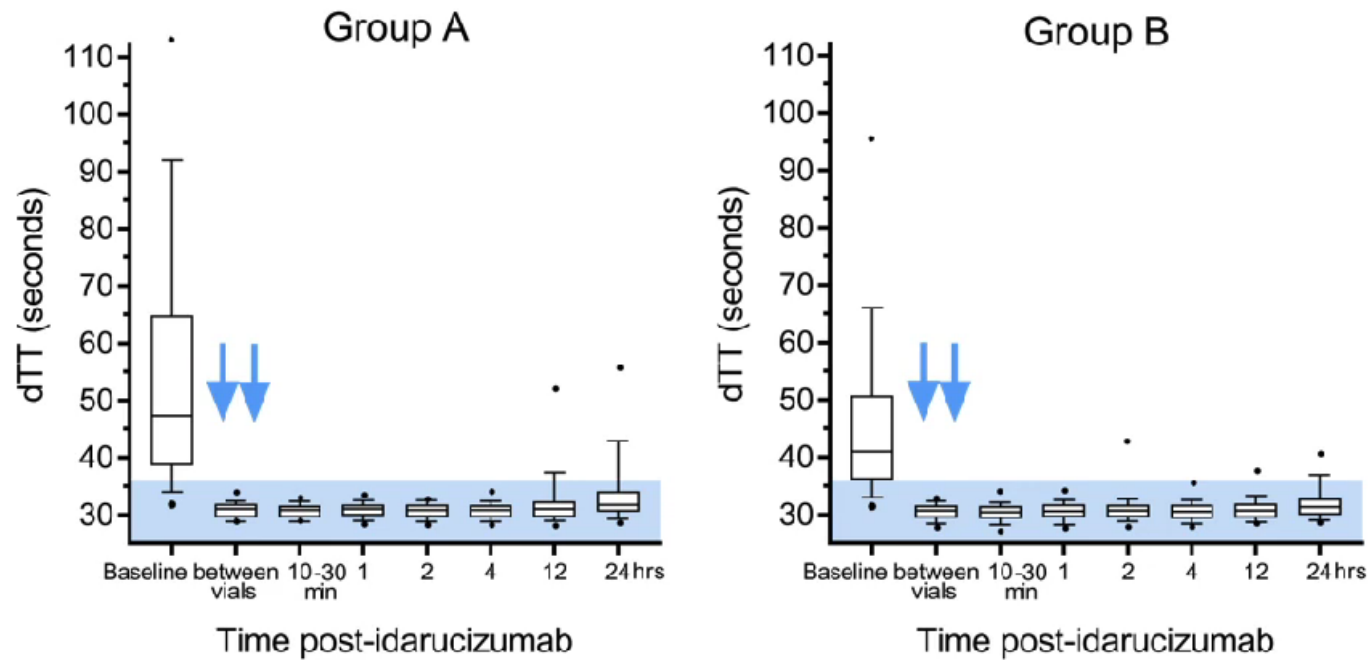


RE-VERSE AD™

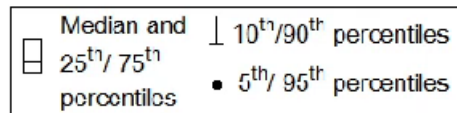
Study of reversal effects of idarucizumab
in patients on active dabigatran

Primary EP
haemostatic efficacy

Diluted Thrombin Time Assessment of Dabigatran Reversal



dTT diluted thrombin time



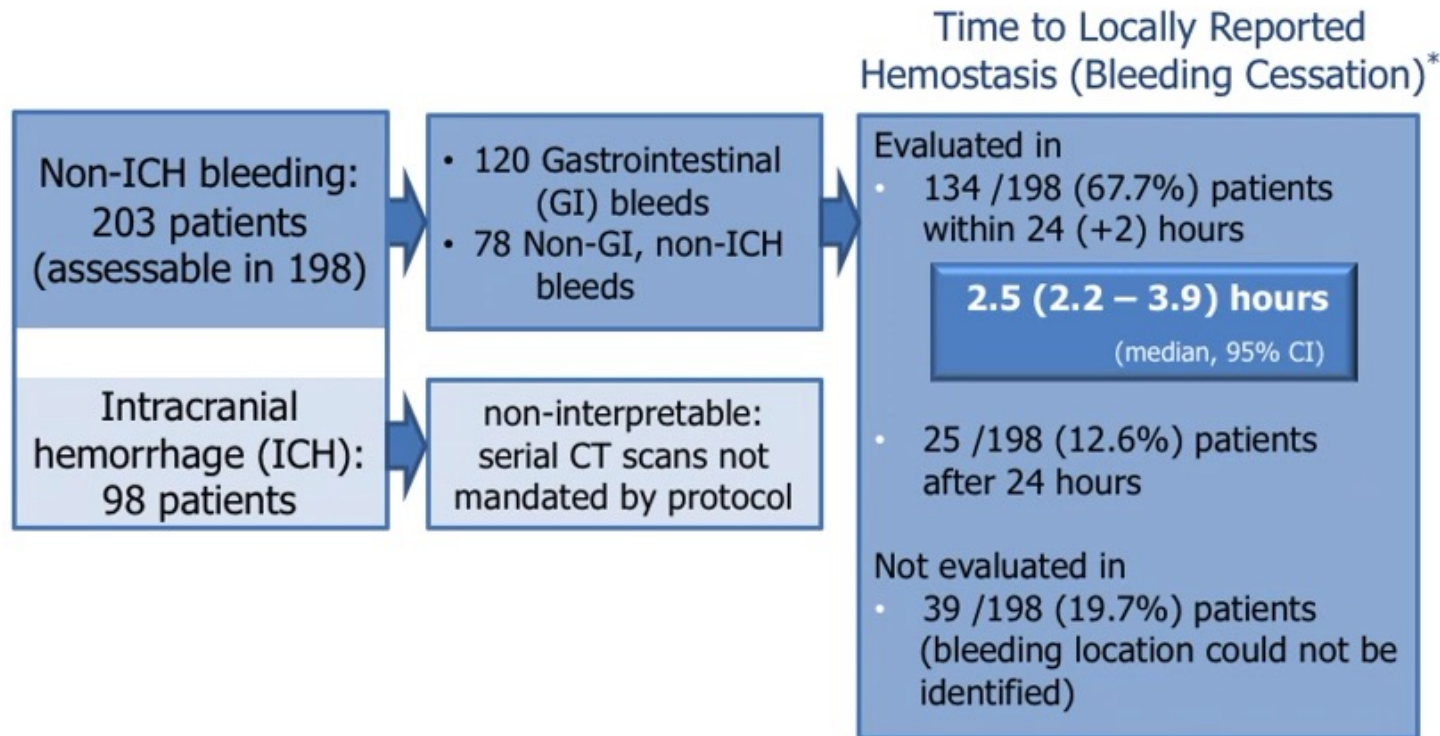


RE-VERSE AD™

Study of reversal effects of idarucizumab
in patients on active dabigatran

Group A
Secondary EP

Group A (n=301): Hemostasis (bleeding cessation) in 24 hours



*Based on visualization where possible, or changes in hemoglobin / hematocrit within 24 hrs of idarucizumab administration by the local investigator



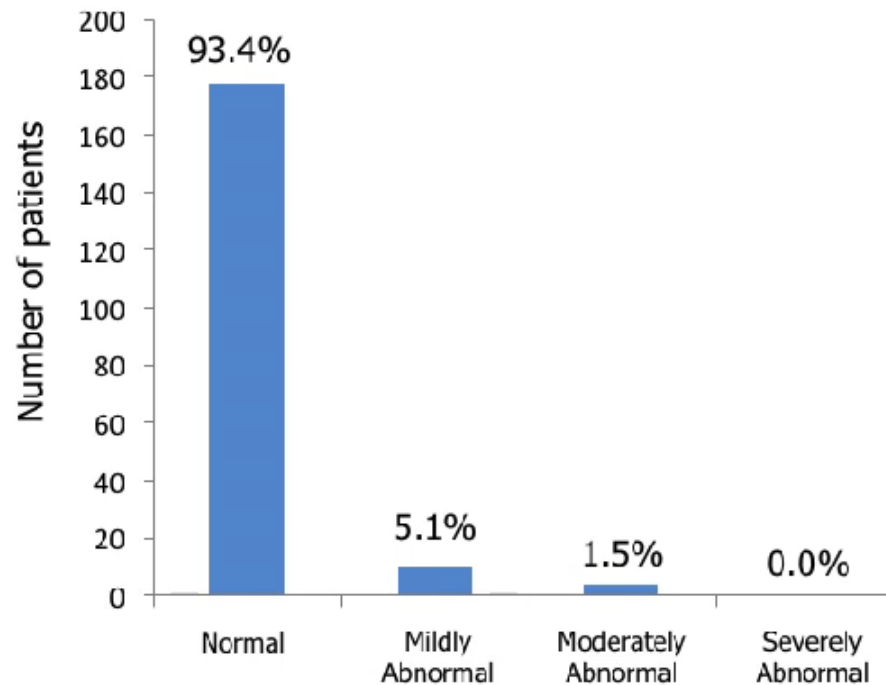
RE-VERSE AD™

Study of reversal effects of idarucizumab
in patients on active dabigatran

Group B
Secondary EP

Group B: Peri-procedural Hemostasis

- 197 of 202 (97.5%) patients underwent anticipated surgery/procedures
- Median time from administration of first vial to procedure was 1.6 hours
- Adequacy of hemostasis during surgery determined locally



Normal:

as if anticoagulation were absent

Abnormal:

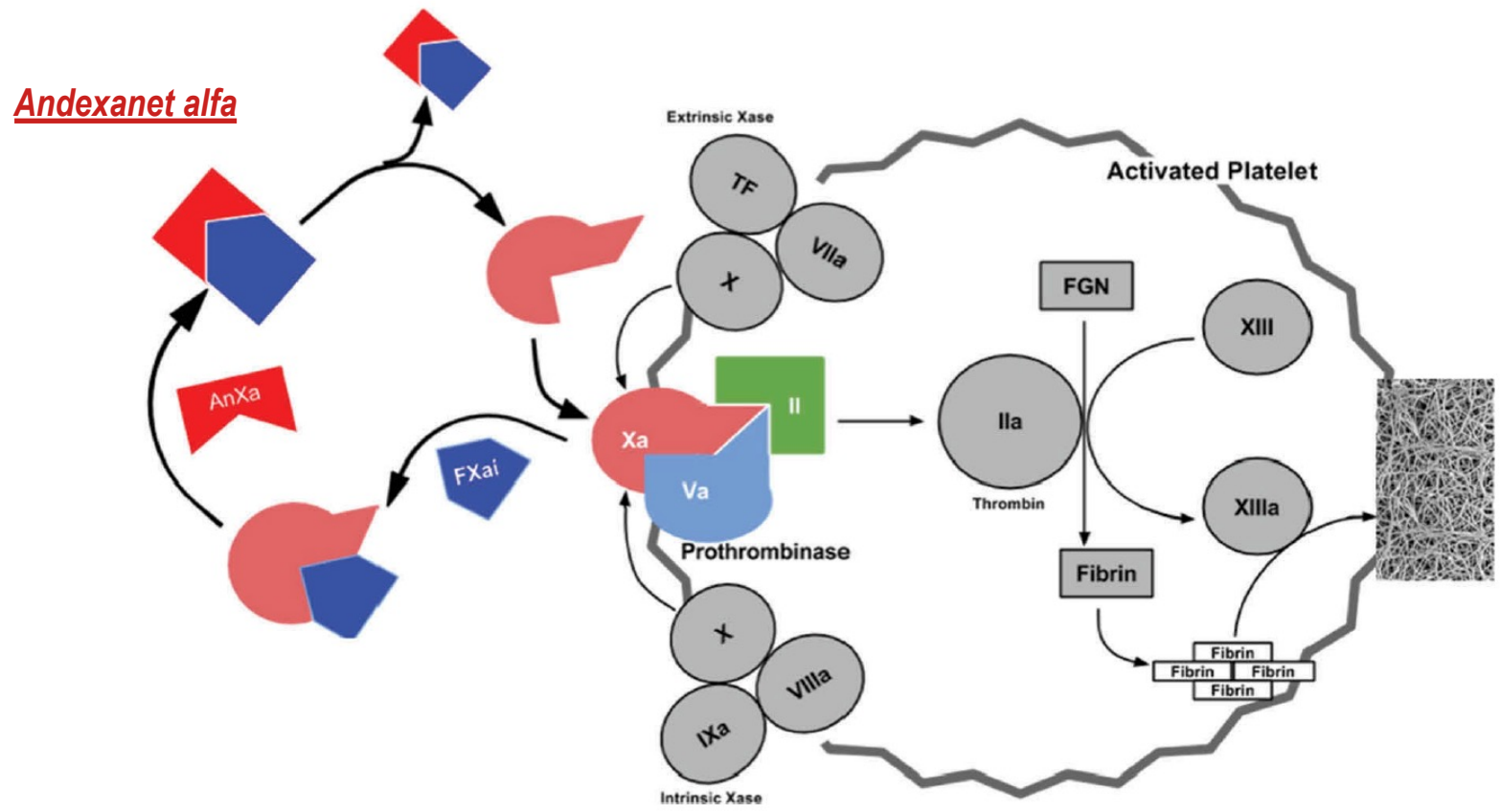
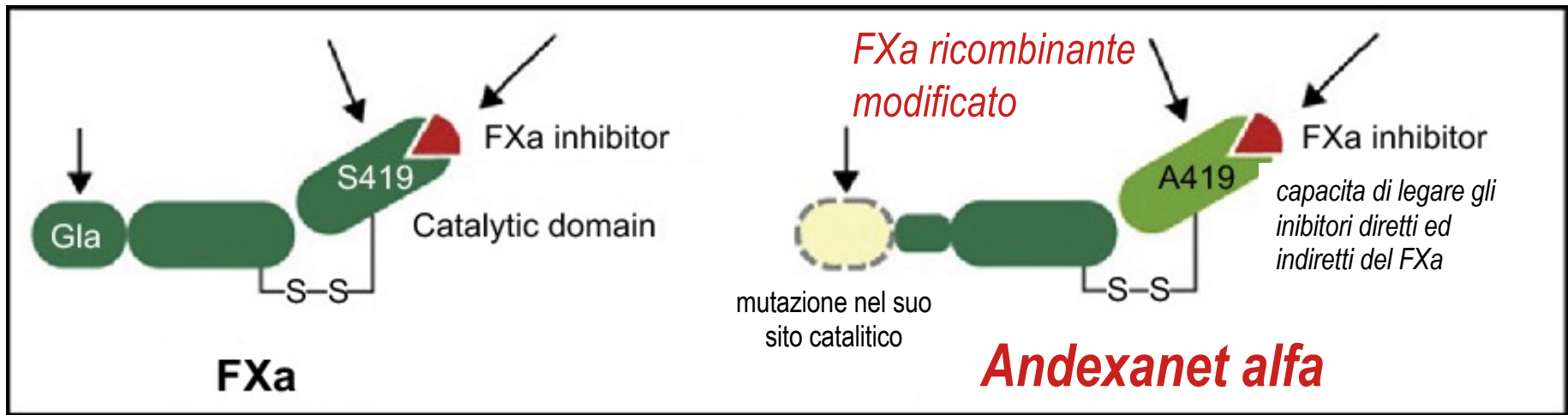
Mild – oozing, not requiring intervention

Moderate – controlled with local intervention

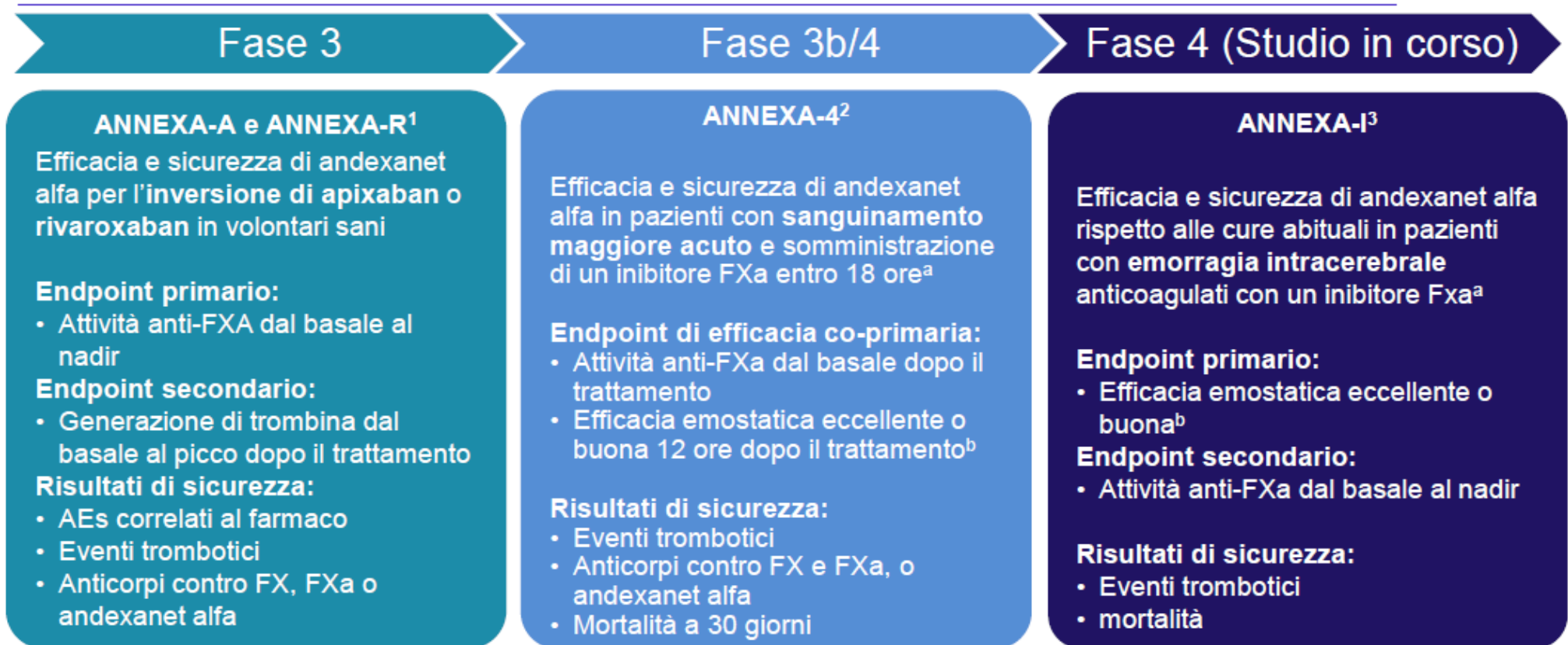
Severe – refractory hemorrhage

Indicazioni e approvazione

	IDARUCIZUMAB	
Indicazioni	In caso di episodi emorragici incontrollati o pericolosi per la vita in corso di Dabigatran	
Approvazione AIFA	In caso di interventi chirurgici di emergenza in corso di Dabigatran	
Approvazione AIFA	2015	
Rimborso	SI	



ANDEXANET alfa: gli studi



^aGli inibitori di Fxa includevano apixaban, rivaroxaban, edoxaban o enoxaparina (≥ 1 mg/kg/die);

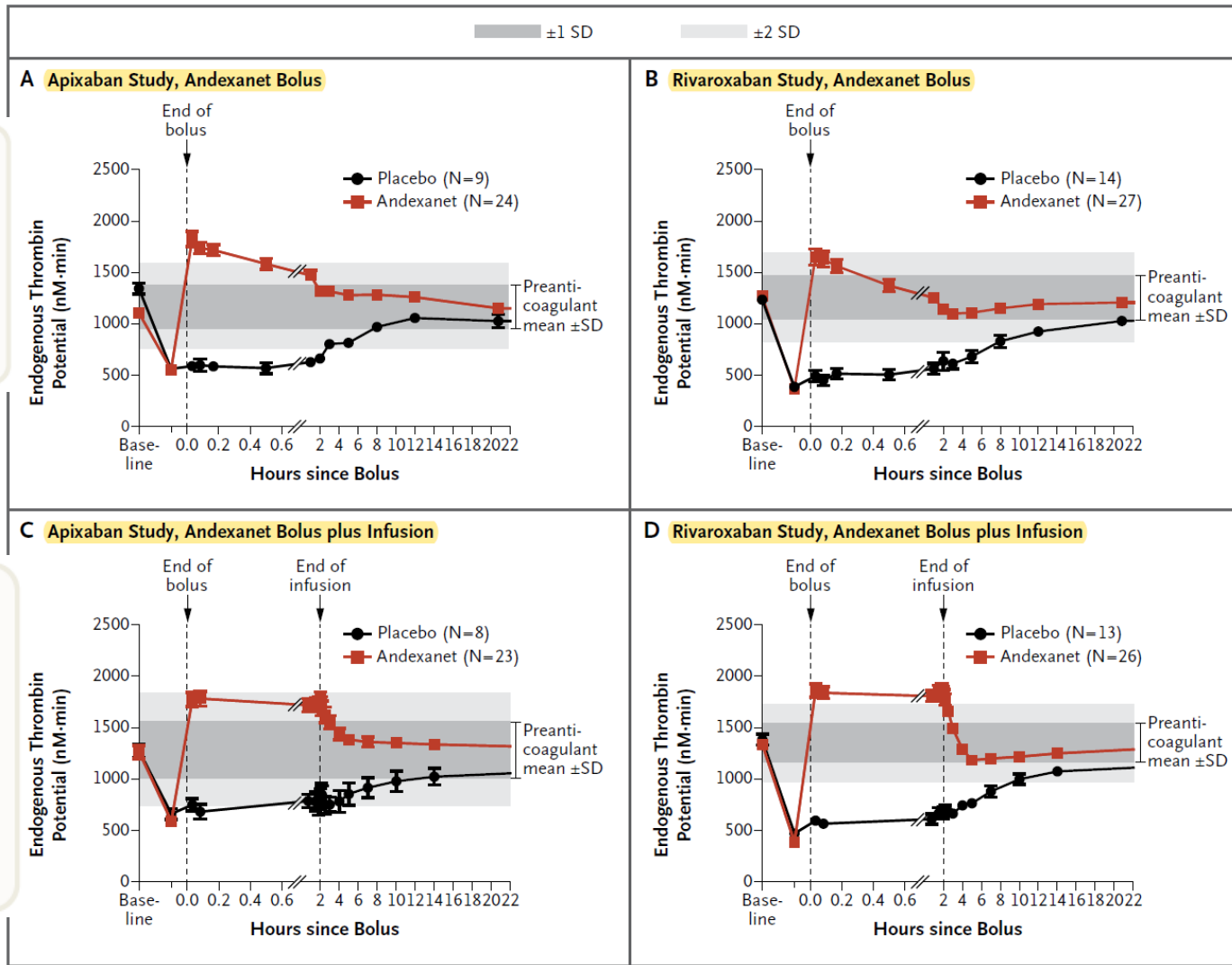
^bEfficacia emostatica valutata da un comitato di valutazione indipendente.

ANNEXA-A and ANNEXA-R

Time Courses of Thrombin Generation before and after the Administration of Andexanet

Parte 1 dello studio:
l'attività anti-FXa è stata **rapidamente** ridotta dopo una dose in bolo di andexanet alfa rispetto al gruppo placebo

Parte 2 dello studio:
L'attività anti-FXa è stata **rapidamente** ridotta dopo una dose in bolo di andexanet alfa e l'inversione è stata **mantenuta per 2 ore**

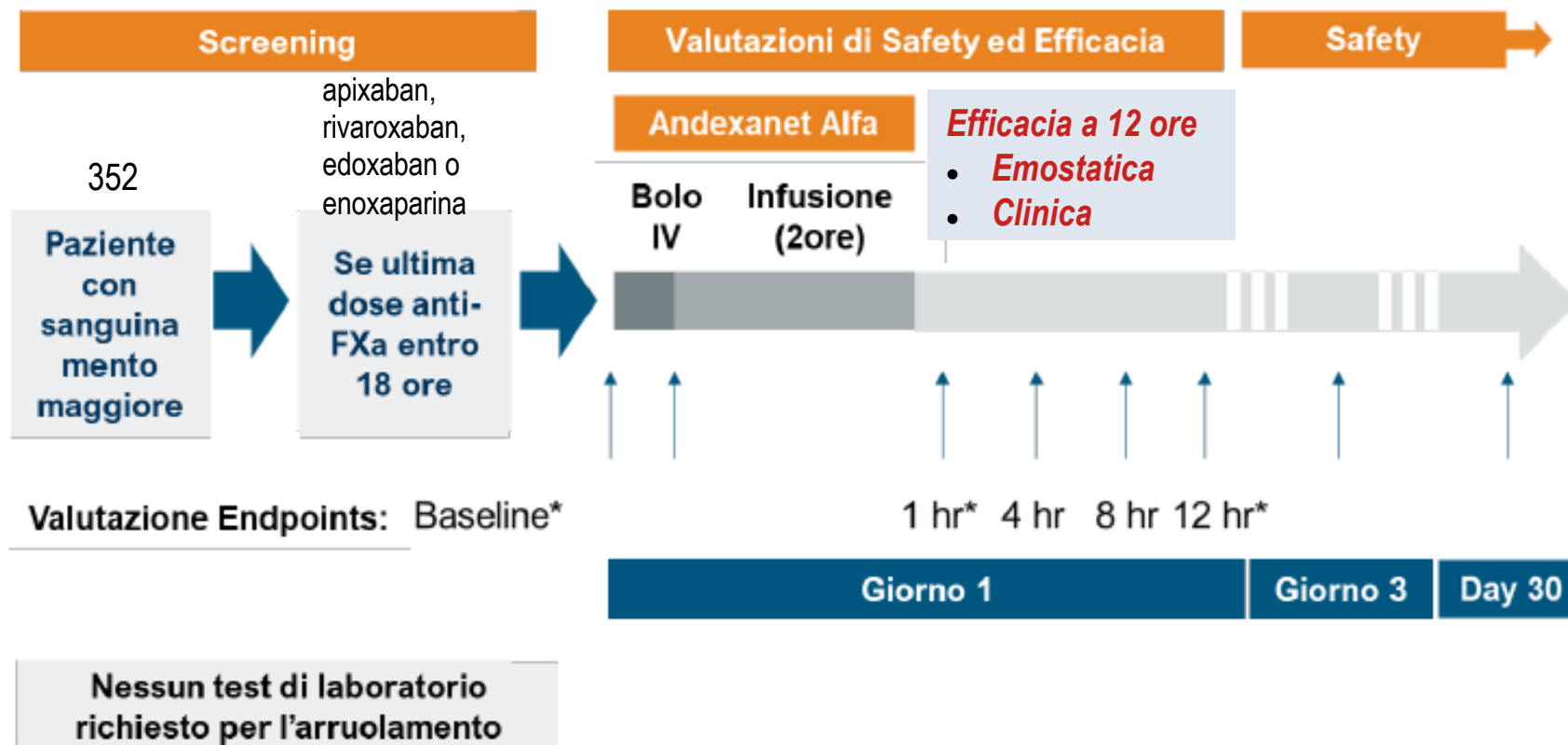


Dopo un bolo seguito da infusione di 2 ore, andexanet alfa ha invertito l'attività anti-Fxa rispetto al basale rispetto al placebo:

- **ANNEXA-A:** 92% vs 33% (riduzione media), $p < 0,001$
- **ANNEXA-R:** 97% vs 45% (riduzione media), $p < 0,001$

→ studio multicentrico di fase IIIb/IV a braccio singolo, in aperto

Disegno dello studio

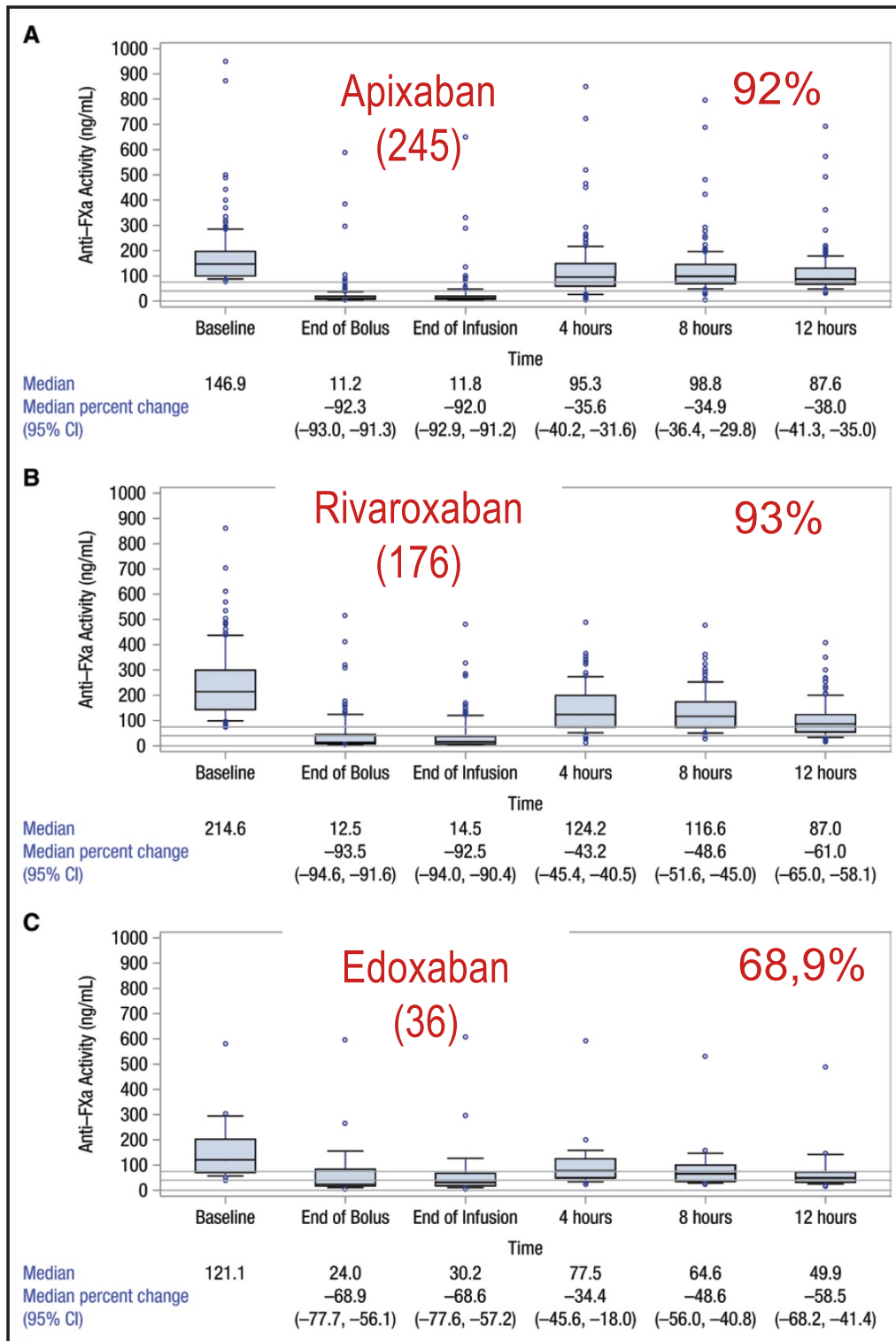




Anti-Factor Xa Activity and Percent Change from Baseline in Patients Receiving Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban

Final Report
 March 23
 479 patients
 with major
 bleeding

T.J. Milling Jr et al. *Circulation*. 2023;147:1026–1038.

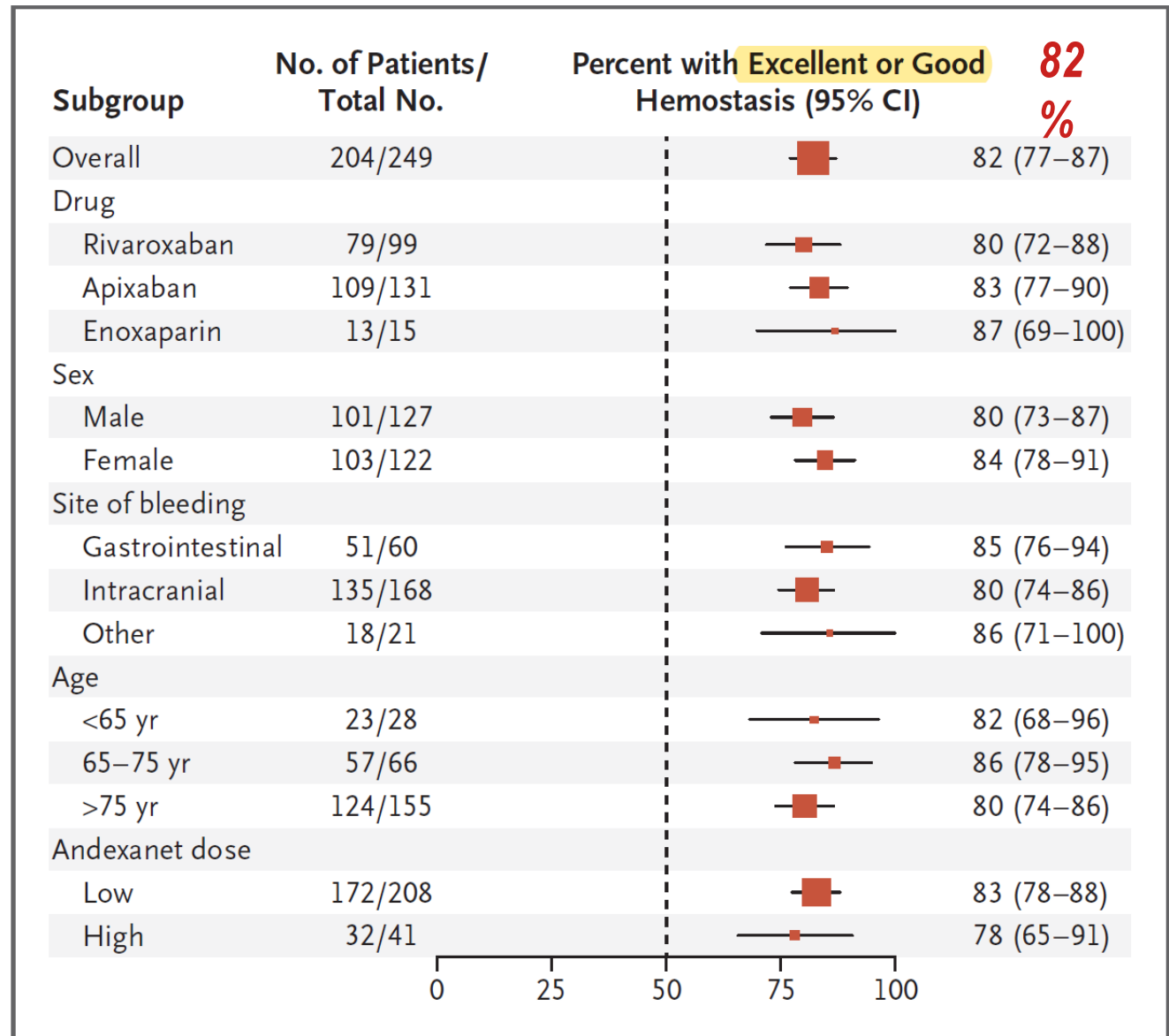


ANNEXa 4

12 hr Hemostatic Efficacy

The *definition of excellent or good hemostatic efficacy 12 hours after infusion* was determined as follows:

- 1) **Intracranial hemorrhage** was measured by CT/MRI scan. For intracerebral hemorrhage, an increase in hematoma volume of $\leq 20\%$ at both 1 hour and 12 hours compared to baseline constituted an excellent rate, while an increase of $>20\%$ but $\leq 35\%$ at 12 hours constituted a good rate.
- 2) For **GI, urinary, or other nonvisible bleeding**, a decrease in both hemoglobin/hematocrit of $\leq 10\%$ compared to baseline constituted an excellent rate, while a decrease of $>10\%$ but $\leq 20\%$ constituted a good rate



ANNEXa 4

Timing of *Thrombotic Event* (10%)

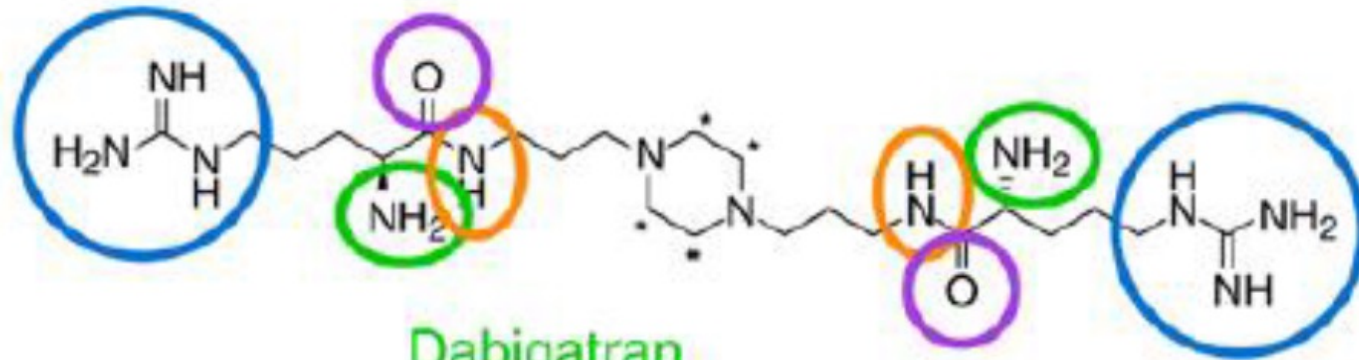
Variable	Safety Population (N=352)			
	Total	<6 Days after Bolus	6–14 Days after Bolus	15–30 Days after Bolus
		<i>number of patients (percent)</i> 68%		
≥1 Thrombotic event within 30 days†	34 (10)	11	11	12
Myocardial infarction	7	6	1	0
Ischemic stroke or stroke of uncertain classification	14	5	6	3
Transient ischemic attack	1	0	0	1
Deep-vein thrombosis	13	1	5	7
Pulmonary embolism	5	1	0	4
Death within 30 days‡	49 (14)	8	21	20
Cardiovascular cause	35	7	15	13
Noncardiovascular cause	12	1	5	6
Uncertain cause	2	0	1	1
Restart of any anticoagulation§	220 (62)	145 (41)	46 (13)	29 (8)
Thrombotic event before restart¶	26 (7)			
Thrombotic event after restart	8 (2)			
Restart of oral anticoagulation	100 (28)	31 (9)	37 (11)	32 (9)
Thrombotic event before restart¶	34 (10)			
Thrombotic event after restart	0			

Indicazioni e approvazione

	IDARUCIZUMAB	ANDEXANET alfa
Indicazioni	In caso di episodi emorragici incontrollati o pericolosi per la vita in corso di Dabigatran	In caso di sanguinamento maggiore in corso di Apixaban e Rivaroxaban (Edoxaban off label)
Approvazione AIFA	In caso di interventi chirurgici di emergenza in corso di Dabigatran	<i>Prima di un intervento chirurgico urgente non è stato valutato</i>
Approvazione AIFA	2015	2019
Rimborso	SI	<i>In corso richiesta Conf. 4 flaconi: 23.407,34 €</i>

Ciraparantag

Piccola molecola cationica che con legami idrogeno non covalenti e interazioni carica-carica lega l'eparina non frazionata, l'eparina a basso peso molecolare, tutti i DOAC nonché.....componenti dei comuni test della coagulazione

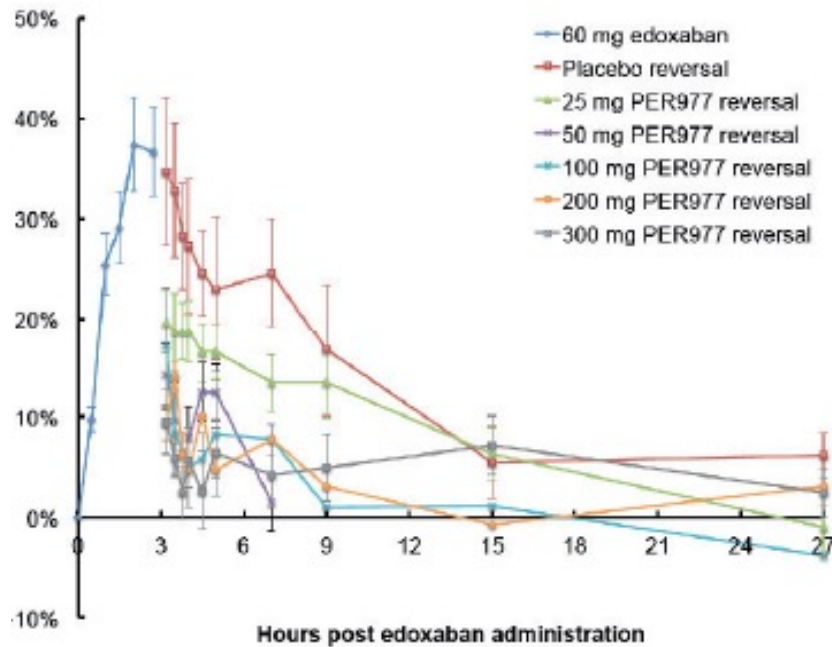


	Dabigatran		
Edoxaban	Rivaroxaban		
Dabigatran	Apixaban	Dabigatran	
Rivaroxaban	Argatroban	Rivaroxaban	
UFH/LMWH	UFH/LMWH	UFH/LMWH	Edoxaban
Fondaparinux	Fondaparinux	Fondaparinux	Apixaban

Ciraparantag reverses the anticoagulant activity of edoxaban, apixaban and rivaroxaban in healthy subjects

WBCT, whole blood clotting time
Mean % Change from baseline (95% CI)

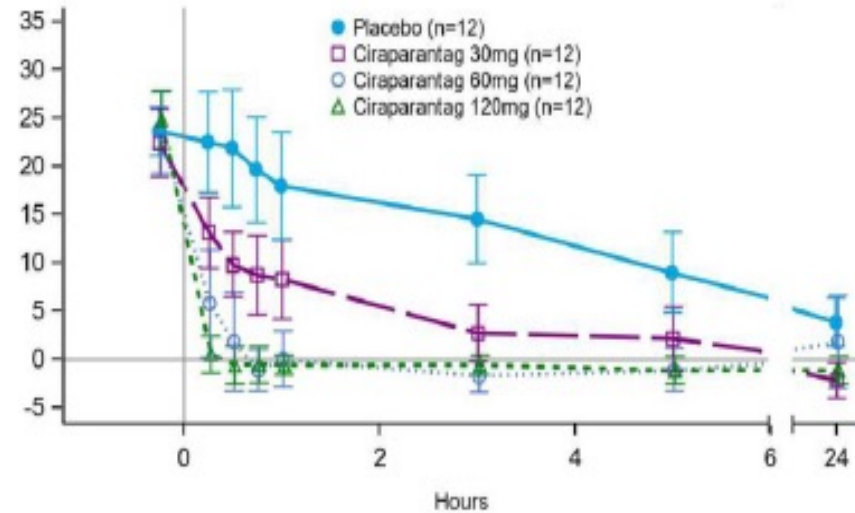
Edoxaban*



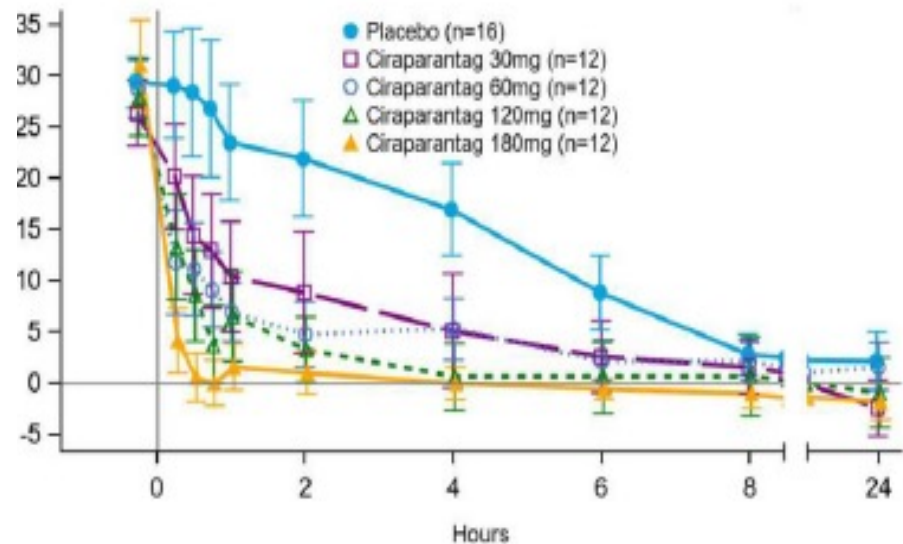
*Ansell J et al. Thromb Haemost 2017;117:238-45.

§Ansell J et al. Eur Heart J 2022;43:985-92.

Apixaban§



Rivaroxaban§

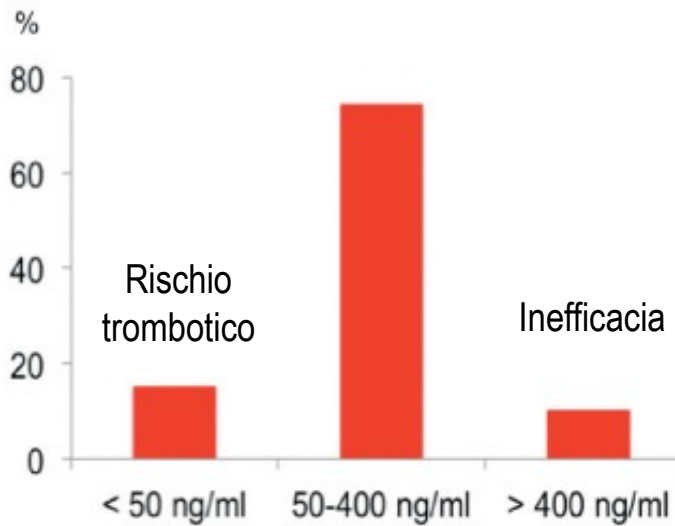
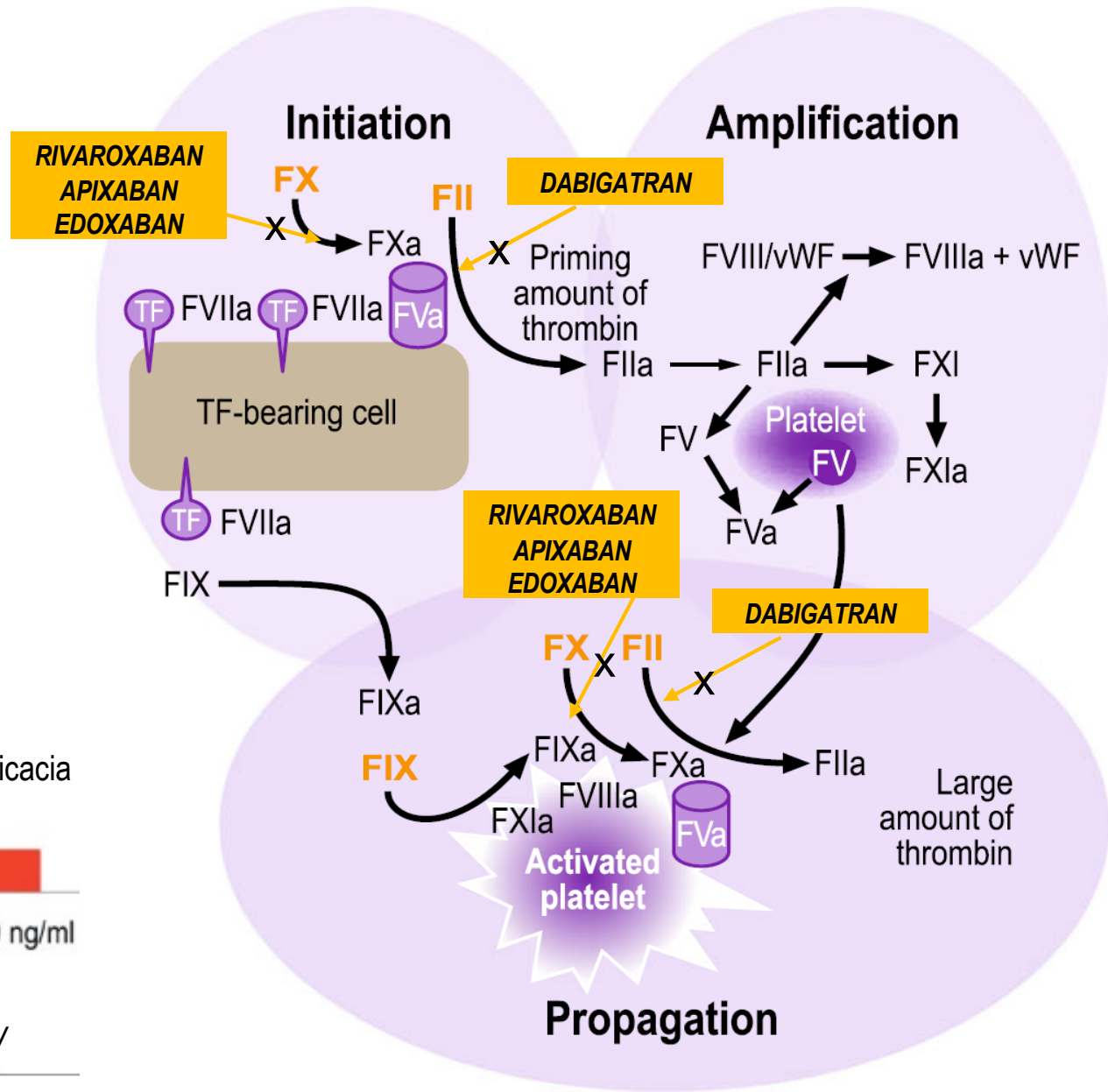


Concentrati di complesso protrombinico (PCC)
Concentrati di complesso protrombinico attivato (aPCC)

Tipo PCC		Fattori Coagulazione	note
Non -attivato	3-fattori	II-IX-X	Tracce trascurabili VII-Proteina C-S
	4-fattori	II-VII-IX-X	+ Proteina C-S
Attivato aPCC	4-fattori “agente by- passante” inibitore VIII	II-VIIa-IX-X	Grandi quantità di VIIa Piccole quantità Ixa-Xa-II Alto potenziale protrombotico

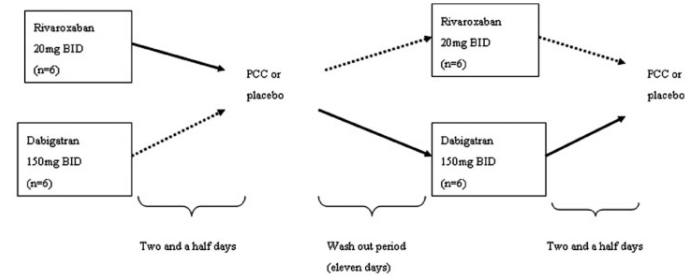
Vitamin K dependent coagulation factors	Recombinant Factor VIIa	Fresh Frozen Plasma	Three -Factor Prothrombin Complex Concentrate	Four -Factor Prothrombin Complex Concentrate	Factor Eight Inhibitor Bypass Activity
X		✓	✓	✓	✓
IX			✓	✓	✓
VII	✓	✓		✓	✓
II		✓	✓	✓	✓

???????

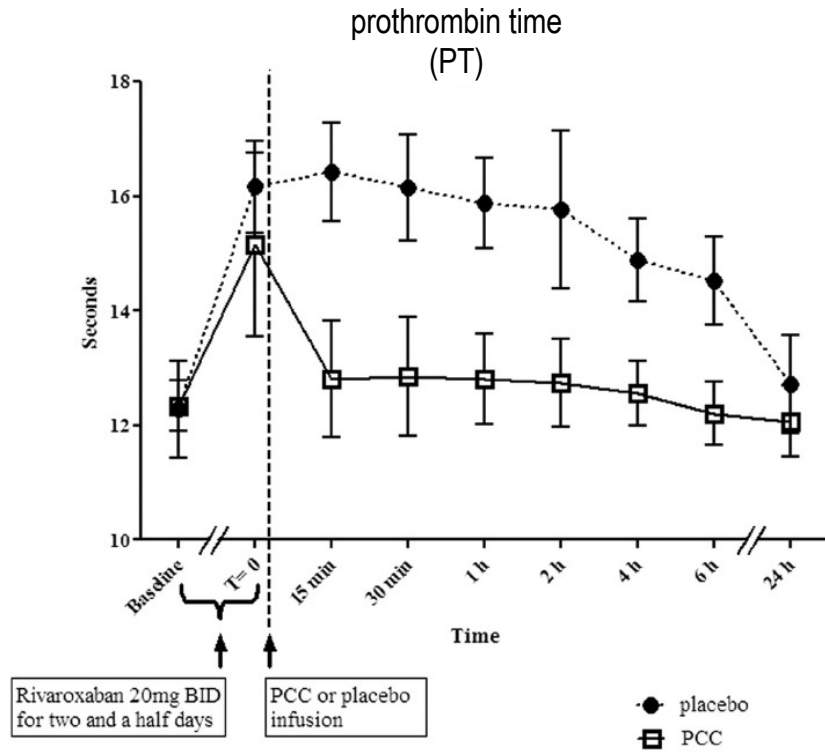


Concentrazione Anti FXa
The GIHP-NACO registry study

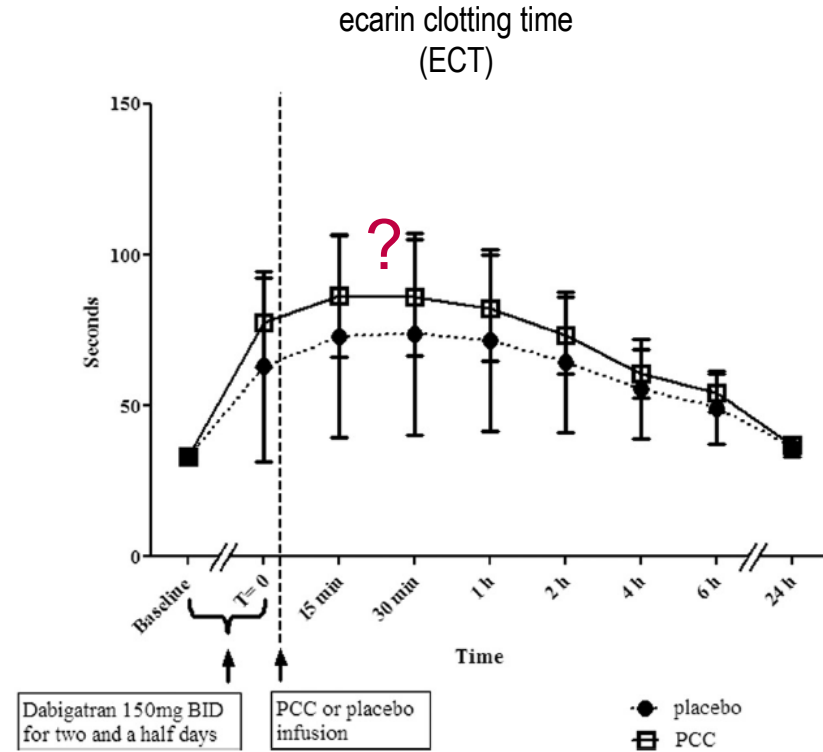
Reversal of rivaroxaban and dabigatran by PCC



Rivaroxaban



Dabigatran



Uso “**off-label**” dei concentrati di complesso protrombinico (PCC) o dei concentrati di complesso protrombinico attivato (aPCC)

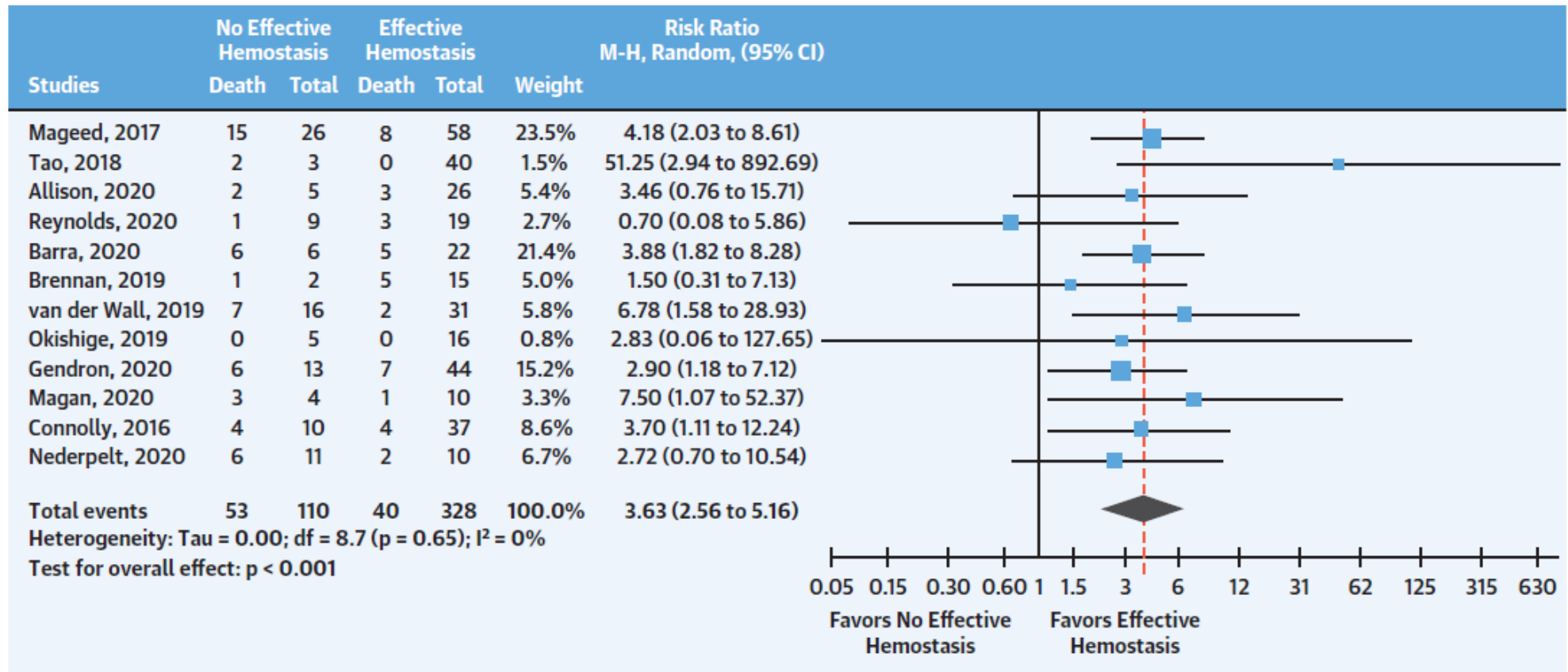
Off-label = consenso informato!

- 1) Il **4-F PCC** *può* essere utilizzato nei casi di sanguinamento associati ad ***inibitore del FXa*** (20-50 U/Kg o dose fissa 2000 U)
- 2) Per dabigatran è preferito il **4-F aPCC** (50-80 U/Kg)
- 3) Se non è disponibile il 4-F può essere usato il 3-F
- 4) Non esistono comunque studi di confronto randomizzati (solo retrospettivi)

Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants.

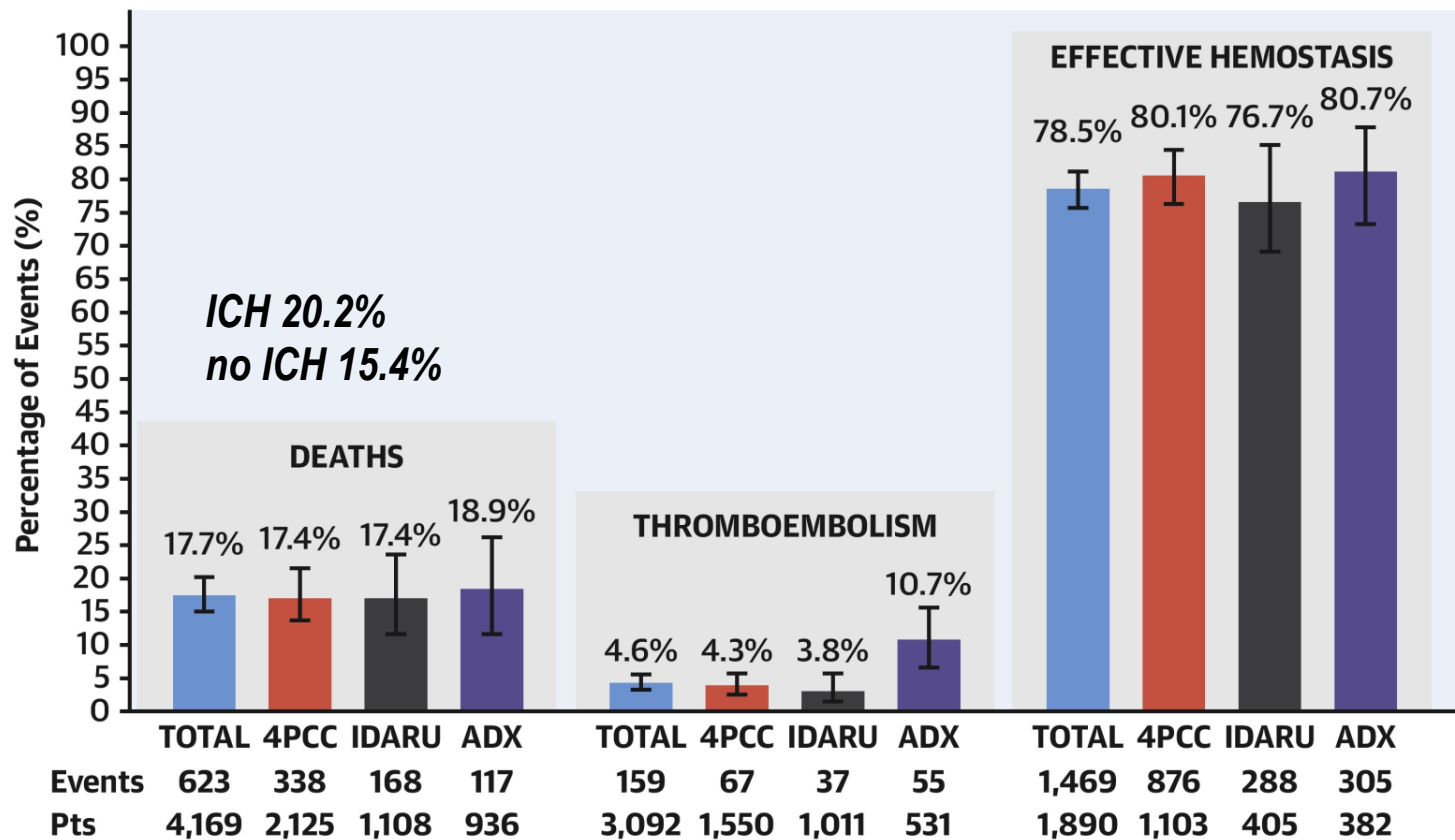
All-Cause Death in Patients With and Without Effective Hemostasis

4735 pt 60 studies



Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants.

CENTRAL ILLUSTRATION: Deaths, Thromboembolism, and Effective Hemostasis, Total and by Reversal Agent



Gómez-Outes, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):2987-3001.

Evaluation of DOAC Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage

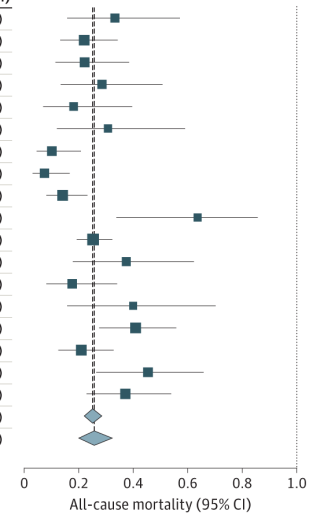
A Systematic Review and Meta-analysis

Mortality

4-Factor PCC

Study	Cases, No.	Total, No.	All-cause mortality (95% CI)
Grandhi et al, ²⁴ 2015	6	18	0.33 (0.16-0.57)
Majeed et al, ²⁵ 2017	13	59	0.22 (0.13-0.34)
Schulman et al, ²⁶ 2017	8	36	0.22 (0.12-0.39)
Sheikh-Taha et al, ²⁸ 2019	6	21	0.29 (0.13-0.51)
Berger et al, ³⁰ 2020	4	22	0.18 (0.07-0.40)
Zheng and Tormey, ³¹ 2020	4	13	0.31 (0.12-0.59)
Korobey et al, ³² 2021	6	59	0.10 (0.05-0.21)
Castillo et al, ³³ 2021	5	67	0.07 (0.03-0.17)
Lipari et al, ³⁴ 2020	12	85	0.14 (0.08-0.23)
Barra et al, ³⁵ 2020	7	11	0.64 (0.34-0.86)
Coleman et al, ³⁶ 2021	43	170	0.25 (0.19-0.32)
Ammar et al, ³⁷ 2021	6	16	0.38 (0.18-0.62)
Smythe et al, ³⁸ 2021	6	34	0.18 (0.08-0.34)
Stevens et al, ³⁹ 2021	4	10	0.40 (0.16-0.70)
Pasciolla et al, ⁴⁵ 2022	18	44	0.41 (0.28-0.56)
Pham et al, ⁴⁰ 2022	13	62	0.21 (0.13-0.33)
Milioglou et al, ⁴² 2022	10	22	0.45 (0.26-0.66)
Vestal et al, ⁴⁴ 2022	13	35	0.37 (0.23-0.54)
Common-effect model		784	0.25 (0.22-0.29)
Random-effects model			0.26 (0.20-0.32)

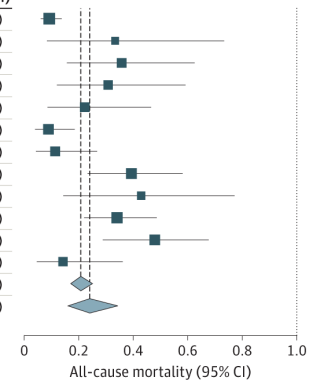
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.3005$; $\chi^2_7 = 46.63$ ($P < .01$); $I^2 = 64\%$



Andexanet Alfa

Study	Cases, No.	Total, No.	All-cause mortality (95% CI)
Connolly et al, ¹³ 2019; Demchuk et al, ⁵⁰ 2021	21	227	0.09 (0.06-0.14)
Stevens et al, ⁴⁶ 2019	2	6	0.33 (0.08-0.73)
Culbreth et al, ⁴⁹ 2019	5	14	0.36 (0.16-0.62)
Brown et al, ⁴⁷ 2020	4	13	0.31 (0.12-0.59)
Barra et al, ³⁵ 2020	4	18	0.22 (0.09-0.46)
Coleman et al, ³⁶ 2021	6	67	0.09 (0.04-0.19)
Giovino et al, ⁴⁸ 2020	4	35	0.11 (0.04-0.27)
Ammar et al, ³⁷ 2021	11	28	0.39 (0.23-0.58)
Sobolewski et al, ⁵¹ 2021	3	7	0.43 (0.14-0.77)
Pham et al, ⁴⁰ 2022	16	47	0.34 (0.22-0.49)
Milioglou et al, ⁴² 2022	11	23	0.48 (0.29-0.68)
Vestal et al, ⁴⁴ 2022	3	21	0.14 (0.05-0.36)
Common-effect model		506	0.21 (0.17-0.25)
Random-effects model			0.24 (0.16-0.34)

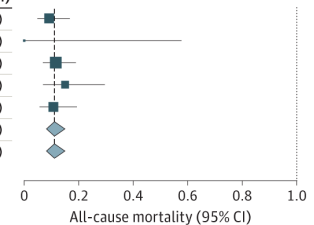
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.5176$; $\chi^2_11 = 48.60$ ($P < .01$); $I^2 = 78\%$



Idarucizumab

Study	Cases, No.	Total, No.	All-cause mortality (95% CI)
Pollack et al, ¹² 2017	9	98	0.09 (0.05-0.17)
Sheikh-Taha et al, ⁵³ 2019	0	6	0.00 (0.00-0.58)
Singh et al, ⁵⁴ 2020	13	112	0.12 (0.07-0.19)
Kermer et al, ⁵⁵ 2020	6	40	0.15 (0.07-0.30)
Yasaka et al, ⁵⁶ 2020	9	84	0.11 (0.06-0.19)
Common-effect model		340	0.11 (0.08-0.15)
Random-effects model			0.11 (0.08-0.15)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0$; $\chi^2_4 = 1.12$ ($P = .89$); $I^2 = 0\%$



Evaluation of DOAC Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage

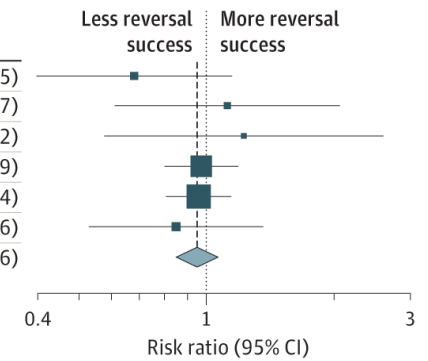
A Systematic Review and Meta-analysis

Comparison of 4-Factor PCC (4F-PCC) vs Andexanet Alfa (AA)

Proportion of Anticoagulation Reversed

Study	4F-PCC		AA		Risk ratio (95% CI)
	Reversed	Total	Reversed	Total	
Barra et al, ³⁵ 2020	6	10	16	18	0.68 (0.40-1.15)
Ammar et al, ³⁷ 2021	6	10	15	28	1.12 (0.61-2.07)
Stevens et al, ³⁹ 2021	7	10	4	7	1.23 (0.57-2.62)
Pham et al, ⁴⁰ 2022	46	58	31	38	0.97 (0.80-1.19)
Parsels et al, ⁴¹ 2022	23	26	24	26	0.96 (0.80-1.14)
Vestal et al, ⁴⁴ 2022	17	31	11	17	0.85 (0.53-1.36)
Random-effects model	145		134		0.95 (0.85-1.06)

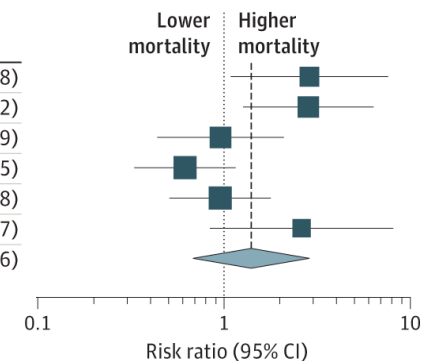
Heterogeneity: $\tau^2=0$ ($P=.76$); $I^2=0\%$



Mortality

Study	4F-PCC		AA		Risk ratio (95% CI)
	Reversed	Total	Reversed	Total	
Barra et al, ³⁵ 2020	7	11	4	18	2.86 (1.08-7.58)
Coleman et al, ³⁶ 2021	43	170	6	67	2.82 (1.26-6.32)
Ammar et al, ³⁷ 2021	6	16	11	28	0.95 (0.44-2.09)
Pham et al, ⁴⁰ 2022	13	62	16	47	0.62 (0.33-1.15)
Milioglou et al, ⁴² 2022	10	22	11	23	0.95 (0.51-1.78)
Vestal et al, ⁴⁴ 2022	13	35	3	21	2.60 (0.84-8.07)
Random-effects model	316		204		1.40 (0.68-2.86)

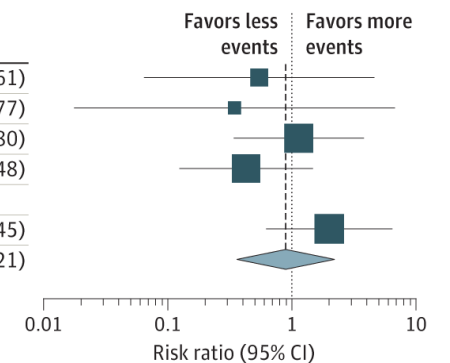
Heterogeneity: $\tau^2=0.3069$ ($P=.01$); $I^2=65\%$



Thromboembolic Outcomes

Study	4F-PCC		AA		Risk ratio (95% CI)
	Reversed	Total	Reversed	Total	
Barra et al, ³⁵ 2020	1	11	3	18	0.55 (0.06-4.61)
Ammar et al, ³⁷ 2021	0	16	2	28	0.35 (0.02-6.77)
Pham et al, ⁴⁰ 2022	6	62	4	47	1.14 (0.34-3.80)
Parsels et al, ⁴¹ 2022	3	26	7	26	0.43 (0.12-1.48)
Milioglou et al, ⁴² 2022	0	22	0	23	
Vestal et al, ⁴⁴ 2022	10	35	3	21	2.00 (0.62-6.45)
Random-effects model	172		163		0.89 (0.36-2.21)

Heterogeneity: $\tau^2=0.1176$ ($P=.42$); $I^2=0\%$



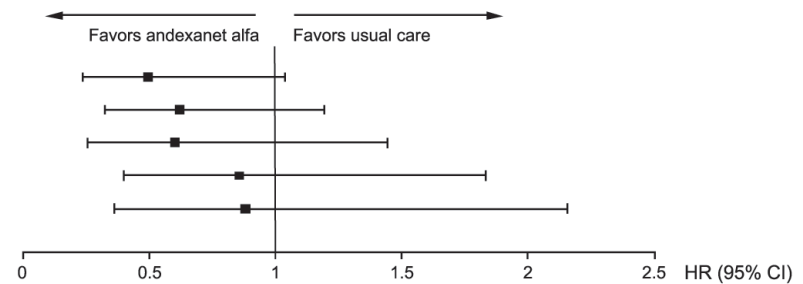
Hematoma Expansion and Clinical Outcomes in Patients With Factor-Xa Inhibitor–Related Atraumatic Intracerebral Hemorrhage Treated Within the *ANNEXA-4 Trial Versus Real-World Usual Care (RETRACE-II reg.)*

A lower rate of hematoma expansion

In-hospital Mortality

In-hospital mortality

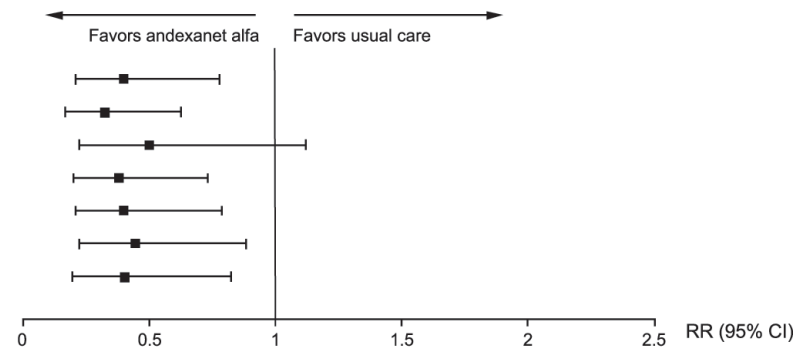
	HR (95% CI)
Main analysis	0.49 (0.24; 1.04)
Full PS model	0.62 (0.32; 1.19)
Baseline NIHSS available	0.60 (0.25; 1.44)
Treatment with PCC	0.85 (0.40; 1.83)
Baseline anti-FXa level available	0.88 (0.36; 2.16)



Intracerebral hemorrhage (ICH) volume change

ICH volume change

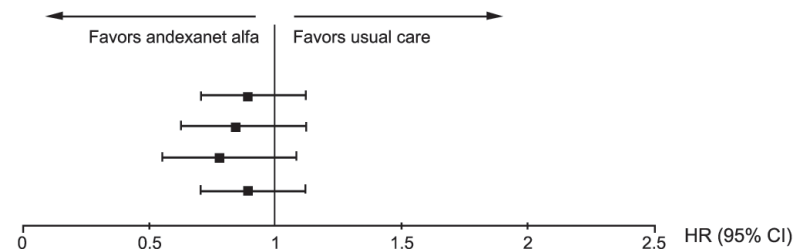
	RR (95% CI)
Main analysis	0.40 (0.20; 0.78)
Full PS model	0.32 (0.16; 0.63)
Baseline NIHSS available	0.50 (0.22; 1.12)
All follow-up measurements included	0.38 (0.20; 0.73)
Time between initial and follow-up imaging considered	0.40 (0.20; 0.78)
Treatment with PCC	0.44 (0.22; 0.88)
Baseline anti-FXa level available	0.40 (0.19; 0.82)



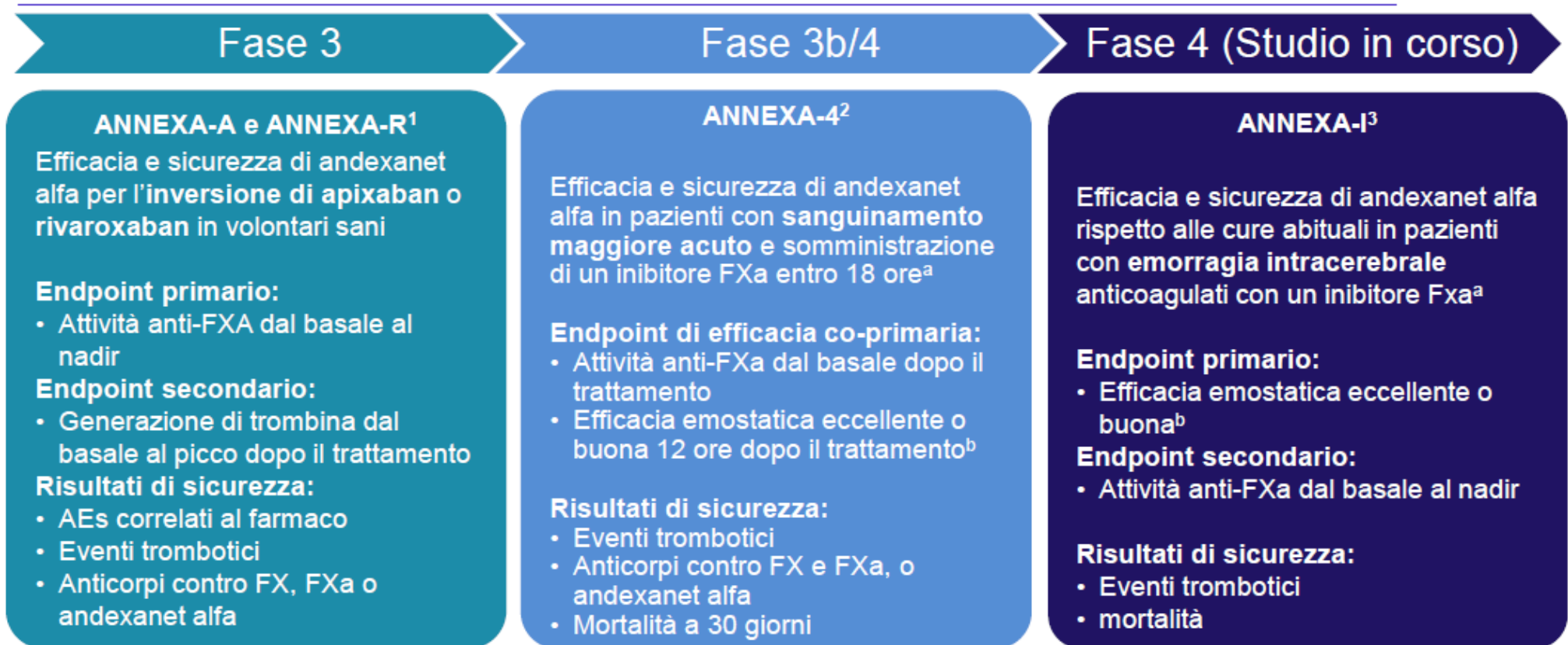
Functional outcome

Post-treatment mRS

	RR (95% CI)
Main analysis	0.91 (0.73; 1.14)
Full PS model	0.86 (0.65; 1.14)
Baseline NIHSS available	0.80 (0.57; 1.11)
Use last available mRS at discharge	0.91 (0.73; 1.14)



ANDEXANET alfa: gli studi



^aGli inibitori di Fxa includevano apixaban, rivaroxaban, edoxaban o enoxaparina (≥ 1 mg/kg/die);

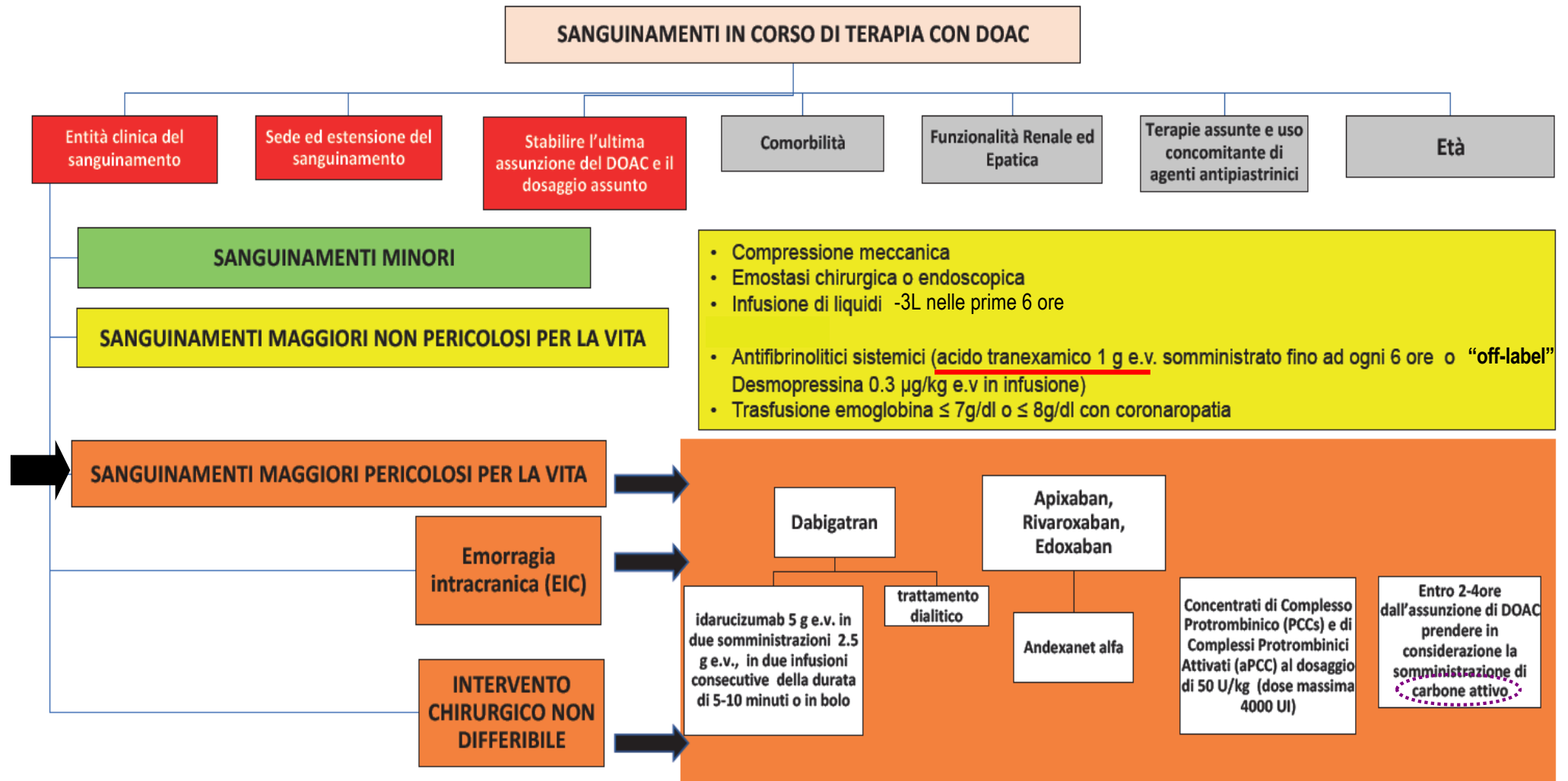
^bEfficacia emostatica valutata da un comitato di valutazione indipendente.

1. Siegal DM et al. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2413-2424;
2. Connolly SJ et al. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1326-1335;
3. NCT03661528. ClinicalTrials.gov.

Introduzione
Presentazione clinica
Quali terapie
Come
Conclusioni

Gestione dei sanguinamenti in corso di terapia con anticoagulanti orali diretti (DOAC) secondo le attuali linee guida

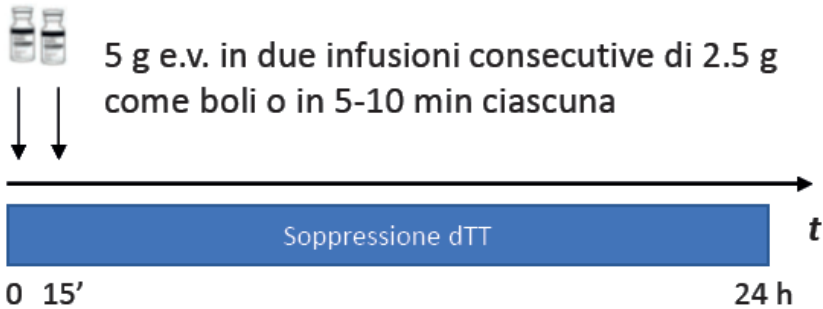
G Ital Cardiol 2022;23(10):734-745



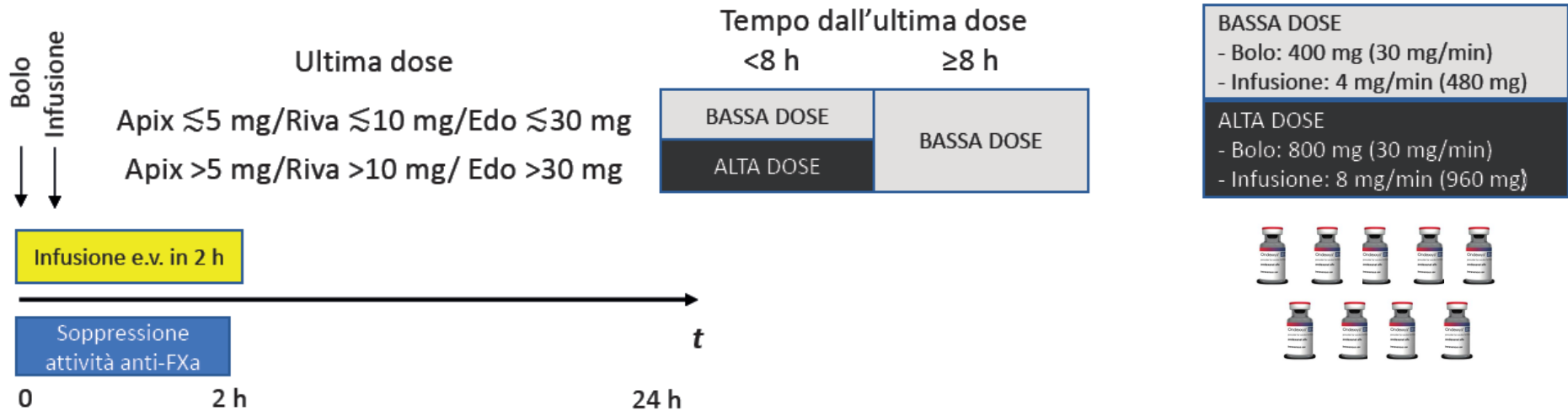
- 1) Steffel J et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace 2021;23:1612-76.
- 2) Kumbhani DJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021;77:629-58.
- 3) January CT, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2019;74:104-32.
- 4) Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:373-498

Modalità di somministrazione di idarucizumab ed andexanet alfa

IDARUCIZUMAB



ANDEXANET ALFA



RIPRESA DEL TRATTAMENTO CON ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

Identifica il rischio emorragico
correggi il possibile



Valuta l'evento emorragico e il
paziente



Tratta la fonte del
sanguinamento e **permettine
la guarigione**

- **1-2 settimane per un'emorragia gastrointestinale**
- **3-4 settimane per un'emorragia intracranica**



Riprendi il DOAC
se il rischio è
accettabile*

- **Se no:**
- **Considera filtro cavale**
- **Considera chiusura auricola sn**

*

- 1) *gravità e sede dell'emorragia*
- 2) *rimozione o meno della fonte di sanguinamento*
- 3) *rischio di emorragia ricorrente*
- 4) *rischio di un evento trombotico*
- 5) *preferenza del paziente*

Introduzione
Presentazione clinica
Quali terapie
Come
Conclusioni

Conclusioni

La gestione del paziente in terapia con DOAC che sanguina è una sfida terapeutica



- 1) Pur in assenza di grandi trial randomizzati che supportino la pratica, ***il ripristino della coagulazione è considerato desiderabile dalle LG in caso di sanguinamenti severi e pericolosi per la vita in pazienti che rimangono attivamente anticoagulati.***
- 2) Le valutazioni devono essere **rapide** ma sono spesso soggettive e dipendenti dall'**esperienza clinica**
- 3) La maggior parte delle LG internazionali raccomandano *in primis* l'utilizzo di ***antidoti specifici***

Conclusioni 2



- 1) I tassi di **mortalità** sono ancora elevati in particolare nelle emorragie cerebrali
- 2) Limiti: mancata pronta **disponibilità** (in particolar modo per andexanet alfa), **scarsa dimestichezza**, **costi elevati** e difficoltà/assenza di **monitoraggio laboratoristico**
- 3) Arriveranno presto risultati da trial randomizzati e di **sicurezza** per il mondo reale sull'incidenza degli eventi tromboembolici