

Gestione del paziente in terapia con DOACs con emorragia acuta

2° Edizione

**Area Critica in
Medicina Interna**

**13 Aprile 2024
Savona**

Dr.ssa Maria Panariello
Dirigente medico Ospedale San Paolo Savona
S.C. PRONTO SOCCORSO
Medicina e Chirurgia di Accettazione e di Urgenza
Asl 2 Savonese





Emorragie acute

Possono:

- Portare alla morte
- Causare danni cronici per il paziente

Richiedono impegno di notevoli risorse del SSN

EMORRAGIA MAGGIORE/ACUTA:



Cerebrale

intraparenchimale, subdurale, epidurale, e subaracnoidee

Altre sedi del SNC

intraoculare, spinale

Cardiaco

Vie aeree

epistassi posteriore, emottisi

Torace

Addome

intraddominale, retroperitoneale

Arti

intrarticolari o muscolari

SANGUINAMENTO IN SEDE CRITICA

0

INSTABILITA' EMODINAMICA

0

SANGUINAMENTO MANIFESTO CON RIDUZIONE DI EMOGLOBINA DI 2 gr/dl O NECESSITA' DI TRASFUSIONE DI DUE UNITA' DI EMASIE CONCENTRATE

Cause incremento utilizzo anticoagulanti

Aumento dell'età della popolazione

- Aumento della frequenza di FA e delle ischemie cerebrali e delle TEP-TVP
- Aumento della necessità di utilizzare terapia con anticoagulante (cumarinici e eparina/DOACs)

DOACs vs. VKAs

RESEARCH ARTICLE

Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis

Joel Skaistis*, Travis Tagami

Department of Internal Medicine, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, United States of America

* Joel.Skaistis@Stjohn.org

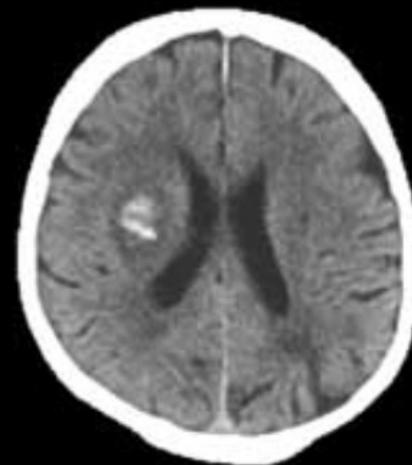
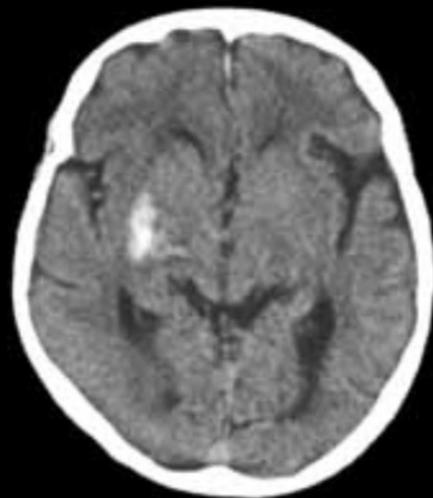
We present comparisons between different DOACs, considering the effect of dose on the major GIB risk through a network meta-analysis approach for high-quality RCTs. On the basis of our results, the risk of major GIB between DOACs as a group and warfarin is similar. Network comparisons among DOACs failed to show any difference in major GIB rates. However, dose-based comparisons uncover the high major GIB risk for standard doses of dabigatran, rivaroxaban and edoxaban compared with warfarin. Apixaban at a standard dose had a lower major GIB rate compared to dabigatran, rivaroxaban and edoxaban.

Authors' Conclusions

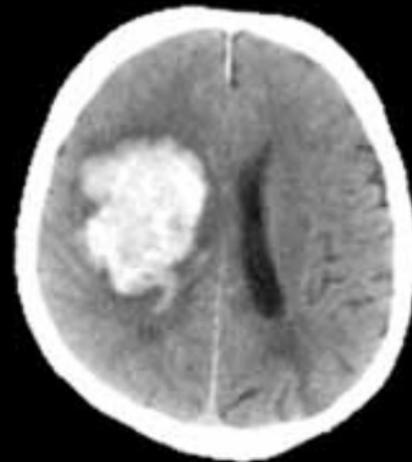
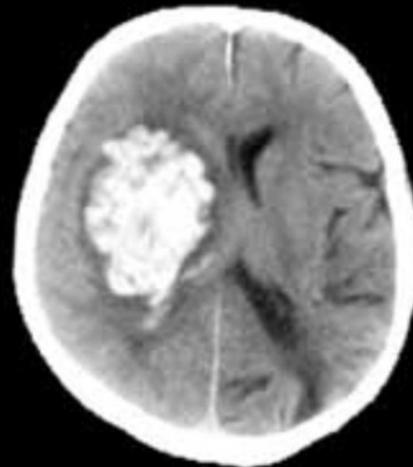
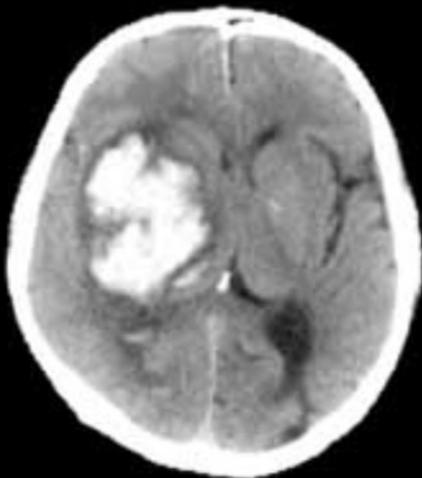
Major bleeds occurring on NOAC therapy are statistically significantly less likely to lead to death than bleeds occurring with VKAs. This reduction in fatal bleeding is due to the decreased incidence of intracranial bleeding with NOAC agents compared to VKAs. Odds of fatal bleeding given occurrence of a major bleed at any given anatomic site showed no detectable difference between NOAC and VKA groups. Despite poor understanding of anticoagulation reversal with the NOAC agents, there is no additional mortality risk detected during bleeding events compared to VKAs.

AUMENTO UTILIZZO DEI DOACs

3 h



6 h



Flow-chart per emorragie in DOACs

Sanguinamento durante utilizzo di DOAC

- Verificare il tipo di DOAC, il dosaggio, l'ultima somministrazione
- Verificare le cosomministrazioni con impatto farmacocinetico
- Esami del sangue per verificare creatinina, funzione epatica, WBC
- **Inquadramento rapido dell'assetto coagulativo inclusivo del dosaggio plasmatico del farmaco**

VFG →
 se > 50 ml/min dimezzamento plasmatico entro 24 h
 se < 50 ml/min allungamento tempo, diverso in base al farmaco
 → eventuale utilizzo 4 CCP

Se assunzione < 2 ore eseguire gastrolusi



- Sospendere o saltare la dose successiva
- Revisione farmacologica
- Revisione di scleta e dose del DOAC

- Misure di supporto**
- Compressione
 - Emostasi endoscopica in caso di sanguinamento GI
 - Emostasi chirurgica
 - Rimpiazzo volemico; RBC/pappa piastrinica
 - Acido tranexamico coadiuvante
 - Trattamento dei fattori/comorbidità che contribuiscono al sanguinamento

- Per i pazienti trattati con dabigatran: Idarucizumab 5 gr i.v.
 - Per i pazienti trattati con anti-Xa: Andexanet alpha
- In alternativa:
- PCC 50 U/Kg + 25 U/Kg se indicato
 - aPCC 50 U/Kg; max 200 U/kg/day

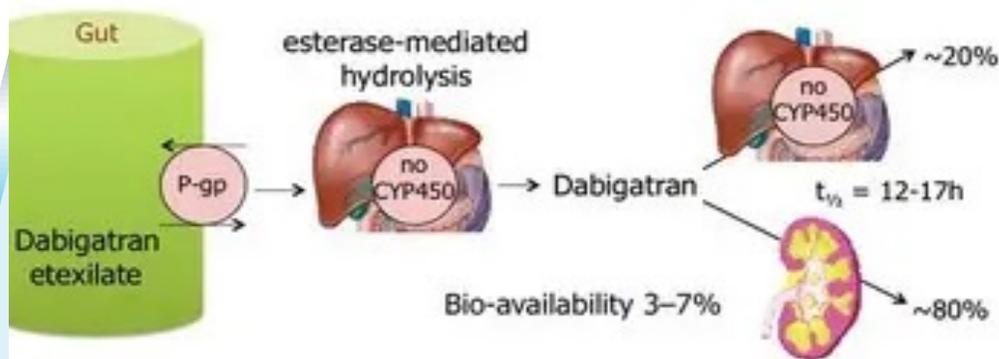
TERAPIA "REVERSE"

Gestione Post-sanguinamento

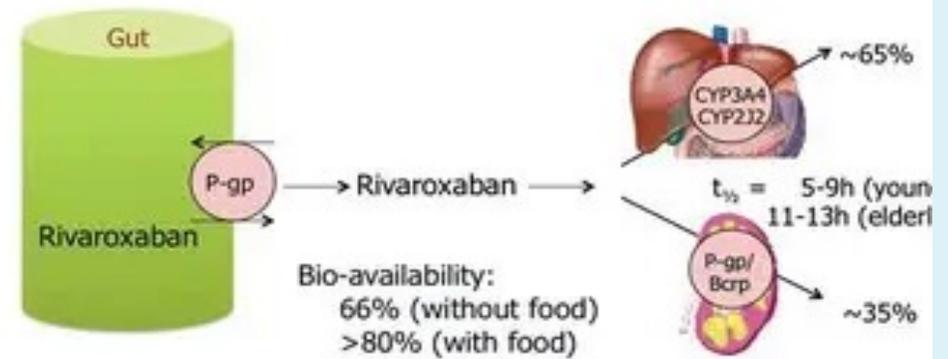
- Discussione dell'impatto sul paziente del sanguinamento, riconsiderazione del rapporto rischio/benefico della scelta anticoagulativa
- Inquadramento del rischio di recidiva del sanguinamento
- Rivalutazione dei fattori di rischio modificabili
- Revisione di scleta e dosaggio del DOAC

Vie di eliminazione dei DOACs

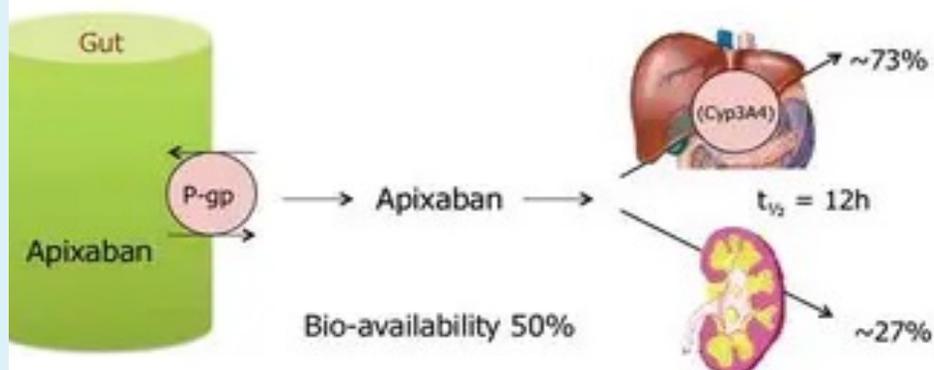
Dabigatran



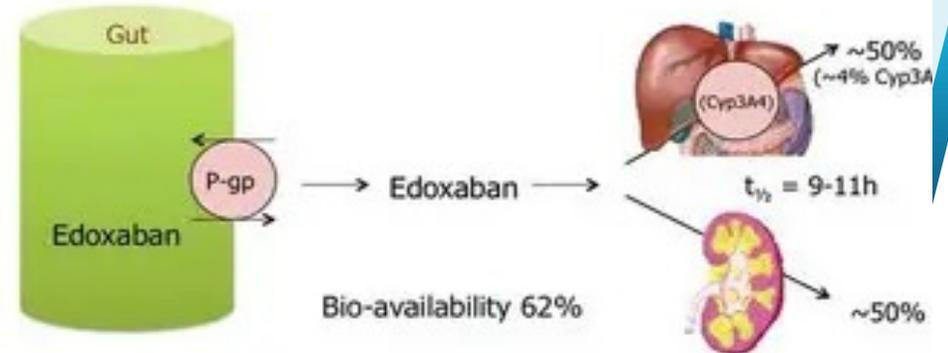
Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban



Flow-chart per emorragie in DOACs

Sanguinamento durante utilizzo di DOAC

- Verificare il tipo di DOAC, il dosaggio, l'ultima somministrazione
- Verificare le cosomministrazioni con impatto farmacocinetico
- Esami del sangue per verificare creatinina, funzione epatica, WBC
- **Inquadramento rapido dell'assetto coagulativo inclusivo del dosaggio plasmatico del farmaco**

VFG →
se > 50 ml/min
dimezzamento plasmatico
entro 24 h
se < 50 ml/min allungamento
tempo, diverso in base al
farmaco

Se assunzione
< 2 ore
eseguire
gastrolusi



- Sospendere o saltare la dose successiva
- Revisione farmacologica
- Revisione di scleta e dose del DOAC

Misure di supporto

- Compressione
- Emostasi endoscopica in caso di sanguinamento GI
- Emostasi chirurgica
- Rimpiazzo volemico; RBC/pappa piastrinica
- Acido tranexamico coadiuvante
- Trattamento dei fattori/comorbidità che contribuiscono al sanguinamento

- Per i pazienti trattati con dabigatran: Idarucizumab 5 gr i.v.
- Per i pazienti trattati con anti-Xa: Andexanet alpha

In alternativa:

- PCC 50 U/Kg + 25 U/Kg se indicato
- aPCC 50 U/Kg; max 200 U/kg/day

TERAPIA "REVERSE"

Gestione Post-sanguinamento

- Discussione dell'impatto sul paziente del sanguinamento, riconsiderazione del rapporto rischio/benefico della scelta anticoagulativa
- Inquadramento del rischio di recidiva del sanguinamento
- Rivalutazione dei fattori di rischio modificabili
- Revisione di scleta e dosaggio del DOAC

Terapia “Reverse”

Pradaxa → Praxbind somministrato come 2 boli ev di 2.5 g in 5-10 min a distanza di 15

Indifferentemente → 4F-PCC, aumentiamo in fattori della coagulazione in circolo (da 25-35 fino a un massimo di 50 UI/kg)

Eliquis (Apixaban), Xarelto (Rivaroxaban) Lixiana (Edoxaban – studi in corso) → Andexanet alfa

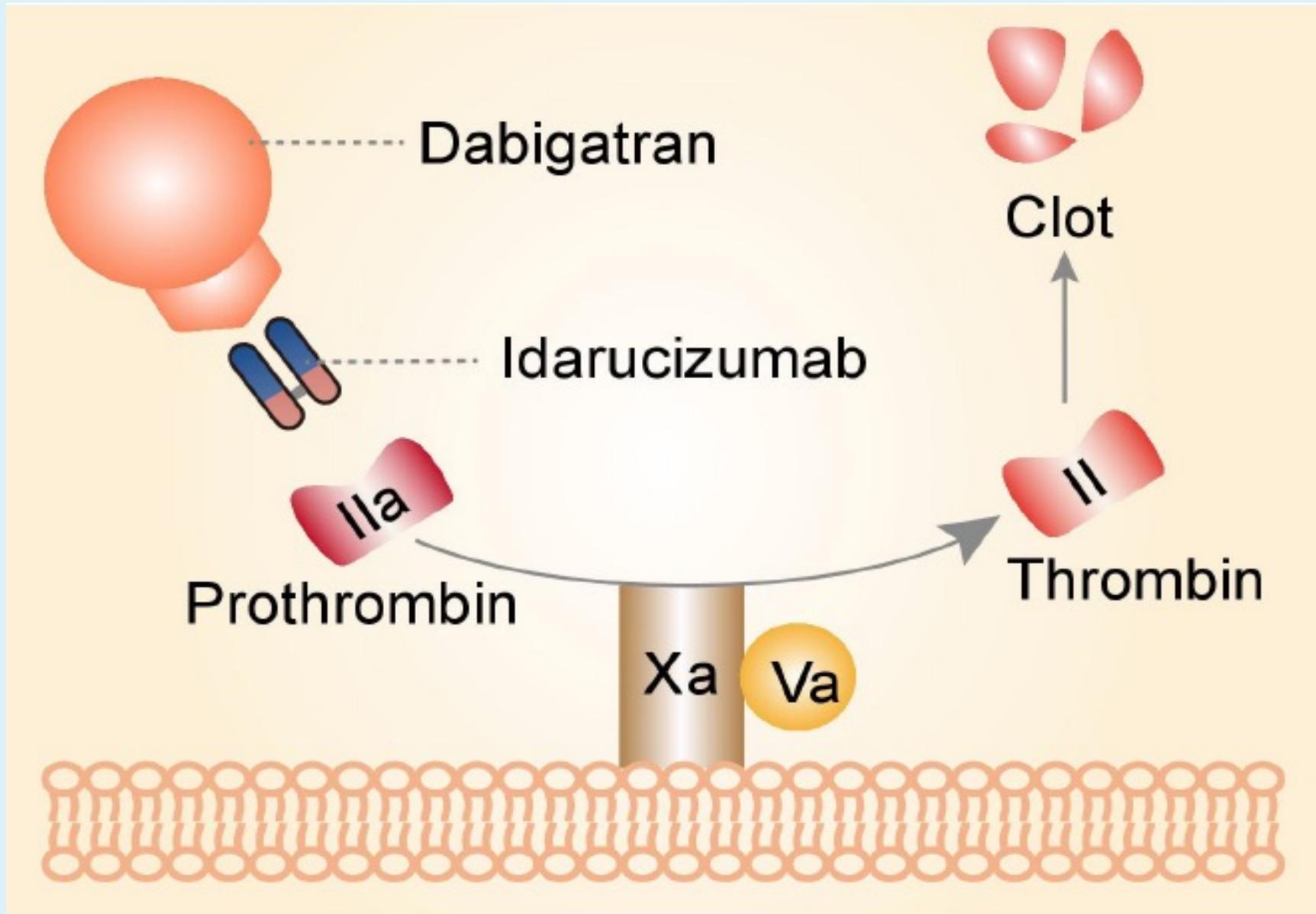
Tabella 2: Riassunto delle dosi per l’inversione di Apixaban

| Inibitore del FXa | Ultima dose | Tempo dall’ultima dose prima dell’inizio di Ondexxya | |
|-------------------|-------------------|--|------------|
| | | < 8 ore o non noto | ≥ 8 ore |
| Apixaban | ≤ 5 mg | Dose bassa | Dose bassa |
| | > 5 mg / non nota | Dose elevata | |

Tabella 3: Riassunto delle dosi per l’inversione di Rivaroxaban

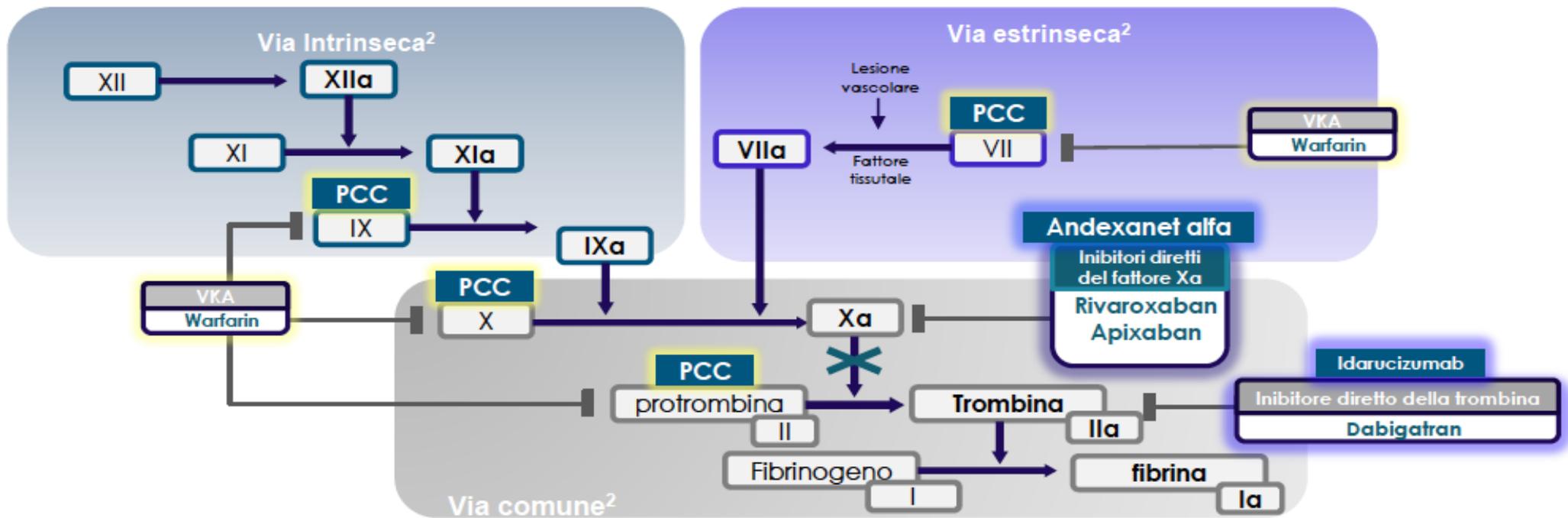
| Inibitore del FXa | Ultima dose | Tempo dall’ultima dose prima dell’inizio di Ondexxya | |
|-------------------|--------------------|--|------------|
| | | < 8 ore o non noto | ≥ 8 ore |
| Rivaroxaban | ≤ 10 mg | Dose bassa | Dose bassa |
| | > 10 mg / non nota | Dose elevata | |

Idarucizumab



Andexanet-alfa

GLI AGENTI DI INVERSIONE PER GLI ANTICOAGULANTI ORALI DOVREBBERO ESSERE SPECIFICI E RAPIDI¹



Andexanet alfa è l'unico agente che agisce specificamente invertendo l'azione dell'inibitore del fattore Xa¹

Meccanismo d'azione di andexanet-alfa

INVERSIONE DEGLI INIBITORI DEL FXA: ANDEXANET ALFA

Agente di inversione specifico per gli inibitori del FXa (FXa-i)

- Andexanet alfa progettato per invertire l'effetto anticoagulanti degli FXa-i
- **Andexanet alfa** agisce come un **esca degli FXa-i**
- È una forma ricombinante, modificata e inattiva di FXa umano prodotta nelle cellule CHO
- Si lega e sequestra molecole di FXa-i

Progettazione di andexanet alfa rispetto a FXa nativo

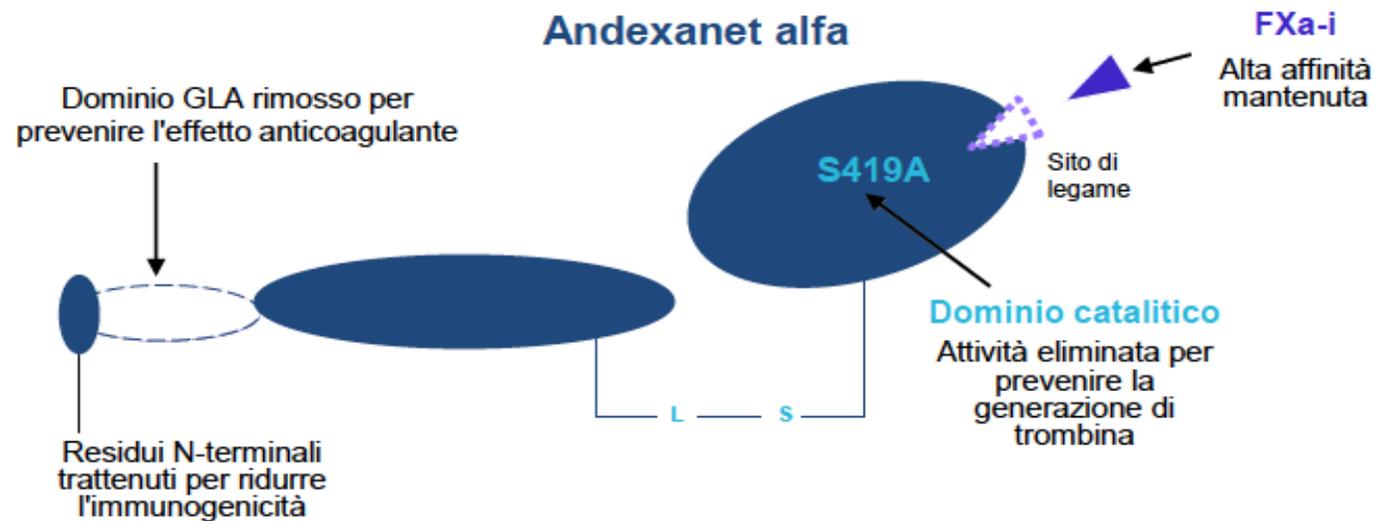


Figura adattata da Lu et al. 2013

Andexanet alfa è un agente di inversione specifico che lega e sequestra gli inibitori FXa, ripristinando quindi l'attività nativa del FXa^a

Andexanet-alfa: studi clinici

RESEARCH ARTICLE

Modeling the Clinical Implications of Andexanet Alfa in Factor Xa Inhibitor–Associated Intracerebral Hemorrhage

Carlin C. Chuck, BS,* Daniel Kim, BA,* Roshini Kalagara, BA, Nathaniel Rex, BS, Tracy E. Madsen, MD, PhD, Leana Mahmoud, PharmD, Bradford B. Thompson, MD, Richard N. Jones, ScD, Karen L. Furie, MD, MPH, and Michael E. Reznik, MD

Correspondence

Dr. Reznik
michael_reznik@brown.edu

Neurology® 2021;97:e2054–e2064. doi:10.1212/WNL.0000000000012856

Un recente lavoro (603 pz di cui 55 sotto FXai, 2021) raccomanda ulteriori studi randomizzati con placebo per chiarire l'effettivo rapporto costi-benefici.

4F-PCC vs Andexanet-alfa

RESEARCH | VOLUME 64, ISSUE 2, P395-401, MARCH 2024

 Download Full Issue

 Purchase  Subscribe  Save  Share  Reprints  Request

Four-factor prothrombin complex concentrate versus andexanet alfa for direct oral anticoagulant reversal

Soo Jin Koo   • Yunus Hussain • Deborah Y. Booth • ... Elly S. Oh • Jose Rios • Kristen Audley •

[Show all authors](#)

Published: November 10, 2023 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2023.11.015> •  Check for updates

There were 99 subjects included in the 4F-PCC group and 84 subjects in the AA group. Hemostatic efficacy was achieved in 69 subjects (69.7%) in the 4F-PCC group and 63 subjects (75%) in the AA group ($P = 0.927$). In-hospital mortality was seen in 20 subjects (20.2%) in the 4F-PCC group and 10 subjects (11.9%) in the AA group. Thrombotic events were seen in 7 subjects (7.1%) in the 4F-PCC group and 6 subjects (7.1%) in the AA group.

No statistically significant differences

Andexanet-Alfa vs. 4FPCC

Journal of Thrombosis and Thrombolysis (2023) 55:149–155
<https://doi.org/10.1007/s11239-022-02715-4>



Retrospective review of Andexanet Alfa versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for reversal of DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage

Camille Troyer¹ · Wesley Nguyen¹ · Annie Xie¹ · Dexter Wimer¹ 

Accepted: 9 October 2022 / Published online: 10 November 2022
© The Author(s) 2022

A total of 46 patients were included in this study, 15 received 4FPCC (32%) and 31 received andexanet alfa (68%). There was no difference in the proportion of patients with excellent (4FPCC 9 [60%] vs. andexanet alfa 16 [51.6%], $p = 0.61$), good (4FPCC 2 [13.3%] vs. andexanet alfa 7 [22.6%]), or poor (4FPCC 1 [6.7%] vs. andexanet alfa 5 [16.1%]) hemostasis after administration of each agent.

There were **no significant differences in any secondary outcomes.**

Contesto di Emorragia intracranica

JAMA Network | **Open**™

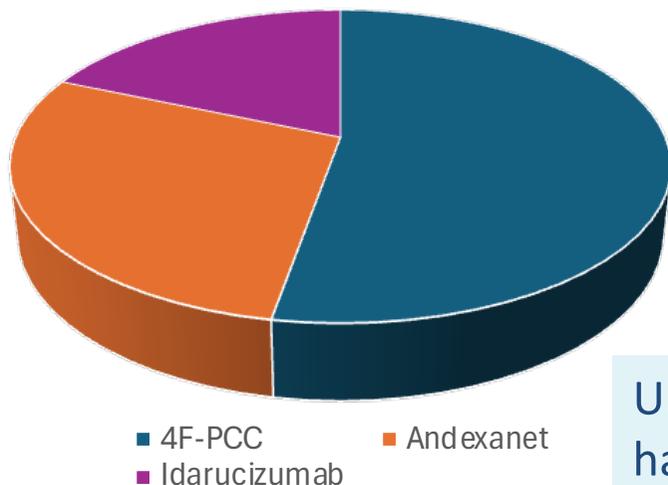
JAMA Netw Open. 2022 Nov; 5(11)

Original Investigation | Neurology

Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage A Systematic Review and Meta-analysis

Rahul Chaudhary, MD, MBA; Amteshwar Singh, MD, MEHP; Rohit Chaudhary, MS; Michael Bashline, MD; Damon E. Houghton, MD, MS; Alejandro Rabinstein, MD; Jill Adamski, MD, PhD; Richard Arndt, PharmD; Narith N. Ou, PharmD; Maria I. Rudis, PharmD; Caitlin S. Brown, PharmD; Erin D. Wieruszewski, PharmD; Matthew Wanek, Pharm D, MBA; Nathan J. Brinkman, PharmD; Jane A. Linderbaum, APRN, CNP; Melissa A. Sorenson, CNP; John L. Atkinson, MD; Kristine M. Thompson, MD; Aryan N. Aiyer, MD; Robert D. McBane II, MD

36 studies, 1832 patients, age [68-83], 57% men



| | Anticoagulation reversal | All-cause mortality | Thromboembolic events |
|--------------|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| 4F-PCC | 77% | 26% | 8% |
| Andexanet A | 75% | 24% | 14% |
| Idarucizumab | 82% | 11% | 5% |

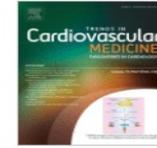
Una comparazione diretta retrospettiva tra 4F-PCC e AA **non** ha mostrato **differenze statisticamente significative** nel ripristinare la coagulazione, ridurre la mortalità in proporzione o gli eventi tromboembolici.

Contesto di Urgenza chirurgica



Trends in Cardiovascular Medicine

Volume 30, Issue 2, February 2020, Pages 86-90



A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery ☆

Truman J. Milling, Jr.^{a, b}  , Christopher M. Ziebell^a

Sono stati valutati: **efficacia emostatica**, e gli **eventi tromboembolici**, sia venosi che arteriosi, **embolismi sistemici** o **infarto del miocardio**, oltre alla **mortalità**.

L'Idarucizumab deve essere usato con i pazienti che hanno assunto dabigatran con emorragie maggiori o in urgenza chirurgica.

4F-PCC e Vitamina K devono essere usati per i pazienti sotto Warfarin che richiedano un effetto rapido, sconsigliando in generale l'uso del plasma.

Emorragie maggiori in pazienti sotto FXaI richiedono l'andexanet alfa, che presenta maggiori evidenze di efficacia e sicurezza.

4F-PCC



Annals of Emergency Medicine
Volume 82, Issue 3, September 2023, Pages 341-361



General Medicine/Review Article

Clinical Relevance of Preclinical and Clinical Studies of Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Treatment of Bleeding Related to Direct Oral Anticoagulants

Ravi Sarode MD^a  , Ian J. Welsby MD^b, Maureane Hoffman MD^c

4F-PCC si mostra efficace nel trattamento delle emorragie dovute a DOAC al dosaggio di 50 IU/kg, dosaggi superiori o ripetuti hanno dato prova di Maggiore efficacia.

Mancano maggiori evidenze e risultati di studi randomizzati a support dell'uso di 4F-PCC nei pazienti che ricevono FIIai.

Il profilo di sicurezza favorevole, il tasso di efficacia emostatica del ~70% to 80% in pazienti con emorragie legate ai FXai consigliano l'uso dei 4F-PCC anche in paragone con agenti specifici, come l'andexanet alfa, che talvolta possono incrementare la trombogenesi.

Protocollo aziendale per Andexanet-alfa

Somministrazione di Andexanet Alfa richiede valutazione multidisciplinare, il bleeding time:

- Medico che ha in carico il pz
- Anestesista-rianimatore responsabile dell'antidoto
- Specialista di riferimento per la sede dell'emorragia
- Specialista di laboratorio per coagulazione, centro trasfusionale, radiologo/neuroradiologo

Caso clinico

Donna 74 aa ipertesa, FA in nao e S depressiva

Ore 17 ca caduta accidentale con TC in pradaxa assunto alle ore 8

EN negativo, EO AI dx extraruotato : fx femore

TC cerebrale: iperdensità del tentorio e plurime iperdensità puntiformi compatibili con ematomi subdurali

Il dosaggio del pradaxa risulta ai minimi inferiori

Praxbind?

4F-PCC?

Nessuna terapia?

Consulenza neurologica e NHC non danno indicazione a antidoto, paziente stabile, viene trattenuta in osservazione senza somministrazione di alcun farmaco

A distanza di due ore la paziente diventa soporosa, presenta un deficit (emilato sx), si ripete TC → netto peggioramento dell'emorragia cerebrale

Paziente trasferita in neurochirurgia in osservazione, non eseguito nessun trattamento chirurgico

Caso clinico

Uomo di 83 aa

Accede per sanguinamento emorroidario

In anamnesi: fa in nao (dabidagran), ipertensione, scompenso cardiaco, portatore di emorroidi in follow-up chirurgico

Ultima assunzione del farmaco ore 8, arrivo in ps verso le 16.

All'emocromo Hb 5 g/dl, normale VGF

Dosaggio plasmatico di dabidagran è ai limiti inferiori

Viene eseguita trasfusione di 1 sacca di EC, angio-tc che risulta negativa per sanguinamento attivo in atto

Praxbind?

4F-PCC?

Nessuna terapia?

In paziente stabile e in assenza di sanguinamento si decide di non somministrare nessuna terapia

Conclusioni

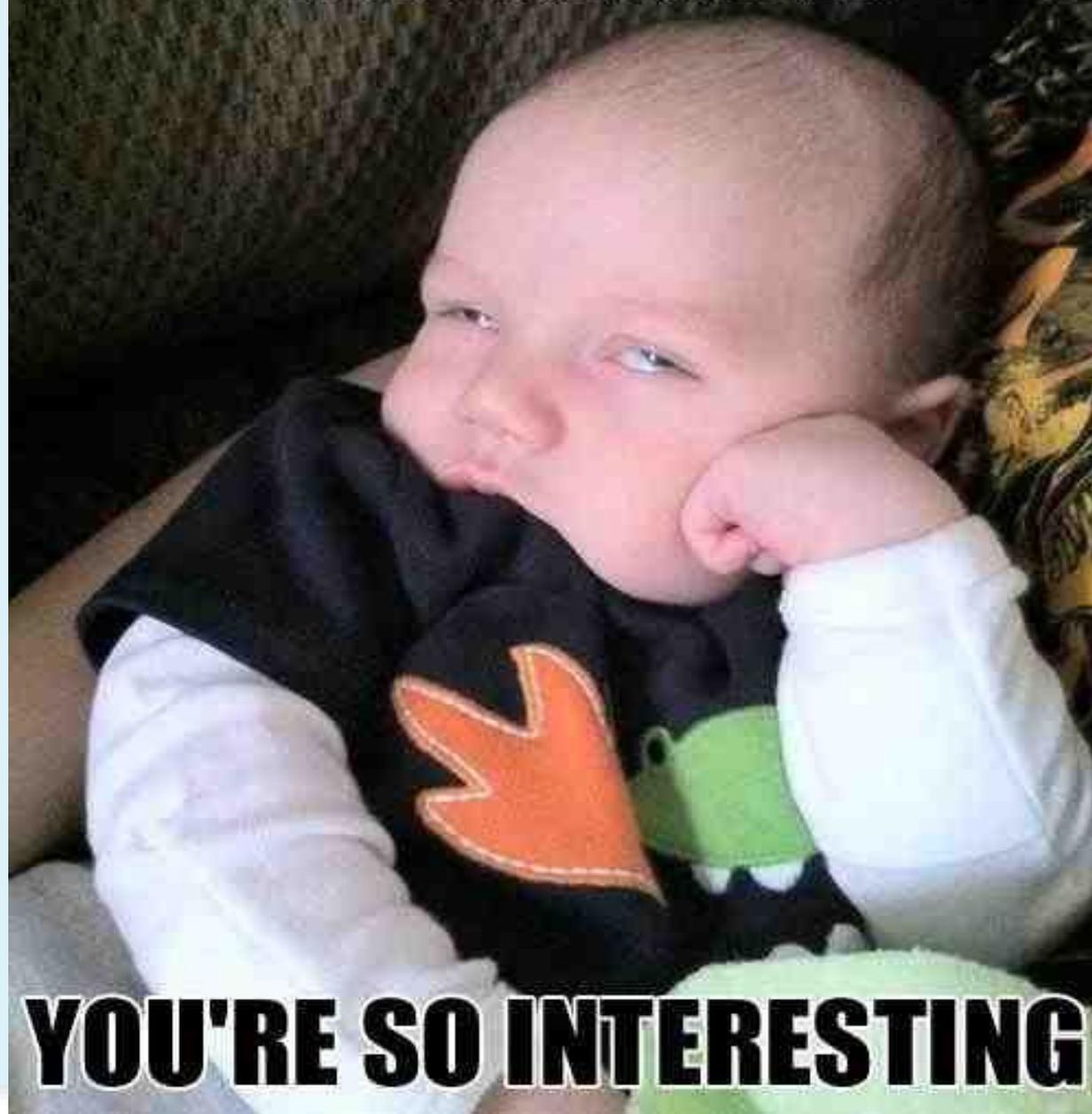
Non abbiamo molta esperienza sull'utilizzo della terapia «reverse»

Non abbiamo una casistica che possa essere considerata statisticamente significativa

Dobbiamo incentivare raccolta dati più ampia che si possa per poter indicare la strategia migliore per trattare questo tipo di patologia, patologia a rischio per la vita



**NO, SERIOUSLY
TELL ME MORE**



YOU'RE SO INTERESTING