

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

**GUTENBERG**  
EDUCATIONAL

Tavola rotonda  
**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

27 giugno | Ore 9:30

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi  
Via Cavour, 4 Firenze

**Reversal dei DOACs nel sanguinamento attivo: stato dell'arte**

**Leonardo Bolognese, MD, FESC, FACC**  
**Cardiovascular Department, Arezzo, Italy**

ISO 9001

**27 giugno 2023**

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

## Use of reversal strategies in patients on oral antithrombotic drugs: 2 key scenarios

- Ongoing major life-threatening bleeding
- Threat of major bleeding (e.g. non-deferrable surgery).



**27 giugno 2023**

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*



## ACTIVE BLEEDING

- **When to reverse?**
- **How to reverse?**
- **Monitoring of reversal**
- **When to restart?**
- **Hospital-wide interdisciplinary policy**



ISO 9001

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



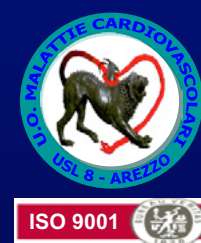
Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

**Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 605 771 pts**

Safety endpoints (%)

Treatment	Patients	Any bleeding	Major Bleeding	ICH	GI bleeding	HS
Apixaban	128 925	1023 (0.8)	2110 (1.64)	204 (0.16)	752 (0.58)	75 (0.06)
Dabigatran	225 807	5469 (2.42)	3467 (1.53)	416 (0.18)	2557 (1.13)	39 (0.02)
Rivaroxaban	251 039	5525 (2.2)	5395 (2.15)	589 (0.23)	3444 (1.37)	122 (0.05)
Overall	605 771	12 017 (1.98)	10 972 (1.81)	1209 (0.20)	6753 (1.11)	236 (0.04)



Menichelli D et al. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:f11–9.



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

## DOACs pharmacokinetics

	Oral thrombin inhibitor	Oral factor Xa inhibitors		
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Structure and mechanism	Small molecule inhibitor of thrombin	Small molecule inhibitor of factor Xa	Small molecule inhibitor of factor Xa	Small molecule inhibitor of factor Xa
Administration route and frequency	Oral, twice daily	Oral, twice daily	Oral, once daily	Oral, once or twice daily
Time to peak	1–2 h	3–4 h	1–2 h	2–4 h
Half-life	14–17 h	12 h	10–14 h	5–9 h
Renal clearance	80%	27%	50%	36%



ISO 9001

*van Es N et al. Eur Heart J 2023 in press*

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*



## ACTIVE BLEEDING

### Collect information

- Type and dose of anticoagulant
- Last intake or administration
- Hemoglobin, platelet count, creatinine, PT, and aPTT
- Comedications: antiplatelet drugs or NSAID
- Known comorbidities: hepatic or renal disease

### General and supportive measures

- Hold antithrombotic therapy
- Hemodynamic support
- Provide local hemostasis (endoscopy, surgery, embolization, or other intervention)
- Transfusion if required
- Charcoal if ingestion <2 h
- Consider tranexamic acid



ISO 9001

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI

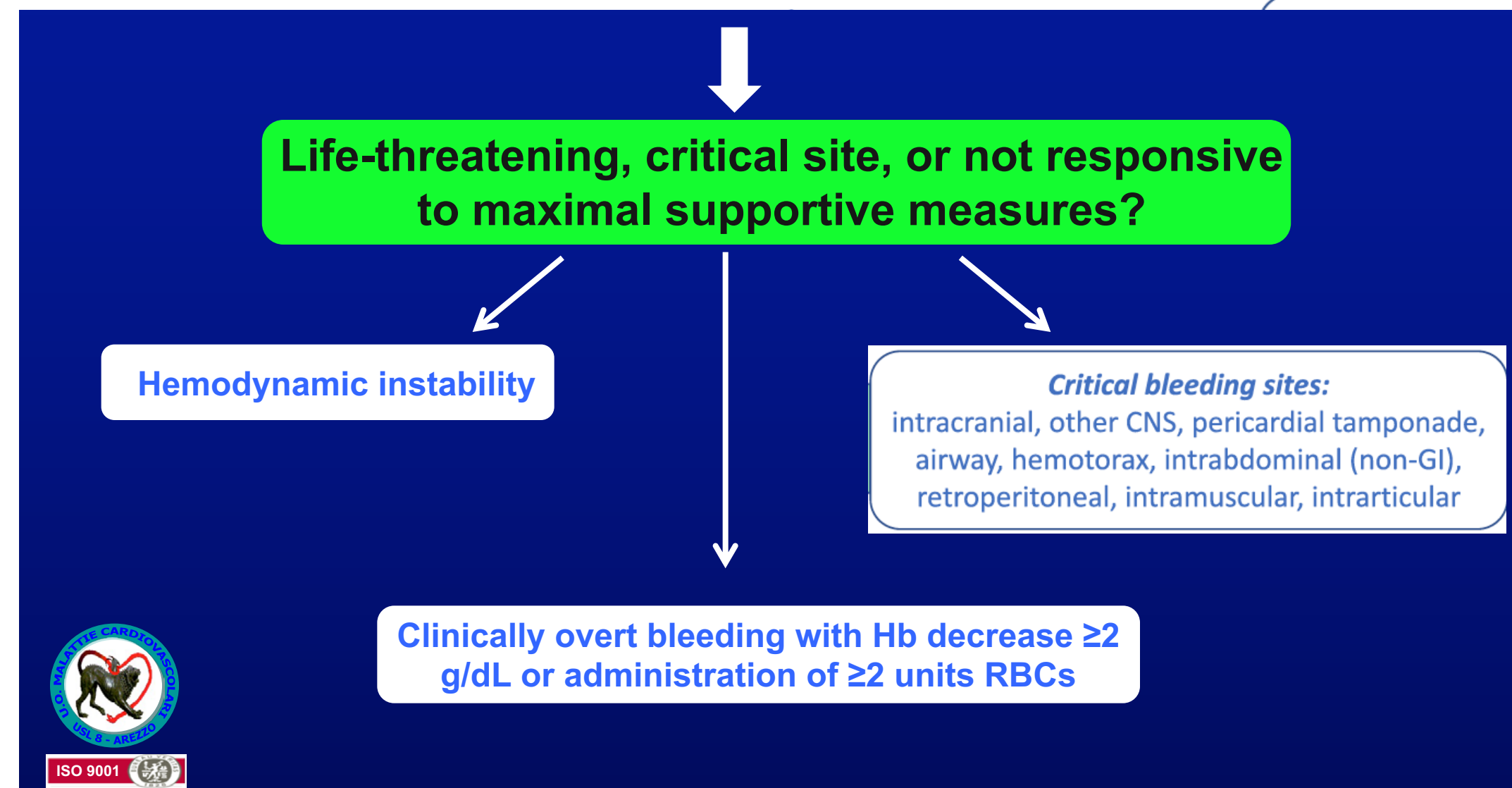


Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti



## ACTIVE BLEEDING



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti



## ACTIVE BLEEDING

Life-threatening, critical site, or not responsive to maximal supportive measures?

YES

Demonstration or reasonable expectation of clinically relevant plasma OAC levels?

Tests to detect relevant OAC levels:

INR (vitamin K antagonist)

TT, dTT, ECT, ECA (dabigatran)

Anti-Xa activity (factor Xa inhibitor)



ISO 9001



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

## Is DOAC present in “significant” quantity?

**Challenge 1.** No established therapeutic ranges

**Challenge 2.** No threshold for clinically significant anticoagulant effect

**Challenge 3.** Routine coagulation test not accurate or reliable

**Challenge 4.** Specific tests are accurate and reliable but not readily available



ISO 9001

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*



## ACTIVE BLEEDING

Life-threatening, critical site, or not responsive to maximal supportive measures?

YES

Demonstration or reasonable expectation of clinically relevant plasma OAC levels?

YES

REVERSAL



ISO 9001

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



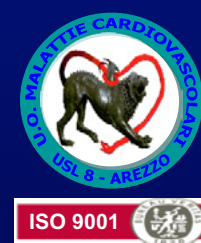
Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*



## ACTIVE BLEEDING

- When to reverse?
- How to reverse?
- Monitoring of reversal
- When to restart?
- Hospital-wide interdisciplinary policy



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

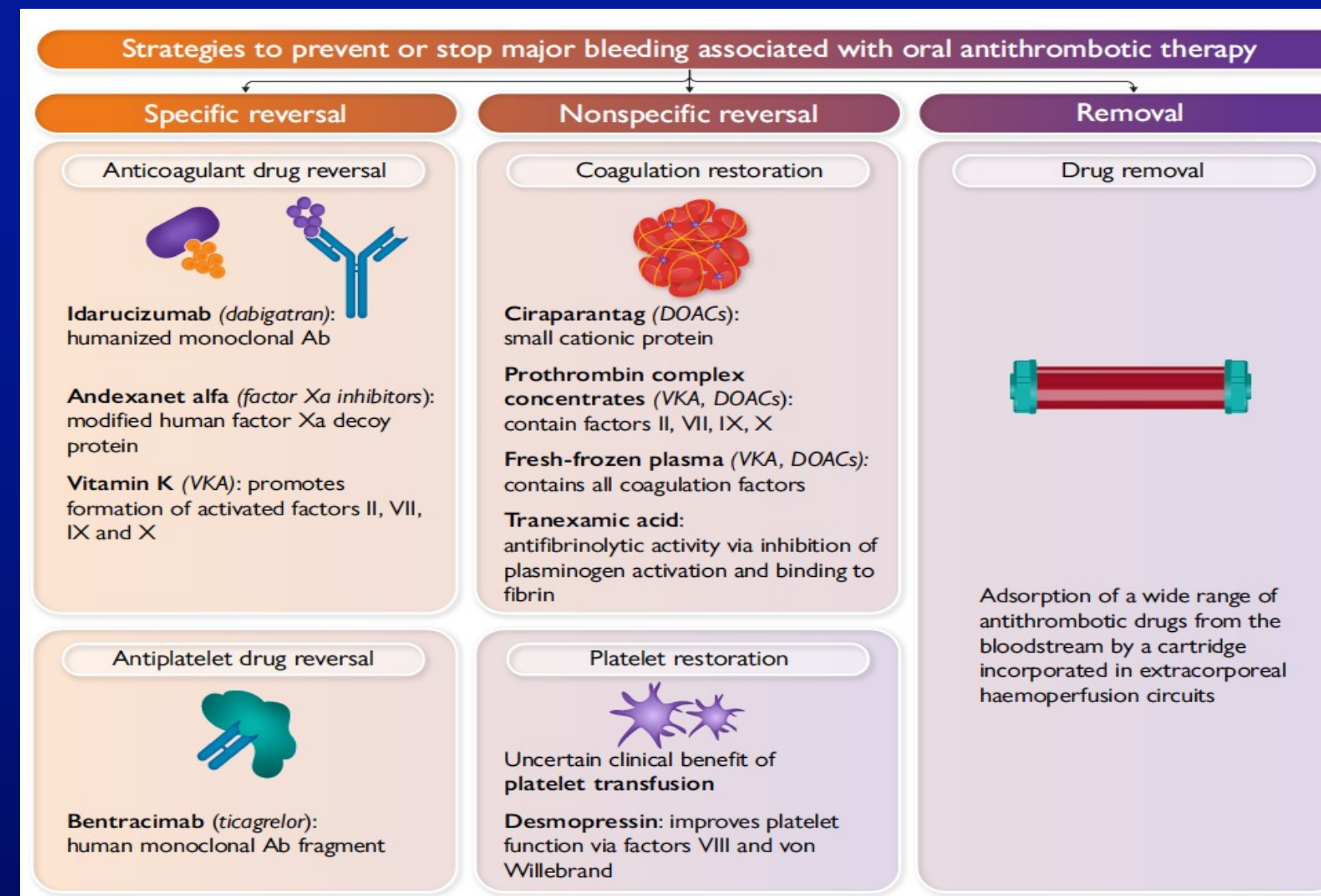
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## Strategies to prevent or stop major bleeding associated with oral antithrombotic therapy



ISO 9001

Cao D et al. Eur Heart J 2023; 44: 1780–1794

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI

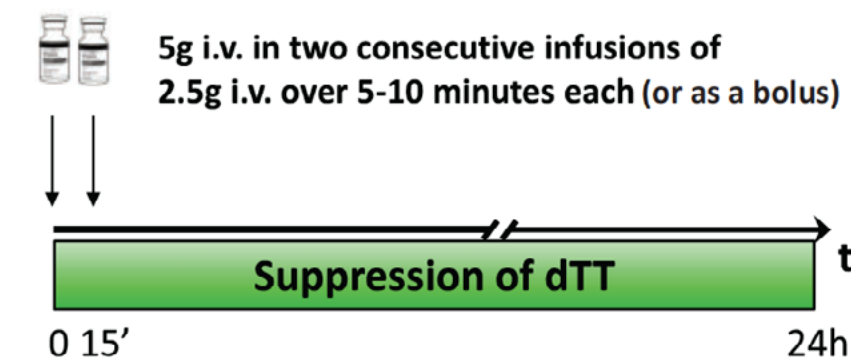


Tavola rotonda

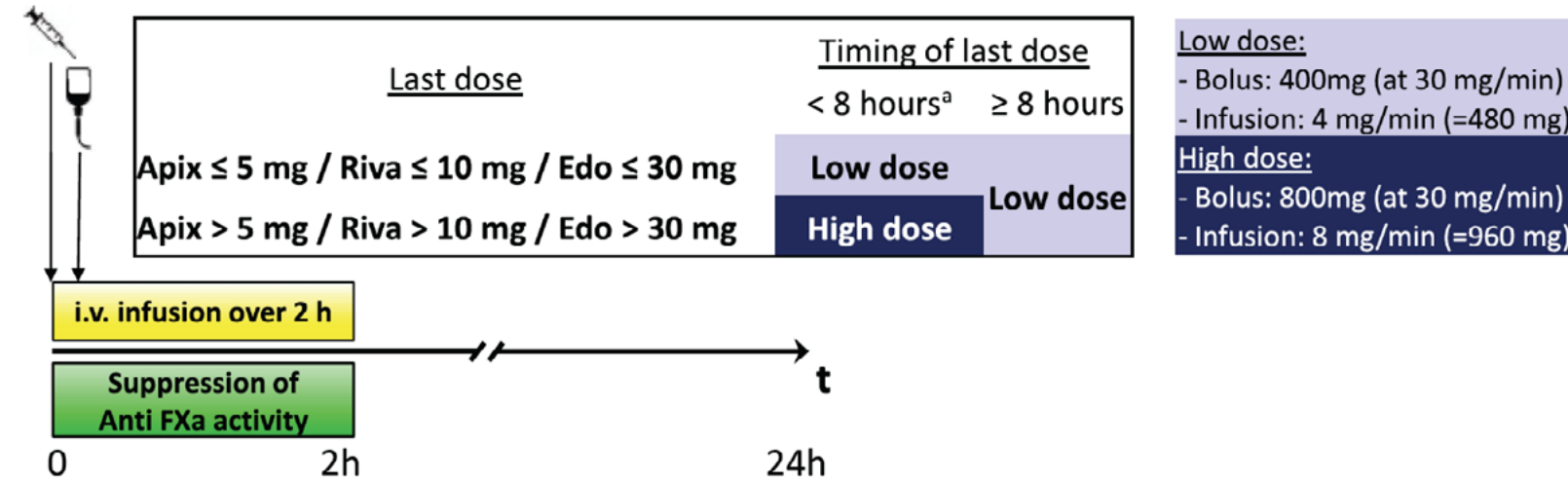
SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## Application and effect of idarucizumab and andexanet alpha

### Application of Idarucizumab



### Application of Andexanet Alpha



Steffel J et al. *Europace* 2021; 23: 1612–1676



27 giugno 2023

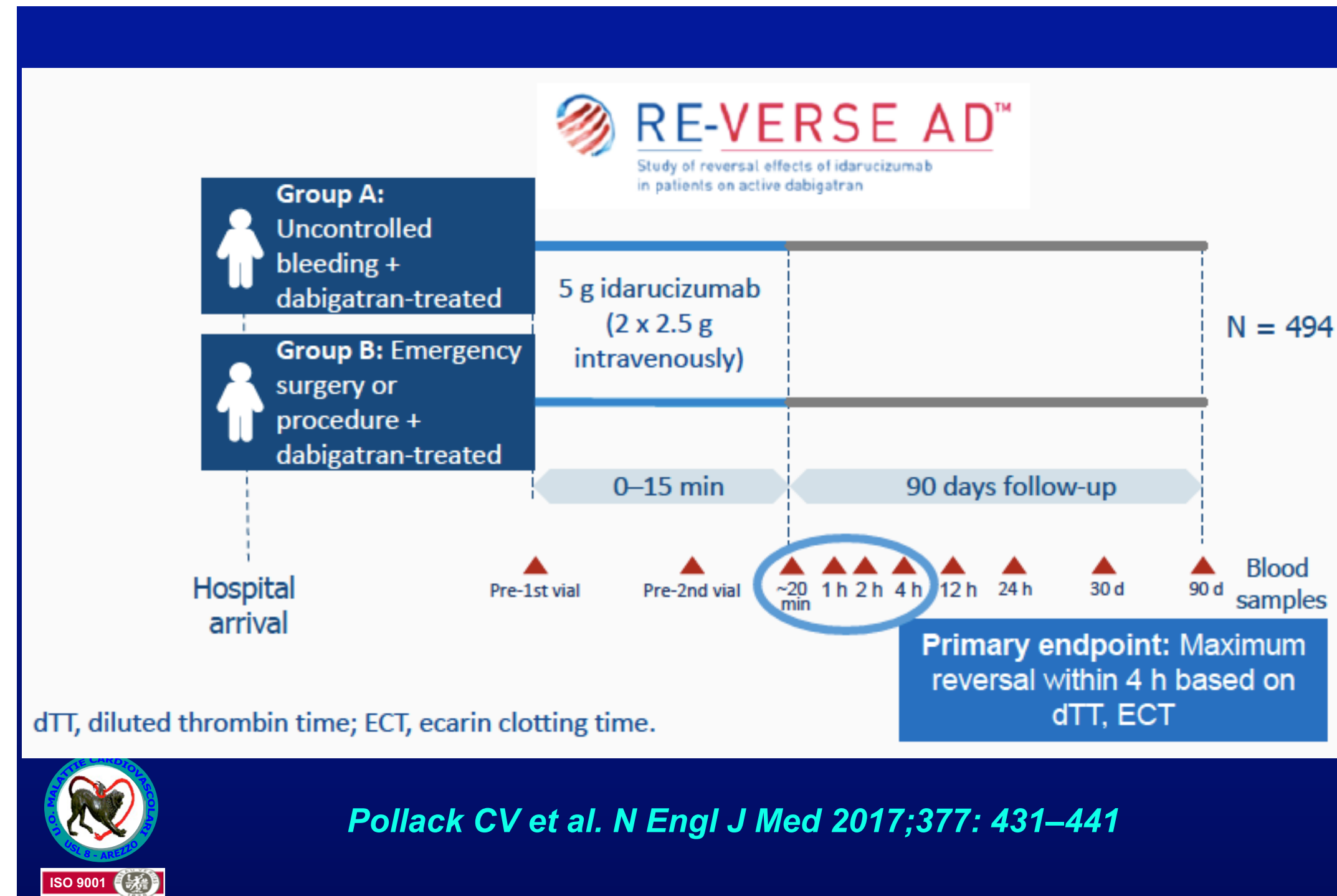
Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

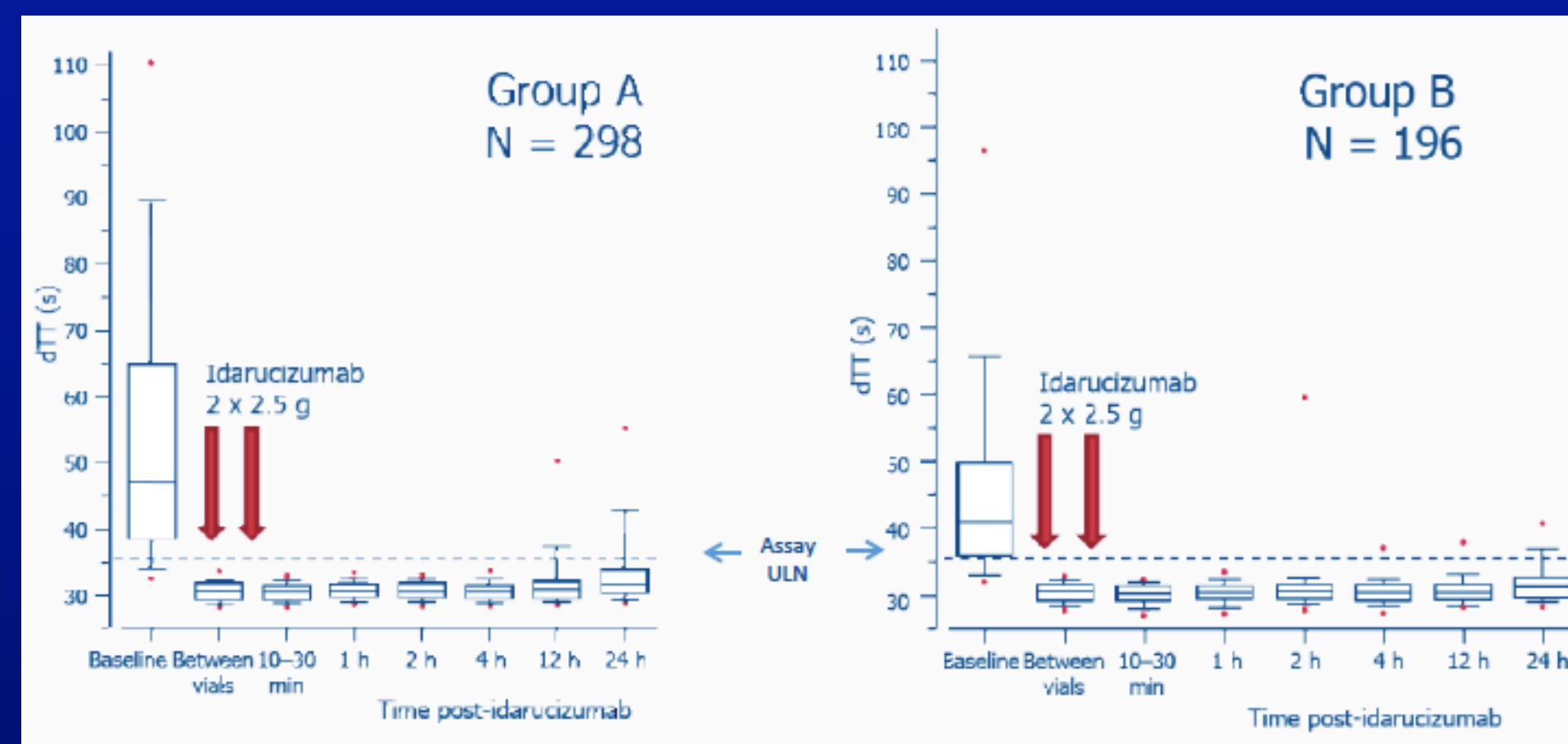
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis



ISO 9001

Pollack CV et al. *N Engl J Med* 2017;377: 431–441

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*



## Side Effects

- **Some patients showed re-appearance of low levels of dabigatran at 24 hours, without apparent clinical consequences**
  - 1.4% received more than 1 dose of 5g idarucizumab
- **Thrombotic events occurred in 31 of 494 patients (6.3%) at 90 days**
  - ~2/3 of these received no antithrombotic therapy prior to the event
  - Overall, parenteral anticoagulation was re-initiated in 44% of patients in Group A and 71% of patients in Group B (16% switched to other anticoagulant)
- **Mortality**
  - At 30 days: 12.3/12.4%
  - At 90 days: 18.7/18.5%



ISO 9001

*Pollack CV et al. N Engl J Med 2017;377: 431–441*



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

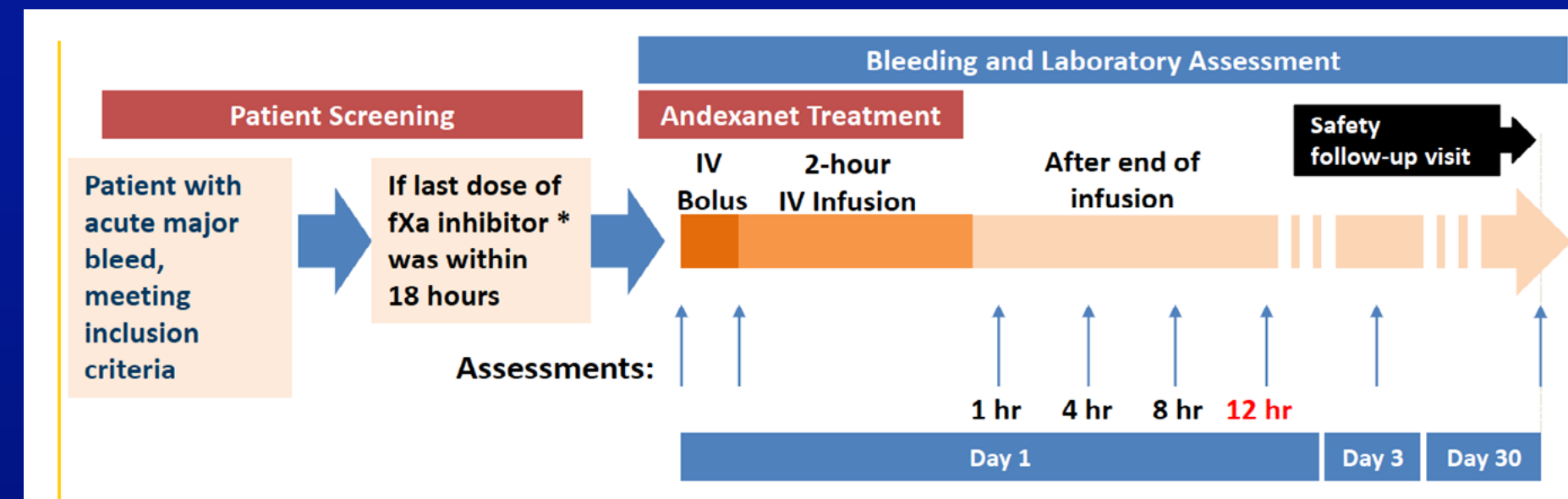
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## ANNEXA-4 Study Design



### Efficacy Measurements

- ◆ Change in anti-fXa activity
- ◆ Clinical hemostatic efficacy through 12 hours

### Safety Measurements

- ◆ Thrombotic events
- ◆ Antibodies to fX, fXa, andexanet
- ◆ 30-day mortality



ISO 9001

Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2019;380:1326–1335

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

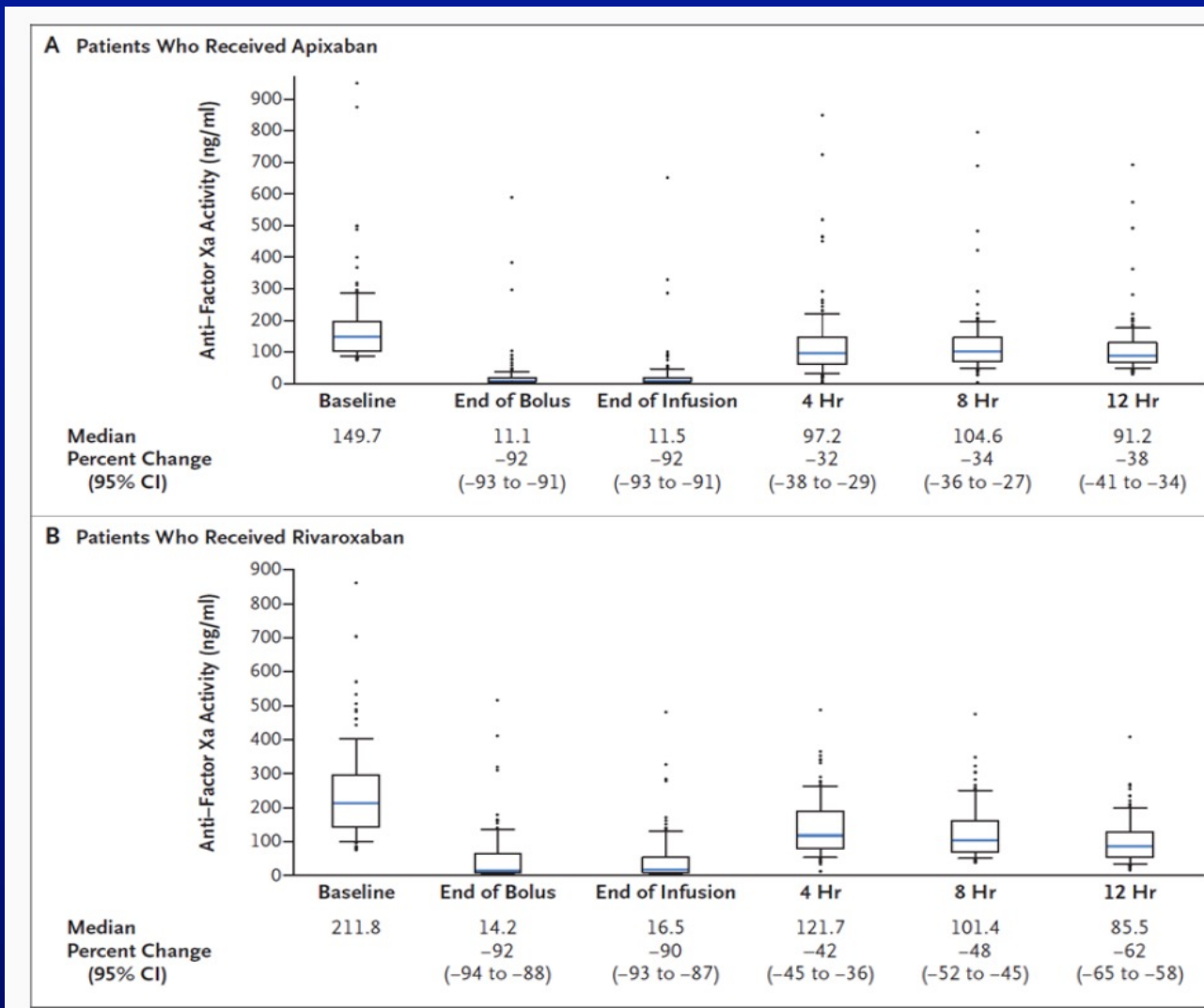
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

# ANNEXa 4 Reversal of anti-FXa activity



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



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti



### Main Results: Effective Hemostasis at 12 Hours Post Andexanet

Number of Major Bleeds Adjudicated	Number of Patients who Achieved Excellent or Good Hemostasis	Percent of Patients who Achieved Excellent or Good Hemostasis	Binomial Exact 95% Confidence Interval
249	204*	82%	77% – 87%

\* Of 204 patients, 171 (84%) were “excellent” and 33 (16%) were “good”



ISO 9001

Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2019;380:1326–1335

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti



## Safety –Thrombotic Events

Patients in Safety Analysis (N=352)	Total	<6 days after bolus	6-14 days after bolus	15-30 days after bolus
Patients with at least one thrombotic event within 30 days	34 (9.7%)	11	11	12
Myocardial Infarction	7	6	1	0
Ischemic Stroke (or uncertain etiology)	14	5	6	3
Transient Ischemic Attack	1	0	0	1
Deep Vein Thrombosis	13	1	5	7
Pulmonary Embolism	5	1	0	4



ISO 9001

Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2019;380:1326–1335

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti



## Safety – Mortality

Patients in Safety Analysis (N=352)	Total	<6 days after bolus	6-14 days after bolus	15-30 days after bolus
Deaths within 30 days	49 (13.9%)	8	21	20
Cardiovascular	35	7	15	13
Non-Cardiovascular	12	1	5	6
Uncertain Cause	2	0	1	1

Mortality Rate by Bleed Type: ICH (15.0%); GI (11.1%)



Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2019;380:1326–1335



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

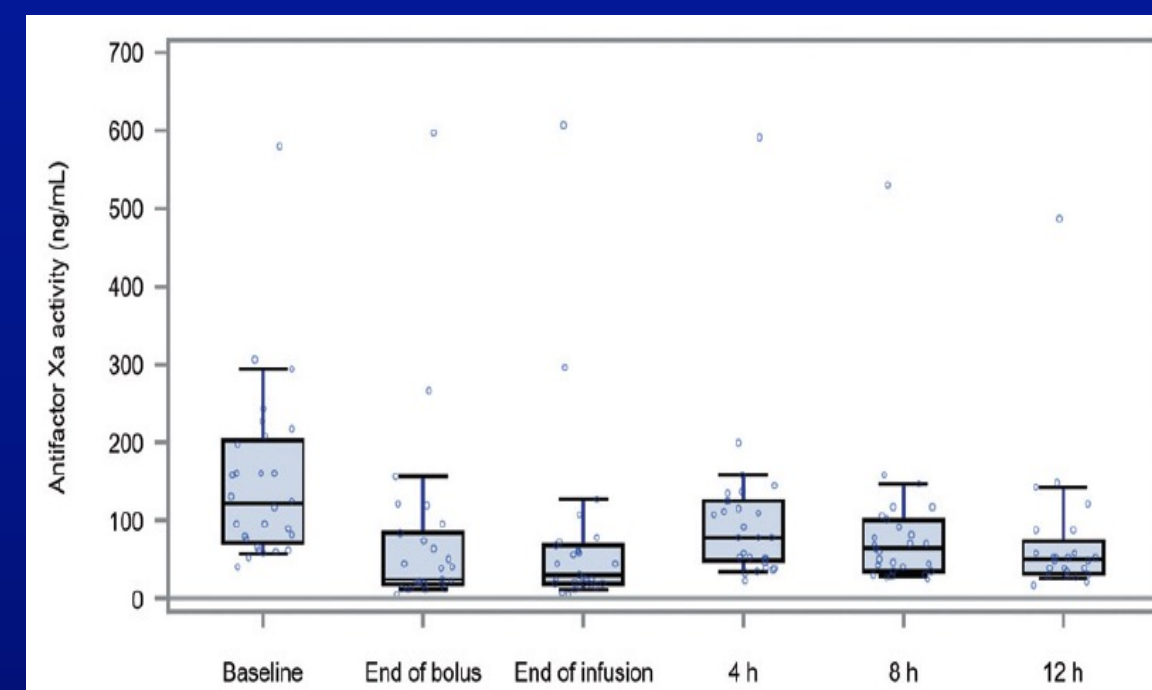
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

### Andexanet Alfa for Specific Anticoagulation Reversal in Patients with Acute Bleeding during Treatment with Edoxaban



**Excellent or good Hemostasis: 78.6%**  
**Thrombotic events 11%**



ISO 9001

*Benz AP et al. Thromb Haemost 2022;122:998–1005*

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

## The current role of andexanet in clinical practice: is it controversial?

- Lack of direct comparison against PCCs. With the approval of andexanet alfa, the manufacturer has agreed to conduct a RCT (ANNEXA-I NCT03661528) assessing the effectiveness vs usual care in reversing FXa inhibitors
- High cost
- Concerns about the risk of thromboembolic events leading to a black box warning by the FDA
- Andexanet is not approved for reversal of anticoagulation for emergent/urgent invasive procedures
- Because andexanet reverses heparin, its use is problematic in pts who require urgent cardiac surgery, procedures where large doses of UFH are routinely used.



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

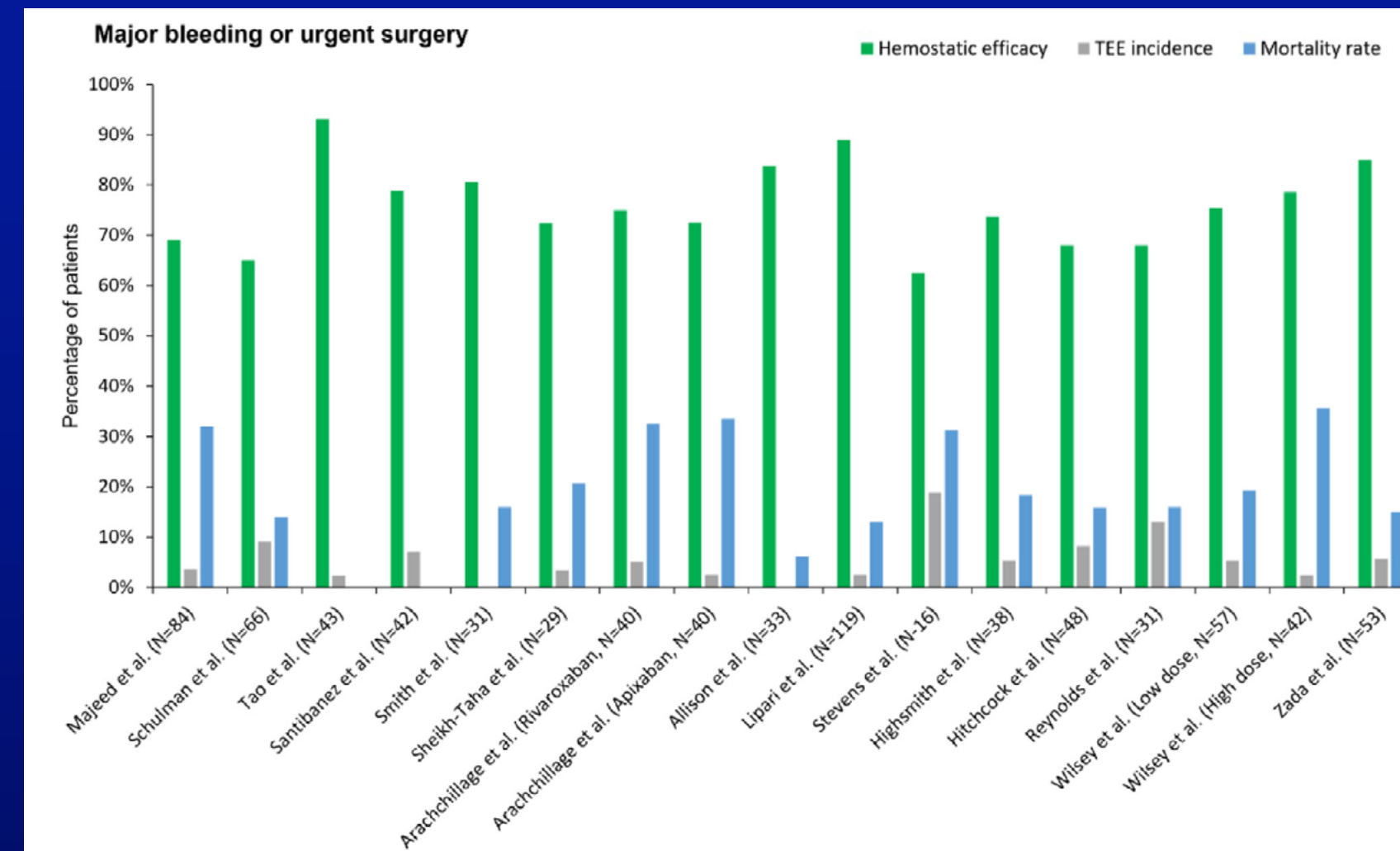
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## Clinical Relevance of Clinical Studies of 4F-PCC for Treatment of Bleeding Related to DOACs



Sarode R et al. Ann Emerg Med. 2023 in press





27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

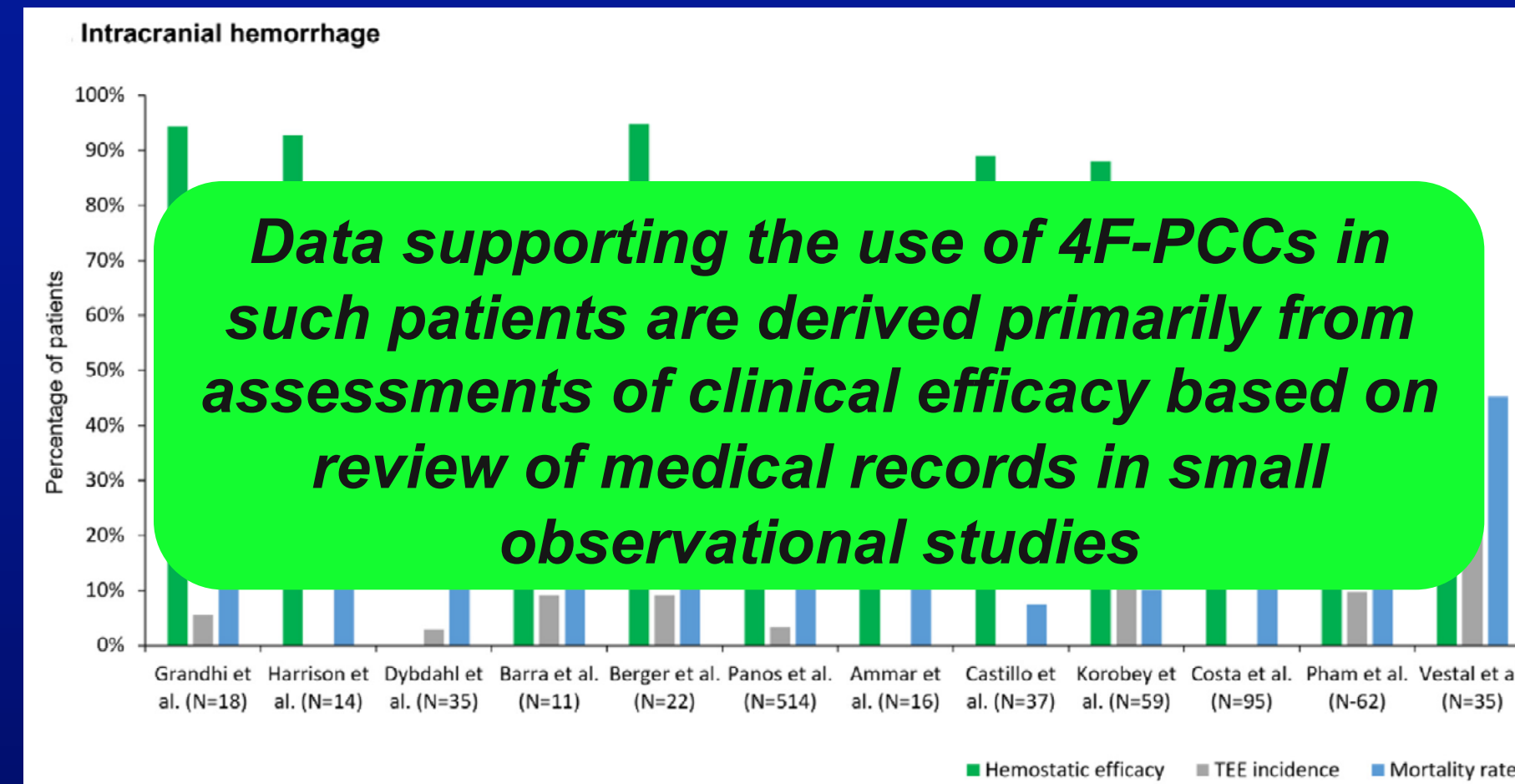
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## Clinical Relevance of Clinical Studies of 4F-PCC for Treatment of Bleeding Related to DOACs



Sarode R et al. Ann Emerg Med. 2023 in press



ISO 9001

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

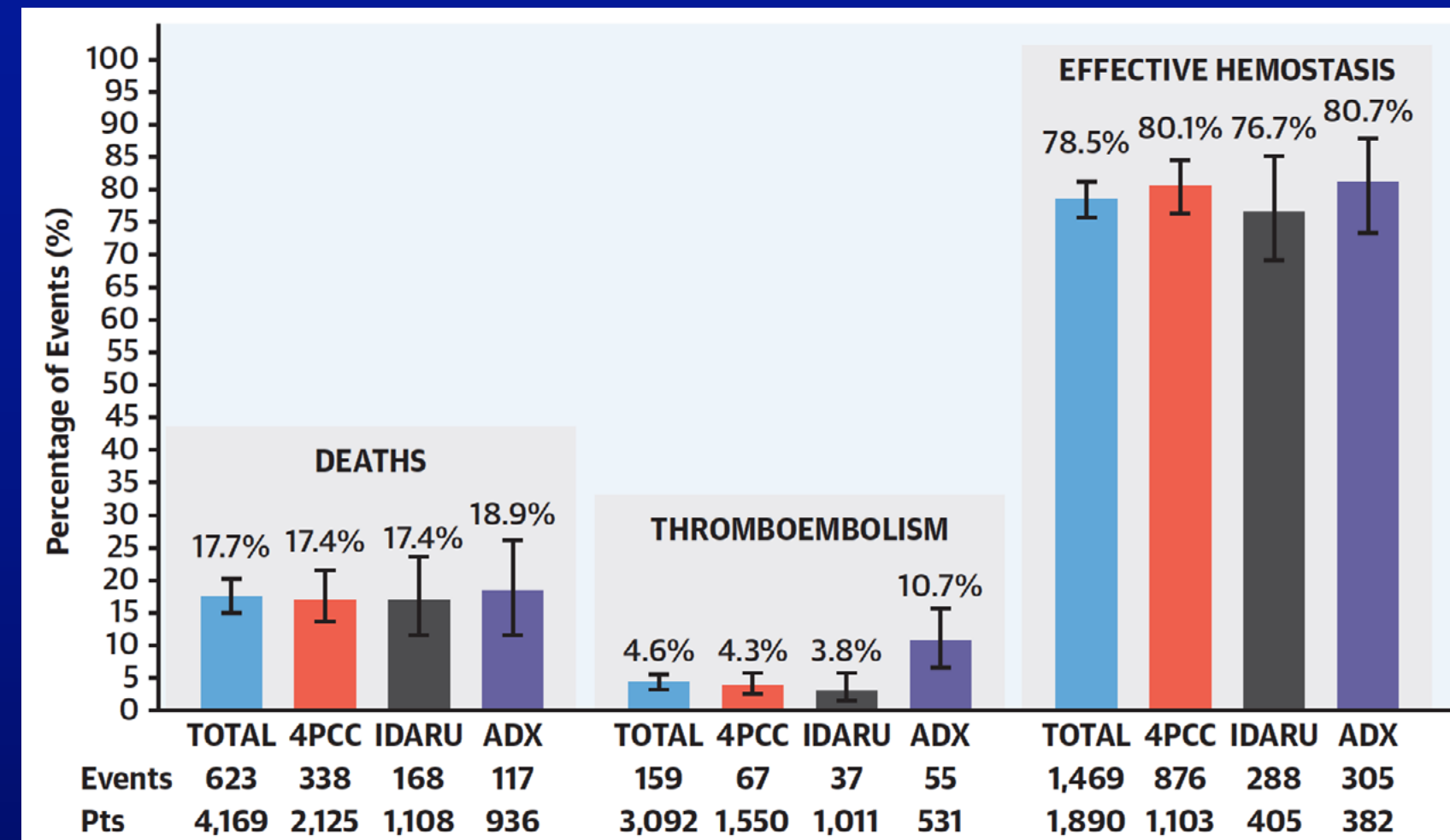
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With DOACs



ISO 9001

Gómez-Outes, A. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:2987–3001

**27 giugno 2023**

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

## **Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With DOACs: *PITFALLS***

- **Fifty-eight of the 60 studies were retrospective cohorts and 45 had a high risk of bias**
- **Poor reporting of some important clinical data in the studies**
- **Tools to assess hemostasis are complex and subjective**



**27 giugno 2023**

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

## **Andexanet alfa versus 4-PCC for the reversal of apixaban or rivaroxaban-associated ICH**

- *Parsels KA et al. Am J Emerg Med. 2022;55:16-19.*
- *Pham H et al. Am J Emerg Med. 2022; 55:38-44.*
- *Costa OS et al. Critical Care 2022; 26:180*
- *Troyer C et al. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2023; 55:149–155*
- *Lipski M et al. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2023; 55:519–526*



ISO 9001

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

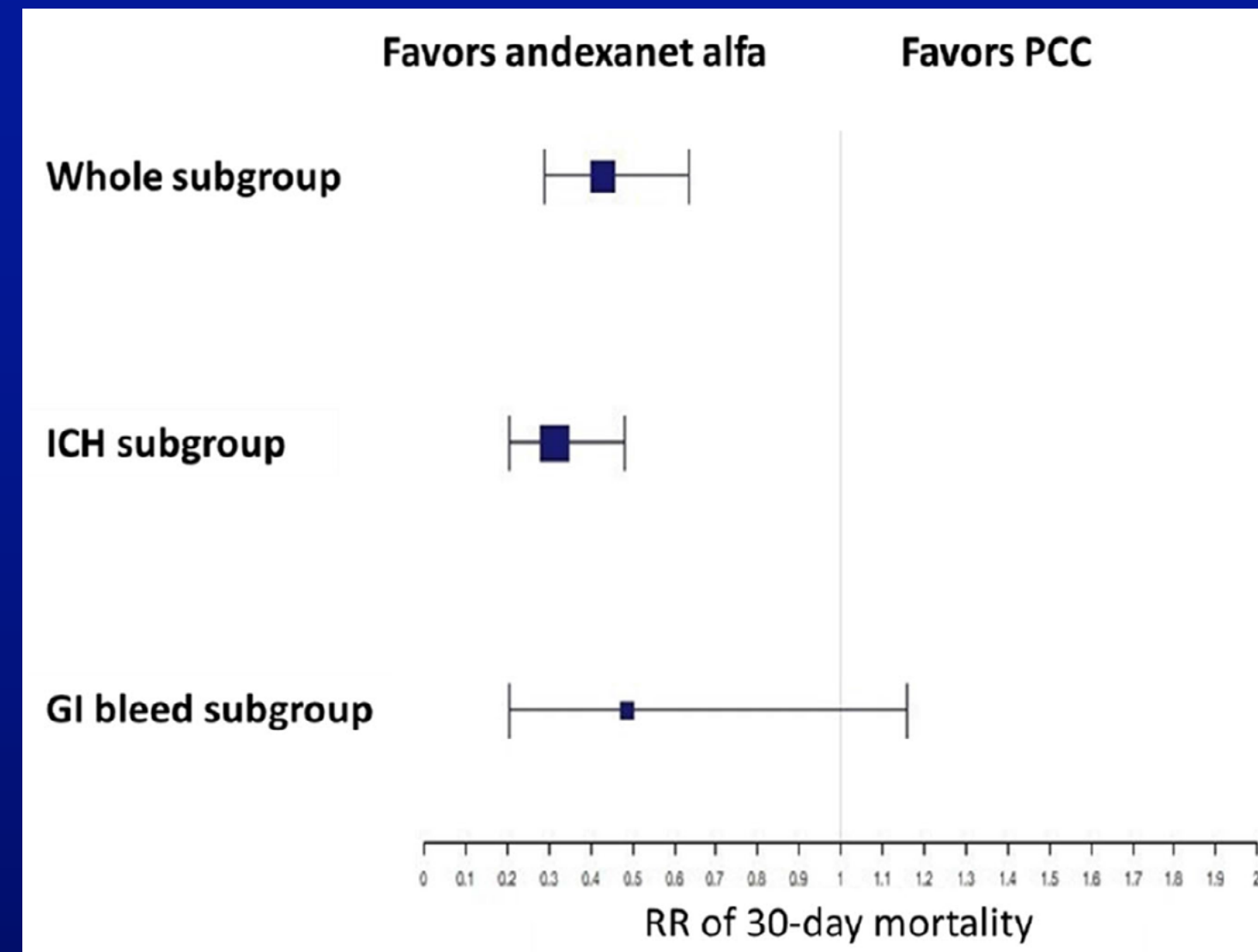
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

Thirty-day mortality with andexanet alfa vs 4-PCC therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding.



Cohen AT, JACEP Open 2022;3:e12655.

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

### Real-world clinical outcomes among US Veterans with oral FXa inhibitor–related major bleeding treated with andexanet alfa or 4-F PCC

Mortality and Discharge	Andexanet alfa N=85	4-F-PCC N=170	p-value	OR (95%CI)
In-hospital mortality, n (%)	9 (10.6%)	43 (25.3%)	0.01	0.35 (0.15–0.73)
30-day mortality, n (%) <sup>a</sup>	17 (20%)	55 (32.4%)	0.039	0.52 (0.28–0.96)

Propensity score–weighted Cox models reveal a 69% lower hazard of in-hospital mortality for those treated with andexanet alfa (HR 0.31, 95% CI 0.14–0.71) compared to those treated with 4-F-PCC



Sutton SS et al. Journal of Thrombosis and Thrombolysis May 2023



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



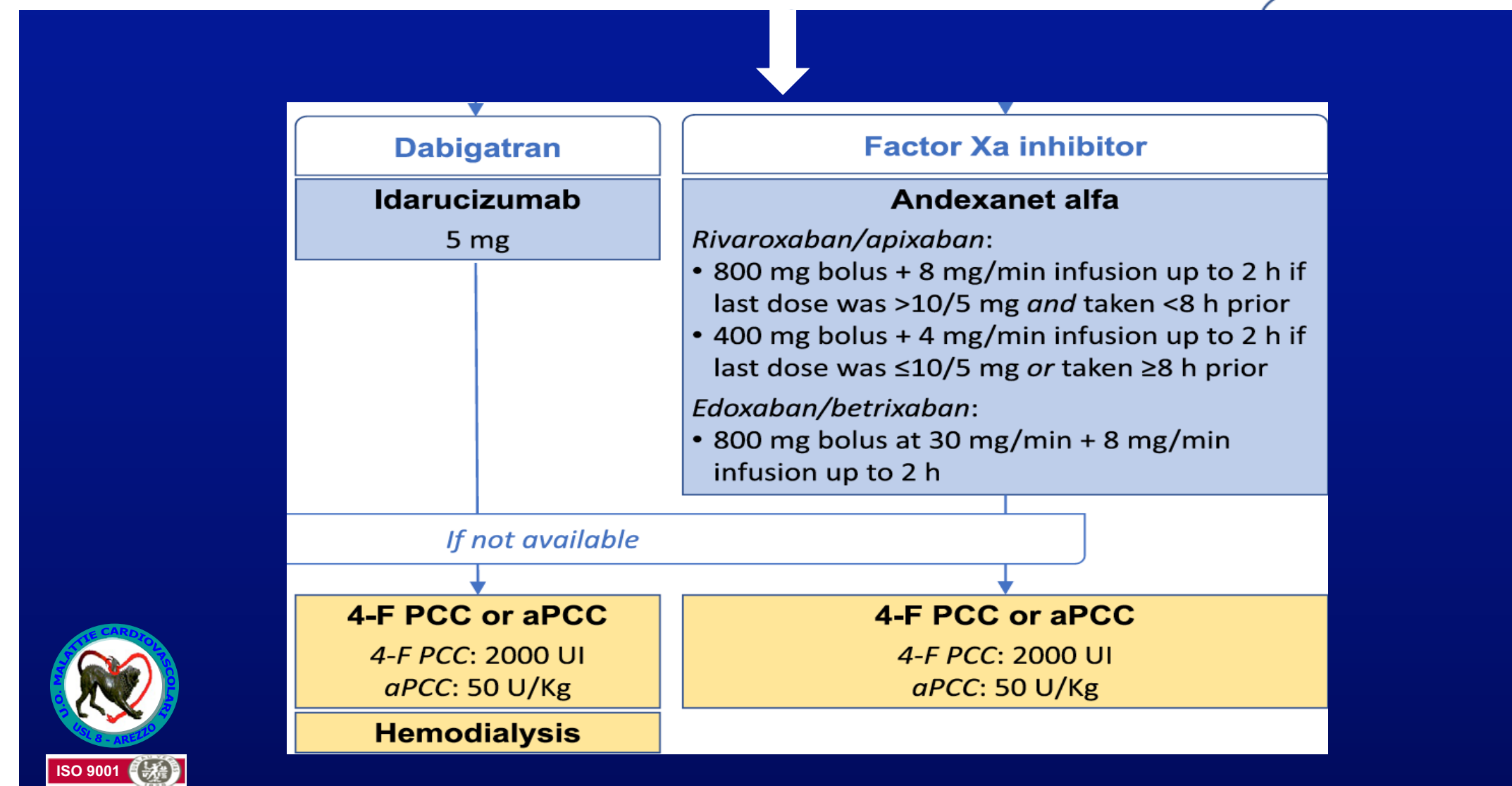
Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti



## ACTIVE BLEEDING

### DOACs REVERSAL: GUIDELINES



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

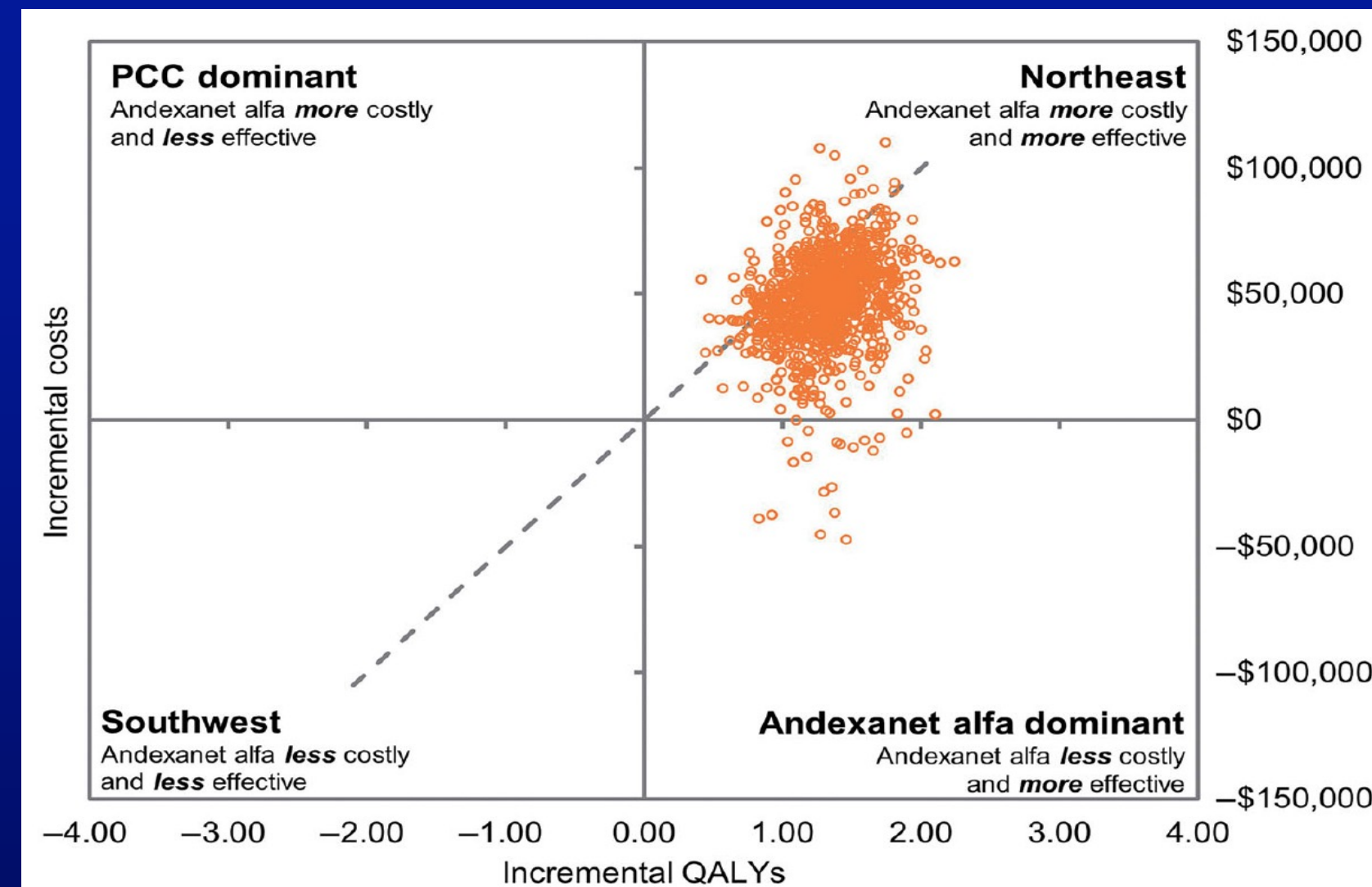
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

### Cost-effectiveness of andexanet vs 4-PCC for the treatment of oral factor Xa inhibitor-related ICH in the US



ISO 9001

Fanikos J et al. Journal of Medical Economics 2022; 25:309–320



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants

*“Andexanet alfa is preferable to 4F-PCC for treatment of patients with major bleeding on oral direct FXa inhibitors”*

- The approval of andexanet alfa was based on the results of the ANNEXA-4 trial that demonstrated both reversal of anticoagulant effect and evidence of clinical hemostasis determined by blind outcome adjudication;
- Data supporting the use of 4F-PCC in such patients are derived primarily from assessments of clinical efficacy based on review of medical records in small observational studies;
- Andexanet alfa is the only treatment approved by the FDA for apixaban- and rivaroxaban-associated major bleeding.



ISO 9001

*Tomaselli et al. JACC 2020; 76:594-622*

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## 2020 ACEP Multidisciplinary Expert Panel Recommendations on Anticoagulant Reversal Strategies in the Emergency Department Setting

*For the patient receiving a DOAC, replacement with PCC is presumed to overwhelm the Xa or direct thrombin inhibitor and restore hemostasis. However, supporting evidence is limited: the studies are small case studies or series, have a convenience population without prespecified inclusion or endpoint criteria, and lack FDA approval. Therefore, we suggest PCC only if first-line reversal agents (eg, idarucizumab, andexanet alfa) are unavailable*

		Is the bleed life threatening or at a critical site? OR Does the non-bleeding patient need emergent surgery/urgent procedure? (see Figure 4)							
		yes							
Class	Direct thrombin inhibitor	Direct Xa inhibitor			AT-mediated inhibition of Xa	Inhibition of thrombin; indirectly inactivates Xa		Vitamin K antagonist	
Agent	Dabigatran	Rivaroxaban / Apixaban	Edoxaban	Betrixaban	Fondaparinux	Unfractionated Heparin	Enoxaparin/ Daltaparin	Warfarin	
Last Dose <sup>1</sup>	(<8-12 hrs)	(<18 hrs)	(10-14 hrs)	(19-24 hrs)	(17-21 hrs)	(PTT Based) (1-2 hrs)	(3-5 hrs)	(INR Based) (20-60 hrs)	
Tier 1	Idarucizumab	Andexanet alfa <sup>2</sup>	Andexanet alfa <sup>3</sup>		4 factor PCC <sup>3</sup>	Protamine		Vit K & 4 factor PCC	
Tier 2 <sup>11</sup>	PCC <sup>3*</sup>   Dialysis	PCC <sup>3*</sup>	PCC <sup>3*</sup>		PCC <sup>3*</sup>			PCC <sup>3*</sup>   FFP	



Baugh CW et al. Ann Emerg Med. 2020;76: 470-485



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

### AHA/ASA GUIDELINE

## 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association

Recommendations for Anticoagulant-Related Hemorrhage		
DOACs		
2a	B-NR	5. In patients with direct factor Xa inhibitor-associated spontaneous ICH, andexanet alfa is reasonable to reverse the anticoagulant effect of factor Xa inhibitors. <sup>166,167</sup>
2a	B-NR	6. In patients with dabigatran-associated spontaneous ICH, idarucizumab is reasonable to reverse the anticoagulant effect of dabigatran. <sup>168</sup>
2b	B-NR	7. In patients with direct factor Xa inhibitor-associated spontaneous ICH, a 4-F PCC or activated PCC (aPCC) may be considered to improve hemostasis. <sup>169-171</sup>

**Greenberg S et al. Stroke. 2022; 53:e282-e361.**

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

## The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: 6th edition

6 European professional societies: ESAIC, ESICM, ESS, ESTES, EuSEM and NATA

R34

### Management of direct oral anticoagulants – factor Xa inhibitors

(Grade 2C)

\*\*\*

Plasma levels of oral direct anti-factor Xa agents such as apixaban, edoxaban or rivaroxaban may be measured in patients treated or suspected of being treated with one of these agents. Measurement of anti-Xa activity may be calibrated for the specific agent. If not possible or available, LMWH-calibrated anti-Xa assays may be used. If life-threatening bleeding occurs in the presence of an apixaban or rivaroxaban effect, especially in patients with TBI, a reversal may be achieved with andexanet alfa. If andexanet alfa is not available, or in patients receiving edoxaban, PCC (25–50 U/kg) may be administered.



ISO 9001

Rossaint et al. *Critical Care* 2023; 27:80

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*



## ACTIVE BLEEDING

- When to reverse?
- How to reverse?
- **Monitoring of reversal**
- When to restart?
- Hospital-wide interdisciplinary policy



ISO 9001

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

## Monitoring of reversal

**Idarucizumab:** continued clinical and laboratory monitoring is strongly advised, since a 5 g dose may not completely neutralize an exceptionally high level of dabigatran (e.g. in case of overdose or CKD). Also, low levels of dabigatran may reappear after 12–24 h

**Andexanet:** anticoagulant activity may re-appear after cessation of the infusion



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

## Monitoring of reversal

- Drug monitoring in DOAC-treated patients is not readily available. Non-specific coagulation tests that are widely available may serve as a screening test for dabigatran (aPTT), and for rivaroxaban and edoxaban (PT), while they are less sensitive for apixaban.
- Prolonged aPTT and PT suggest on-therapy or above on-therapy DOAC levels, but normal aPTT and PT may not exclude on-therapy levels
- DOACs levels <30 ng/mL (the lower limit of detection for some assays) or <50 ng/mL have been suggested as thresholds to evaluate efficacy of reversal



27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*



## ACTIVE BLEEDING

- When to reverse?
- How to reverse?
- Monitoring of reversal
- **When to restart?**
- Hospital-wide interdisciplinary policy





27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

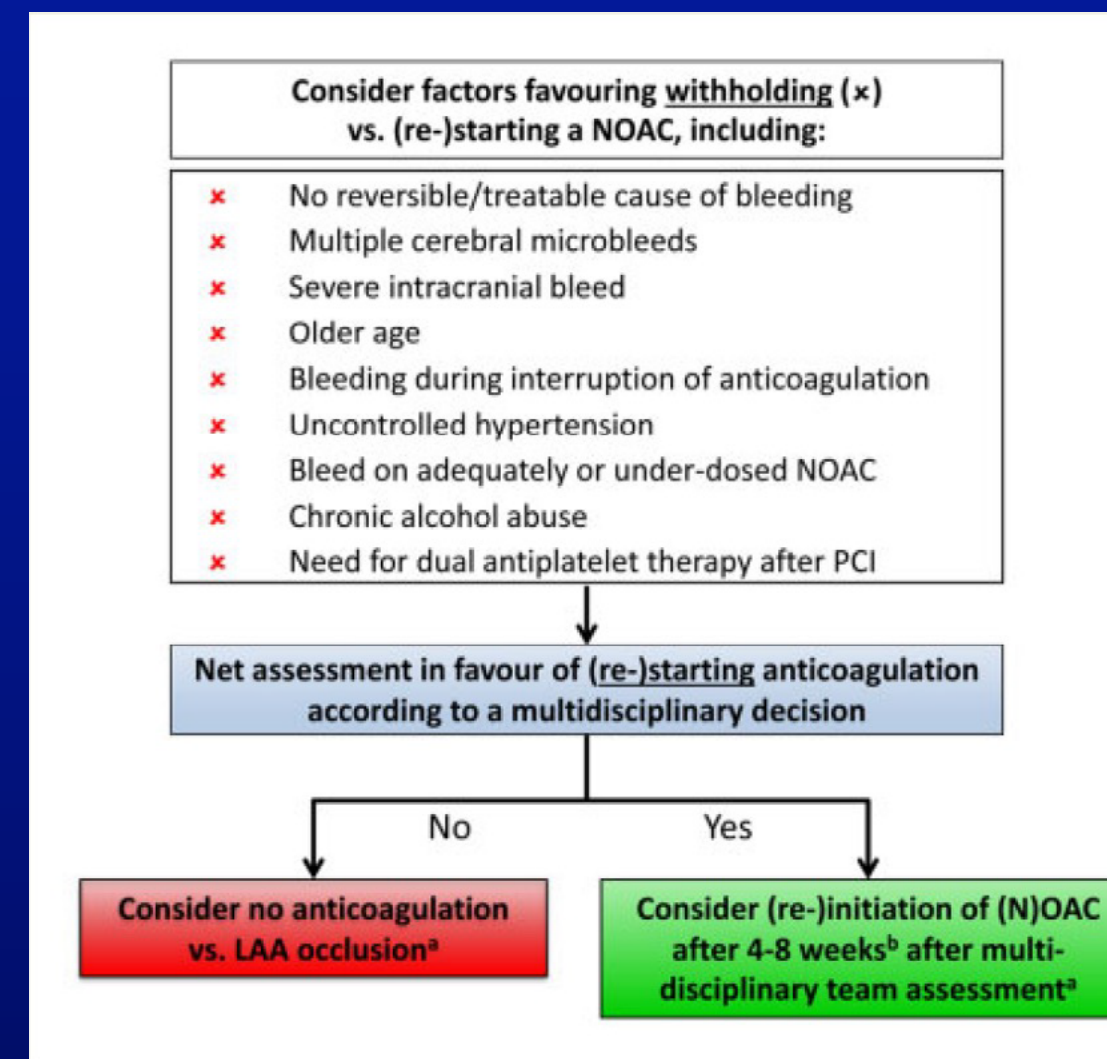
SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti



Restarting of  
anticoagulation  
post ICH



### 2021 EHRA Practical Guide on the Use of DOACs in Patients with AF



Steffel J et al. *Europace* 2021; 23: 1612–1676

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*



## ACTIVE BLEEDING

- When to reverse?
- How to reverse?
- Monitoring of reversal
- When to restart?
- Hospital-wide interdisciplinary policy



ISO 9001

27 giugno 2023

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:  
appropriatezza nell'uso degli antidoti

DOI: 10.1002/jha2.648

CORRESPONDENCE

eJHaem



## How will UK hospitals use andexanet alfa? A review of local protocols

Protocol in place	58%
Protocol in development	11%
No protocol	11%

*Given that this is a novel agent with an uncertain risk-benefit trade-off and significant cost, robust protocols with appropriate gatekeeping are important to ensure consistent use that is appropriately restricted whilst avoiding delay.*



ISO 9001

Glancy P et al. eJHaem. 2023;4:298–300

**27 giugno 2023**

Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

**SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:**  
*appropriatezza nell'uso degli antidoti*

## CONCLUSIONS

- The benefit of reversing DOAC effects should always be weighed against the potential harm related to prothrombotic effects.
- The use of reversal agents should only be considered in case of major, life-threatening bleeding not responsive to maximal supportive measures where there is concomitant evidence or reasonable suspicion of clinically relevant drug levels
- Although a direct comparison against PCCs is lacking (a specific RCT is ongoing) andexanet alfa has improved efficacy compared with 4F-PCCs in propensity-matched studies
- Guidelines recommend first-line use of andexanet alfa or idarucizumab when emergency DOAC reversal is required to manage ongoing major bleeding



### **Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]**

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

**[Torna all'inizio](#)**