

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



Tavola rotonda

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

**Epidemiologia delle emorragie da DOACs in Regione
Toscana e strategie terapeutiche:
Reversal vs Replacement therapy**



Rossella Marcucci
Full Professor
Internal Medicine
Head, Atherothrombotic Center



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



Regione Toscana



**Linee di indirizzo regionali per le
Reti Cliniche**

**RETE TOSCANA DELLE MALATTIE TROMBOEMBOLICHE E PER IL
MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' E SICUREZZA DEL
PERCORSO DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE**

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

RETE TOSCANA DELLE MALATTIE TROMBOEMBOLICHE E PER IL
MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' E SICUREZZA DEL
PERCORSO DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Almeno 1 prescrizione di anticoagulanti orali: **116.103 pazienti**

di cui 94.287 (pari all'81.2%) terapia a LUNGO termine al 01/01/2023



14.923 (15.8%) in AVK
79.364 (84,2%) in NAO



DATI ARS TOSCANA

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

RETE TOSCANA DELLE MALATTIE TROMBOEMBOLICHE E PER IL
MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' E SICUREZZA DEL
PERCORSO DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Dal 2017 al 2022 + 42% pazienti in TAO
Dal 51% all'84% pazienti in NAO
circa 5600 casi in più all'anno



90% dei pazienti in trattamento: > 65 aa

Fascia di età più esposta ad un accesso EVITABILE al pronto soccorso (nel 15% dei casi).
Rischio correlato alla POLIterapia, alle condizioni sociale ed al coordinamento dei servizi di cura
nella continuità ospedale-territorio.



DATI ARS TOSCANA

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

**RETE TOSCANA DELLE MALATTIE TROMBOEMBOLICHE E PER IL
MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' E SICUREZZA DEL
PERCORSO DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE**

Nel 2022, il 35% dei pazienti in TAO ha fatto accesso in DEA



**Età mediana: 82 aa
40% entro i primi 3 mesi di terapia**



DATI ARS TOSCANA

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

GESTIONE COMPLICANZE EMORRAGICHE

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

ANTIDOTI : QUANDO ?

Necessita' di normalizzare rapidamente l'assetto emostatico in caso di:

1) emorragia maggiore

2) intervento chirurgico in urgenza/emergenza

- A. Definire Emorragia Maggiore (ISTH)
- B. Intervento chirurgico emergenza non procrastinabile
- C. Misurare il livello di anticoagulazione
- D. Definire l'efficacia emostatica dell'intervento terapeutico

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

ANTIDOTI e AGENTI ANTI-EMORRAGICI

i.e.,

REVERSAL vs REPLACEMENT

1. **Antidoto:** agente in grado di neutralizzare in modo specifico l'azione del farmaco anticoagulante (es. vitamina K, solfato di protamina, idarucizumab, andexanet...)
2. **Agenti anti-emorragici o pro-emostatici (non specifici):** agenti che favoriscono l'emostasi con meccanismi pro-emostatici non selettivi rispetto all'azione anticoagulante specifica del farmaco in circolo (es. PCC, aPCC, FVIIa...)

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

Pharmacokinetic properties of different anticoagulant reversal agents

(PAST, PRESENT, NEXT FUTURE?)

	Target	Onset action	Maximum effect	Half life	Assay to measure clinical effect
Protamine sulphate ¹⁴	UFH/LMWH	minutes	5 min	10 min	aPTT, anti-Xa activity levels
Vitamin K ⁴⁵	VKA	1-2 hours	4-6 hours	10 h	INR
PCC ⁴⁶	All anti-coagulants	minutes	minutes		INR for VKA reversal, effect of
Factor II				59.7 h	DOAC reversal cannot be measured
Factor VII				4.2 h	
Factor IX				16.7 h	
Factor X				30.9 h	
Idarucizumab ⁴⁷	Dabigatran	minutes		45 min	dTT, anti-IIa activity
Andexanet alpha ⁴⁸	FXa-inhibitors	minutes	2-5 min	1 h*	- Mod. aXa
Ciraparantag ³⁹	UFH, LMWH, DOAC	minutes	5-9 min	12-19 min	-

J. Leentjens, S. Middeldorp, C. Jung. Drug discovery Today 2022 (mod)

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

PROTAMINE SULPHATE: HEPARIN

- Protamine sulphate is a small, basic, arginine-rich protein derived from salmon sperm nuclei
- it was demonstrated that protamine sulphate interacts with **UH** via electrostatic binding between the cationic arginine groups of protamine and the anionic heparin in a 1:1 ratio
- As its binding depends on molecular weight and anionic charge, protamine sulphate does only **partially reverse LMWH anti-Xa effects**, and **does not affect fondaparinux**
- The hemostatic effects of protamine sulphate have been investigated in multiple protamine titration studies, but the quality of studies is limited and clinical outcomes rarely used as primary study endpoint.

Garcia DA et al, Chest 2012

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

SOLFATO DI PROTAMINA: POSOLOGIA

EPARINA NON FRAZIONATA

- 1 ml di protamina 1000 UI / ml (pari a 10 mg / ml) neutralizza circa 1000 UI di eparina.
- **La dose di protamina da somministrare dipende dal tipo e la quantità di eparina in circolo**
- Per la breve emivita dell'eparina, la quantità di protamina necessaria per la sua neutralizzazione si riduce man mano che aumenta il tempo trascorso dall'iniezione.

EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE

- 1mg o 100 unità anti-eparina di protamina cloridrato neutralizzano circa 160 UI anti-Xa nadroparina

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

**AVK: REVERSIBILITA' DELL'EFFETTO ANTICOAGULANTE
(ANTIDOTI /ANTIEMORRAGICI)**

AZIONE	EFFETTO
Sospensione AVK	3-7 gg
Vit.K x os	24 ore
Vit.K ev	10-12 ore
Plasma Fresco congelato	3-6 ore
CCP	5 minuti

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

PLASMA FRESCO CONGELATO (FFP)

- Contiene tutti i fattori K dipendenti
- Presenta molti limiti:
 - ✓ Ritardo per test di compatibilità ABO, riscaldamento, tempo di infusione.
 - ✓ Richiede volumi notevoli con rischio di sovraccarico
 - ✓ Pericolo di reazioni allergiche
 - ✓ Rischio di Transfusion-Related Acute Lung Injury
 - ✓ Emodiluzione con aggravamento del sanguinamento

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

CONCENTRATI DEL COMPLESSO PROTROMBINICO

Emoderivati ottenuti da un pool di plasma di donatori, in cui sono concentrati in piccoli volumi FII, FIX, FX, \pm FVII (3-4F)

Caratteristiche principali:

- Effetto è immediato.
- Infusione rapida (8 ml/ min)
- Effetti avversi rari

CCP SONO ANCORA SCARSAMENTE USATI :

Timori di complicanze trombotiche, mancanza di disponibilità immediata, non conoscenza

Dentali F . et al, JTH 2006

27 giugno 2023

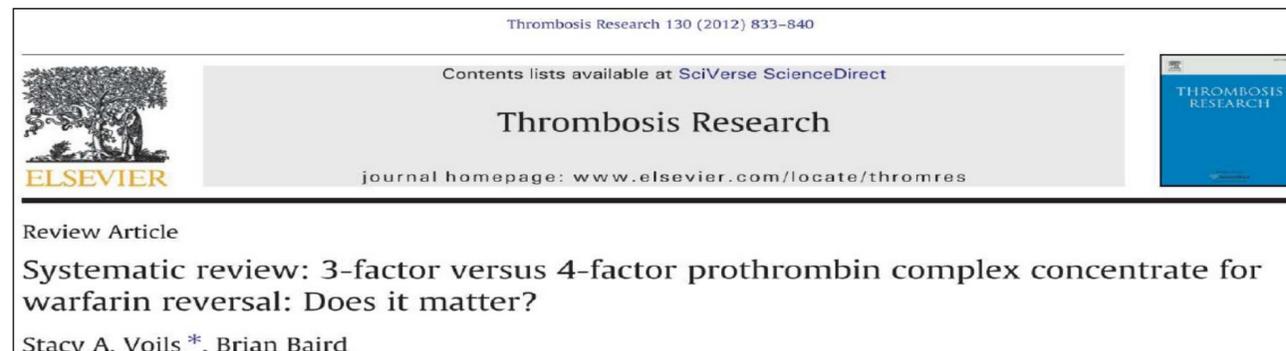
Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

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 18 studies representing 654 patients
- INR \leq 1.5 within 1 hour in 6/9 (66%) studies in the 3-factor group and in 12/13 (92%) studies in the 4-factor group
- No direct comparison
- Differences in clinical outcome not evaluable

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 OF PCC IN EMERGENCY REVERSAL

	Rate (95% CI)
TE events	1.4% (0.8–2.1)
Death for all causes	10.6% (5.9–16.6)
TE events in pts treated for bleeding	1.9% (1.0–3.1)
TE events in pts treated before urgent surgery or invasive procedures	0.8% (0.1–2.0)
TE events in pts treated with 4-factor PCCs	1.8% (1.0–3.0)
TE events in pts treated with 3-factor PCCs	0.7% (0.0–2.4)
TE events in high quality studies	2.3% (0.5–5.4)
Viral transmission after PCC administration	1.9% (0.3–4.9)

TE, thromboembolic, pts: patients, PCCs: prothrombin concentrates.

Dentali et al, Thromb Haemostas 2011

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



FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (FCSA)

NEUTRALIZZAZIONE DELLA TAO CON AVK (LG 2021)

- Vitamina K1 ev: 10 mg in 100 mL fisiologica in 30 min
- Complesso protrombinico:
 - INR <2.0 → 20 U/kg
 - INR 2.1-3.9 → 30 U/kg
 - INR 4.0-5.9 → 40 U/kg
 - INR > 6 → 50 U/kg
- Verificare l'avvenuta correzione (ripetere PT-INR dopo 5 min dopo l'infusione e a distanza di 12 ore)
- **Se INR < 1.5 il reverse e' giudicato concluso**
- **Se INR > 1.5 infondere CCP al dosaggio corrispondente INR residuo**

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

DOAC

Studi di fase II avevano mostrato una risposta anticoagulante *prevedibile* in condizioni cliniche *“standard”*

Da ciò era derivato:

- 1) *Somministrazione a dosaggio fisso giornaliero*
- 2) *La non indicazione al monitoraggio di laboratorio*
- 3) *Non “necessita” di antidoti per la breve emivita dei DOAC e l’indicazione all’osservazione clinica in caso di sanguinamento*

Chest 2012

27 giugno 2023

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

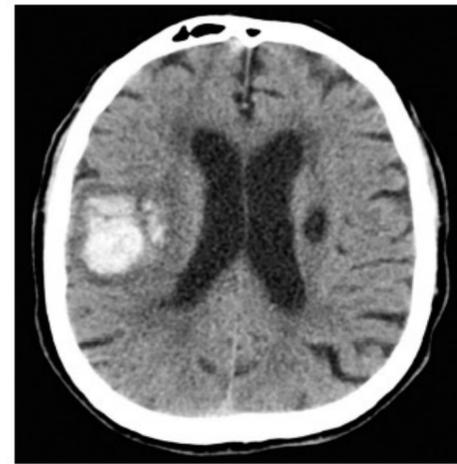
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

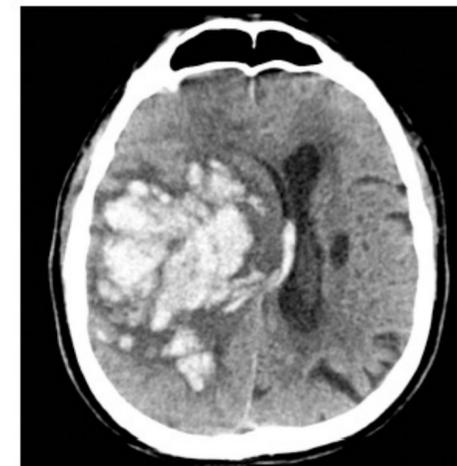
SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:
appropriatezza nell'uso degli antidoti

**Dabigatran-Related Intracerebral Hemorrhage Resulting
in Hematoma Expansion**



Ore 16.30: PTT = 59 sec, PT = 1.3

Ore 22.00 :Volume 15ml



dopo 6 ore

ore 4.00: volume 185 mL

Simonsen CZ, 2013

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

THERAPEUTIC OPTIONS FOR DOACs: Haemostatic Agents (REPLACEMENT) and Antidotes (REVERSAL)

	dabigatran	aXa	Comments
Activated Charcoal	Yes	Yes	25-100gr orally, if ingestion <2hr
Tranexamic Acid	Unclear	Unclear	1gr, No studies on DOAC, but good safety profile
Haemodialysis	Yes	No	-
aPCC	Unclear	Unclear	Case reports, evaluate risk of thrombosis complications
4F-PCC	-	Yes	50UI/kg Beneficial for Factor Xa inhibitors
rFVIIa	Unclear	Unclear	Case reports, evaluate risk of thrombosis complications
Idarucizumab	Yes	No	Specific antidote for reversal of dabigatran
Andexanet alfa	No	Yes	Specific antidote for aFXa
PER977	Yes	Yes	Specific antidote for all DOAC and heparin, not yet available

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

ANTIDOTI

Characteristic	Idarucizumab	Andexanet alfa	Aripazine
Investigational name (s)	BI655075; A-Dabi-Fab; UNII-97RWB5S1U6	PRT064445 R-Antidote	PER 977 Cirapantag
Company	Boehringer Ingelheim	Alexion Pharmaceuticals	Perosphere inc
Chemical structure	Humanized monoclonal antibody fragment	Recombinant truncated factor Xa	Sunthetic, warter soluble, cationic molecule
Target	Dabigatran	Apixaban, Rivaroxaban*	Rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran, UFH, LMWH, fondaparinux
Molecular weight	47,800 Da	39,000 Da	512 da
Tmax	5 min	2 min	<30 min
Half-life	Biphasic; Initial 45 min; terminal 4-8.1hrs	Around 4 hrs	≈ 1.5 hrs
Dosing investigated in clinical studies	5g IV (2.5g x2)	400mg or 800 mg IV bolus, followed by 480 mg or 960 mg	100-400mg IV
Clinical indications (approved in Italy)	Major Bleeding Emergency surgery	Major Bleeding	

* edoxaban, heparin under investigation

27 giugno 2023

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

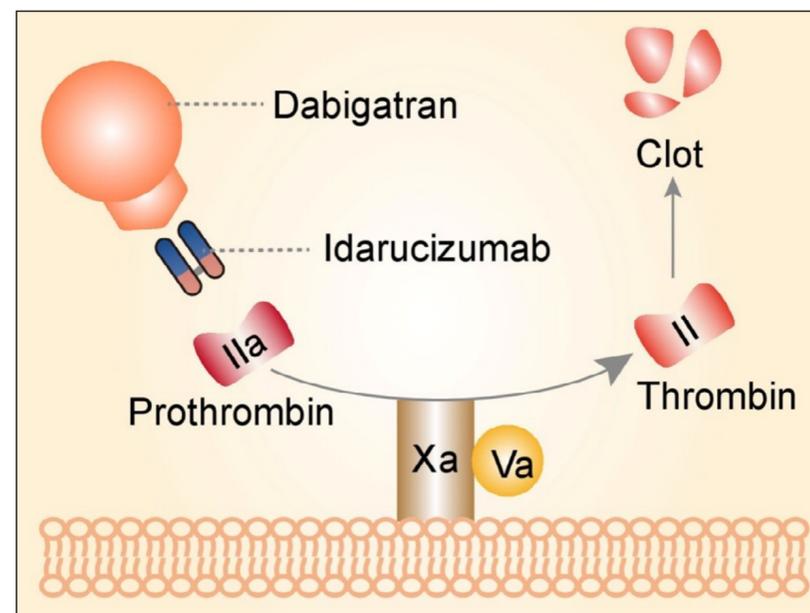
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

IDARUCIZUMAB



- Monoclonal antibody to dabigatran
- $K_m \sim 350x$ thrombin
- Filtered by normal kidney

Lu et al Nat Med 2013; Yeh CH et al Circ Res 2013

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 NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

- **POPOLAZIONE:** 51 pazienti con emorragia maggiore (Group A) e 39 pazienti che richiedevano chirurgia in emergenza (Group B)
- **SCOPO:** 1. valutare la sicurezza di idarucizumab 5g ev (2 boli da 50 ml contenenti idarucizumab 2.5gr) 2. valutare la capacità di normalizzare gli effetti di dabigatran
- **CRITERI DI INCLUSIONE:** age >18y, no specific test required

Pollack et al, N Engl J Med 2015

27 giugno 2023

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

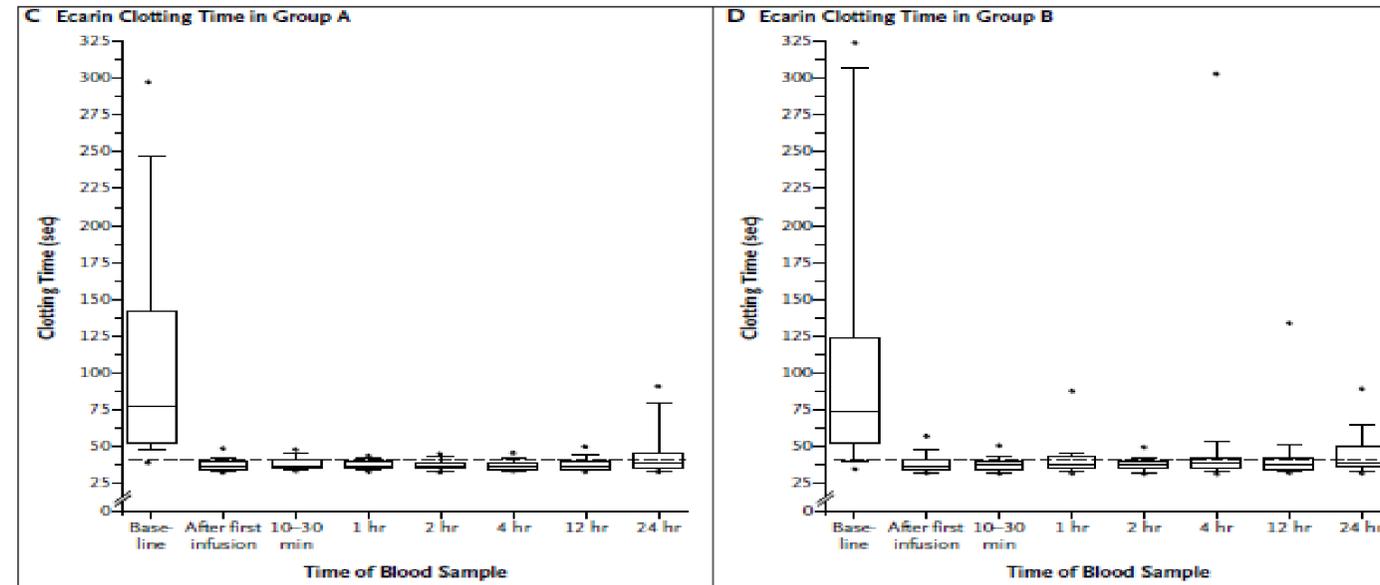
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

IDARUCIZUMAB: RESULTS



- Idarucizumab rapidly reversed the anticoagulant effect of dabigatran in 88 to 98% of the patients who had had elevated clotting times at baseline.
- One thrombotic event (1%) occurred within 72 hours after idarucizumab administration in a patient in whom anticoagulation had not been reinitiated

Pollack et al. N Engl J Med, 2015.

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

Targeted Anti-Anticoagulants

Kenneth A. Bauer, M.D.

- Dati convincenti rispetto alla normalizzazione dell'effetto anticoagulante
- Non possibili conclusioni rispetto ai benefici clinici per mancanza di un gruppo di controllo
- La misura dell'attività di dabigatran è stata centralizzata e non utilizzata per gestire il reverse
- In circa ¼ dei pazienti trattati con antidoto il dTT era normale (assenza di farmaco)
- **Pertanto è utile avere la disponibilità IN TEMPO REALE di test specifici per la misura dell'effetto anticoagulante che possa guidare l'utilizzo degli antidoti per evitare un loro sovrautilizzo e consumo inutile di risorse**

Bauer N , N Engl J Med 2015

27 giugno 2023

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

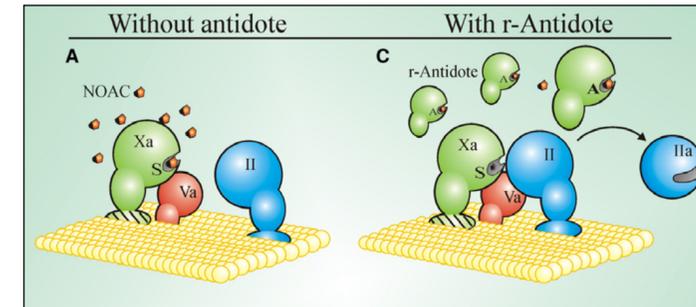
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI

AstraZeneca

Tavola rotonda

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

ANDEXANET- α



- E' un FXa ricombinante, privato di attività enzimatica (Ser419→Ala)
- Principale meccanismo d'azione è il legame e il sequestro dell'inibitore del FXa
- Il legame Andexanet-FXa è dose dipendente
- Andexanet si lega anche all'inibitore del TFPI inibendolo. L'inibizione dell'attività del TFPI può aumentare la generazione di trombina avviata dal fattore tissutale, inducendo un effetto procoagulante
- Il volume di distribuzione è pari al volume di sangue, clearance 4.3 litri/min
- Emivita circa 4 ore

Lu et al Nat Med 2013; Yeh CH et al Circ Res 2013

27 giugno 2023

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

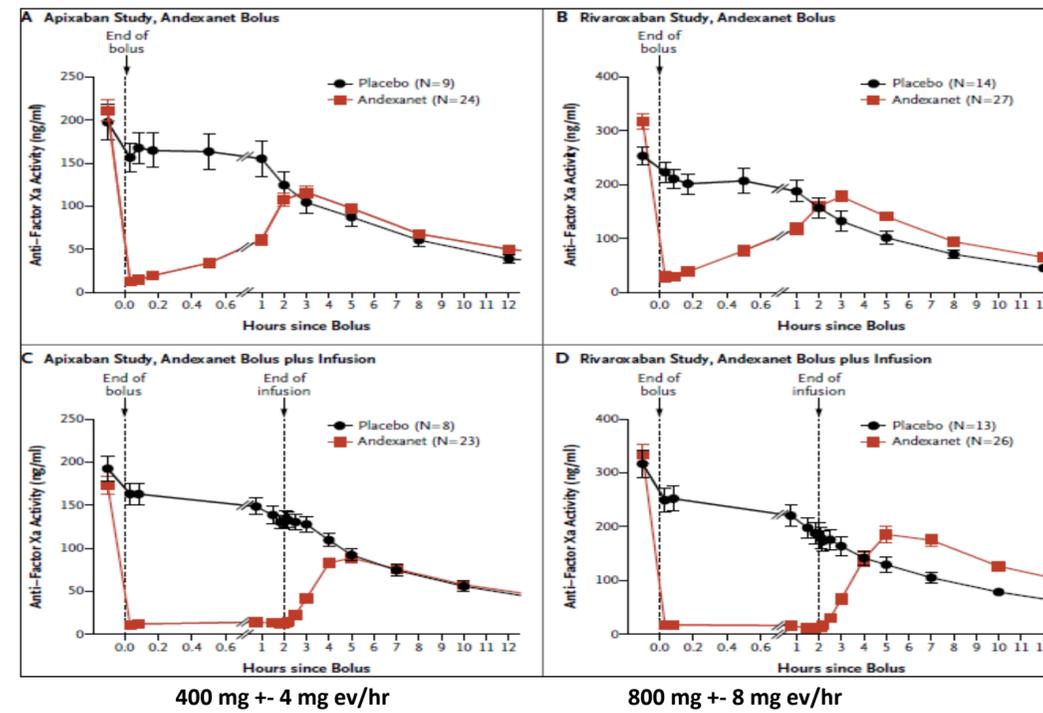
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity



Siegel DM et al. N Engl J Med, 2015.

27 giugno 2023

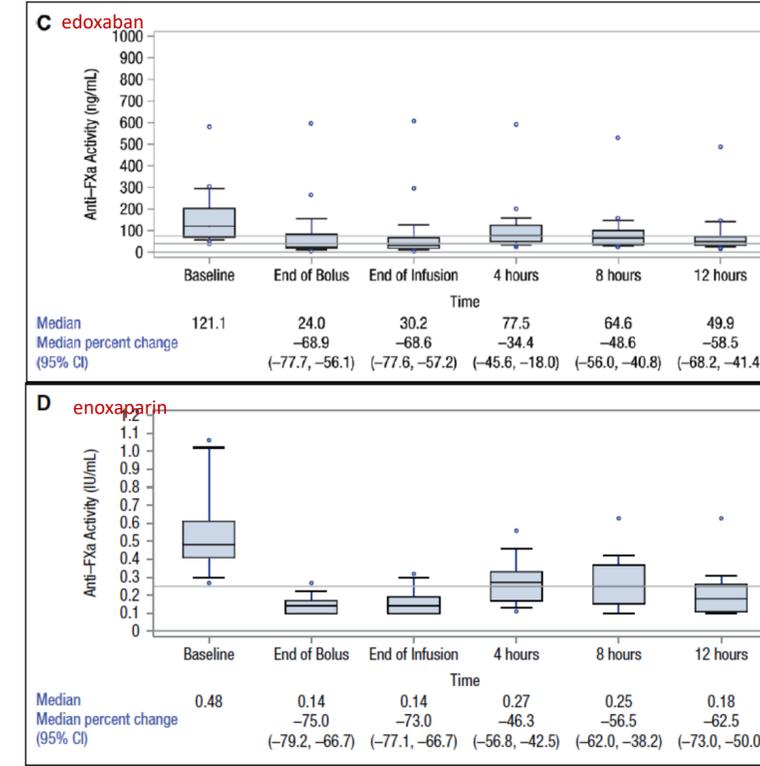
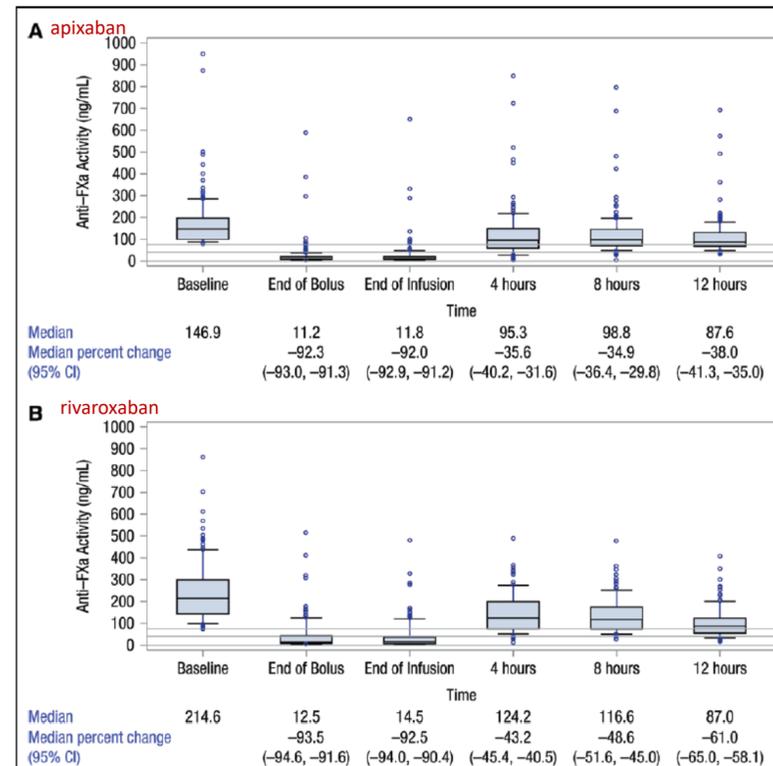
Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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



Results: Treatment with andexanet alfa reduced anti-FXa activity and was associated with good or excellent hemostatic efficacy in 80% of patients.

Milling TJ et al, Circulation 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

THROMBOTIC EVENTS AND DEATHS

	Safety population (N=479)			
	Total	<6 days after bolus	6-14 days after bolus	15-30 days after bolus
Thrombotic event† within 30 days	50 (10.4)	19 (4.0)	15 (3.1)	16 (3.3)
Myocardial infarction	10 (2.1)	8 (1.7)	2 (0.4)	0
Ischemic stroke	22 (4.6)	10 (2.1)	6 (1.3)	6 (1.3)
Stroke of uncertain classification	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Transient ischemic attack	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Deep vein thrombosis	15 (3.1)	1 (0.2)	6 (1.3)	8 (1.7)
Pulmonary embolism	7 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.0)
Arterial systemic embolism	0	0	0	0
Death within 30 days	75 (15.7)	16 (3.3)	28 (5.8)	31 (6.5)
Death, cardiovascular	58 (12.1)	14 (2.9)	21 (4.4)	23 (4.8)
Death, noncardiovascular	15 (3.1)	2 (0.4)	6 (1.3)	7 (1.5)
Death, uncertain cause	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Milling TJ et al, Circulation 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

ANDEXANET ALFA: INDICAZIONI CLINICHE e ATTUALI LIMITAZIONI

INDICAZIONI

Trattamento dell'**emorragie potenzialmente fatali o incontrollate** in pazienti in terapia con **apixaban o rivaroxaban**

LIMITAZIONI

- Emorragia critica in pazienti in terapia con edoxaban, eparine (mancanza di dati)
- Non indicato per il pre-trattamento in chirurgia d'urgenza

27 giugno 2023

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

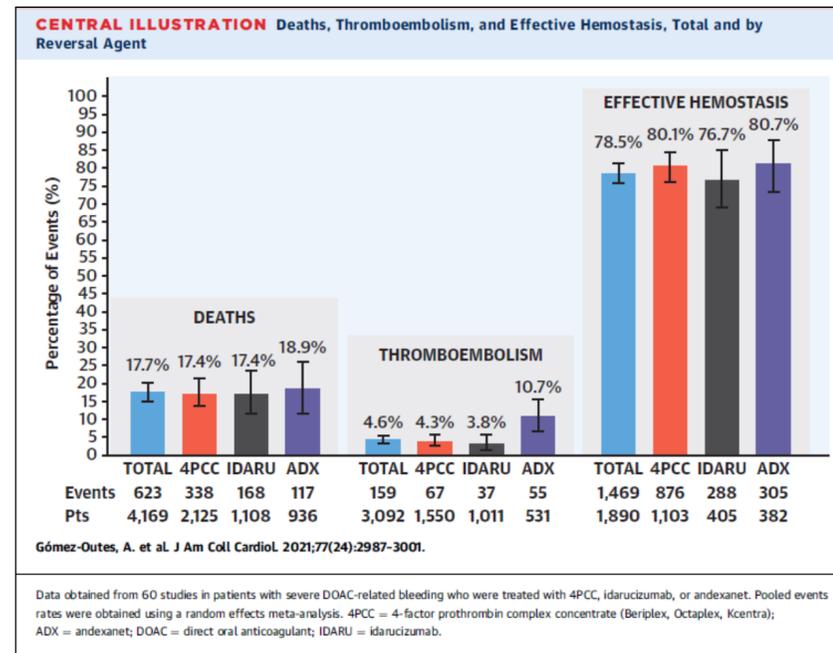
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



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 Direct Oral Anticoagulants



- A high rate of effective hemostasis, around 80%, with 4PCC or specific reversal agents and a relatively high rate of deaths (17.7% in average) has been showed
- Failure to achieve hemostatic efficacy was correlated with a more than 3-fold increase in mortality.
- TEs occurred with a high frequency with andexanet.
- In the absence of prospective comparative trials, it cannot be determined whether specific reversal agents are more effective and/or safer than nonspecific reversal with 4PCC.
- Comparative studies are needed.

Gomez-Outes et al, JACC 2021

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

DETERMINA AIFA 15 FEBBRAIO 2023

Inserimento dei PCC a 3 e 4 fattori nell'elenco istituito ai sensi della legge n. 648/1996, per il trattamento di pazienti adulti trattati con anticoagulanti orali inibitori diretti del Fattore Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) nei casi in cui si renda necessaria l'inattivazione rapida dell'effetto anticoagulante per:

- interventi chirurgici o manovre invasive ad alto rischio di sanguinamento da eseguire in urgenza, con tempistiche non compatibili con la sola sospensione dell'anticoagulante;
- sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato. (Determina n. 20012/2023). (23A01226)



[\(GU Serie Generale n.54 del 04-03-2023\)](#)

27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI

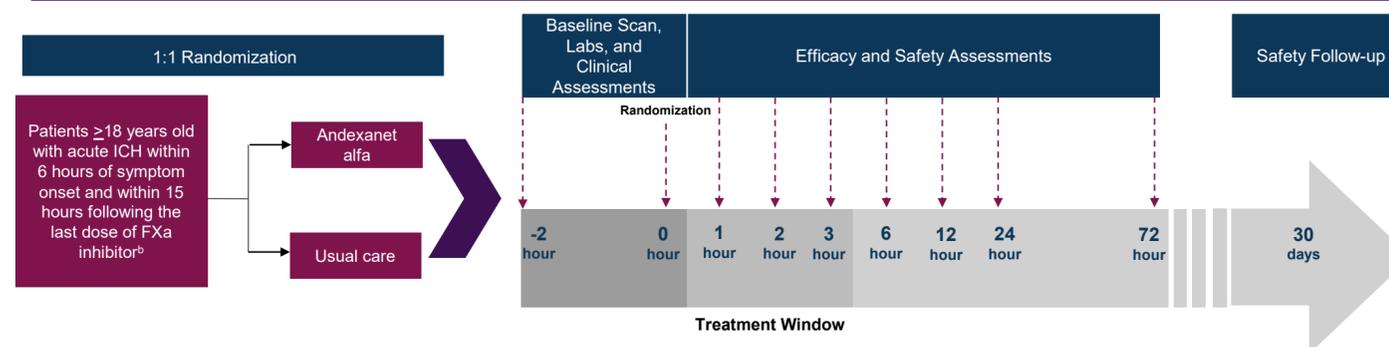


Tavola rotonda

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

ANNEXA-I Study Design

ANNEXA-I was a phase IV, multicenter, prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint study in patients with acute ICH



Primary Efficacy Endpoint^a Hemostatic efficacy at 12 hours

Excellent/good hemostasis is based on imaging and clinical findings and all 3 criteria must be met:

1. ≤35% hematoma volume expansion at 12 hours
2. NIHSS score increase of <7 points at 12 hours
3. No rescue therapy administered between 3 and 12 hours after randomization

^aThe primary outcome will be adjudicated by a blinded Endpoint Adjudication Committee. ^bFXa inhibitors include apixiban, binociclan, and edoxaban.

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 Met the Primary Efficacy Endpoint in ANNEXA-I

On June 5, 2023, AstraZeneca announced **superior hemostatic efficacy** in ANNEXA-I



Primary Endpoint: Effective hemostasis at 12 hours post-randomization in patients with ICrH

The independent DSMB recommended to stop the study early as **andexanet alfa achieved pre-specified criteria of superior hemostatic efficacy vs usual care, including 4F-PCC, at interim analysis**

Full efficacy and safety results will be submitted for presentation at an upcoming medical meeting and for publication

AstraZeneca will proceed with regulatory filings in the US and EU to convert to full label approval

4F-PCC = four-factor prothrombin complex concentrate; DSMB = Data Safety and Monitoring Board; EU = European Union; ICrH = intracranial hemorrhage; US = United States.
AstraZeneca Pharmaceuticals LP press release. Published June 5, 2023. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/andexxa-phase-iv-trial-stopped-early-after-achieving-pre-specified-criteria-on-haemostatic-efficacy-versus-usual-care.html>

© AstraZeneca 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

IL PROSSIMO FUTURO ?

27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

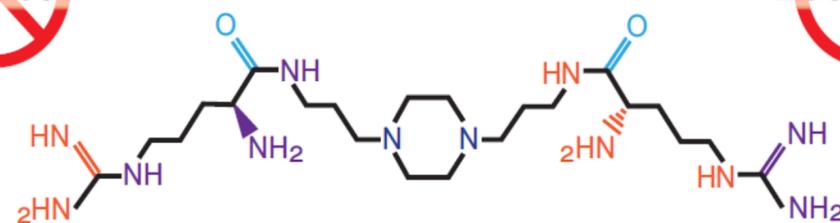
SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:
appropriatezza nell'uso degli antidoti

Ciraparantag as a potential universal anticoagulant reversal agent

Noel C. Chan and Jeffrey I. Weitz *

~~Apixaban~~

~~Edoxaban~~



Ciraparantag

UH, LMWH,
fondaparinux

~~Enoxaparin~~

~~Rivaroxaban~~

Eur Heart Journal 2022 (mod)

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

	Ciraparantag	Andexanet^a	Four-factor PCC^b	Idarucizumab^b
Structure	Synthetic water-soluble cationic small molecule	Inactive, Gla-domain-truncated, recombinant factor Xa	Contains prothrombin and factors VII, IX, and X	Humanized monoclonal antibody fragment
Molecular weight (Da)	512	39 000	50 000–72 000	47 766
Anticoagulants reversed	Direct oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) and heparin	Direct oral factor Xa inhibitors (apixaban, edoxaban and rivaroxaban) and heparin	Direct oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) and vitamin K antagonists	Dabigatran
Mechanism of action	Binds to direct oral anticoagulants and heparin via non-covalent hydrogen bonds and charge–charge interactions	Competitive binding to oral factor Xa inhibitors and competition with factor Xa for binding to heparin-catalysed antithrombin	Enhances factor Xa and thrombin generation	Binds free and thrombin-bound dabigatran
Administration	Single i.v. bolus	I.v. bolus followed by a 2 h infusion	I.v. infusion over 10–20 min	Single or double i.v. bolus
Storage	Room temperature	Refrigerated	Refrigerated or room temperature	Refrigerated
Cost	Probably low	Very high	Moderate	Moderate

Eur Heart Journal 2022

27 giugno 2023

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

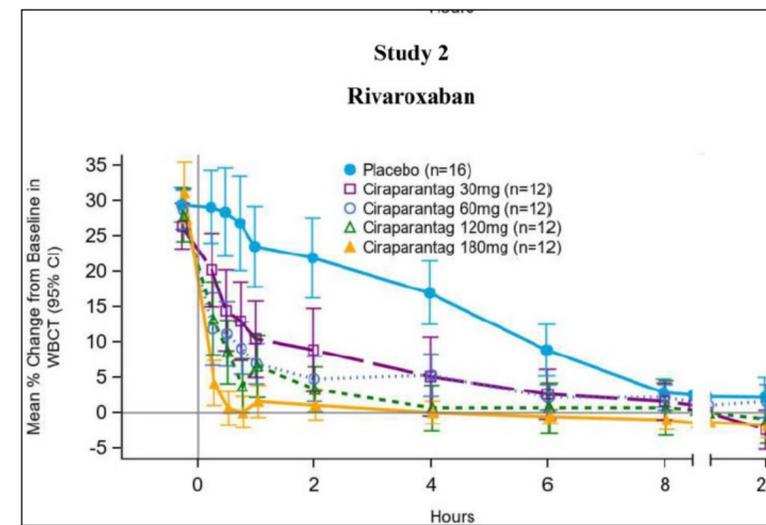
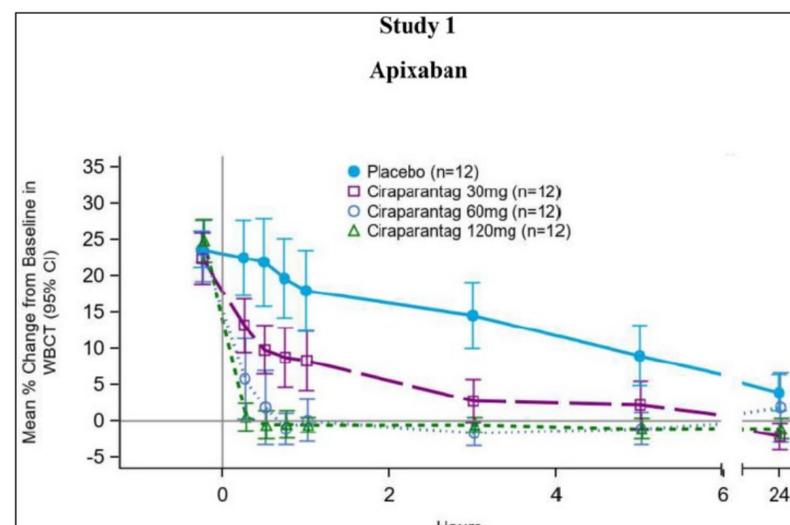
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

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



Ansell J et al, Eur Heart Journal 2022

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 PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban

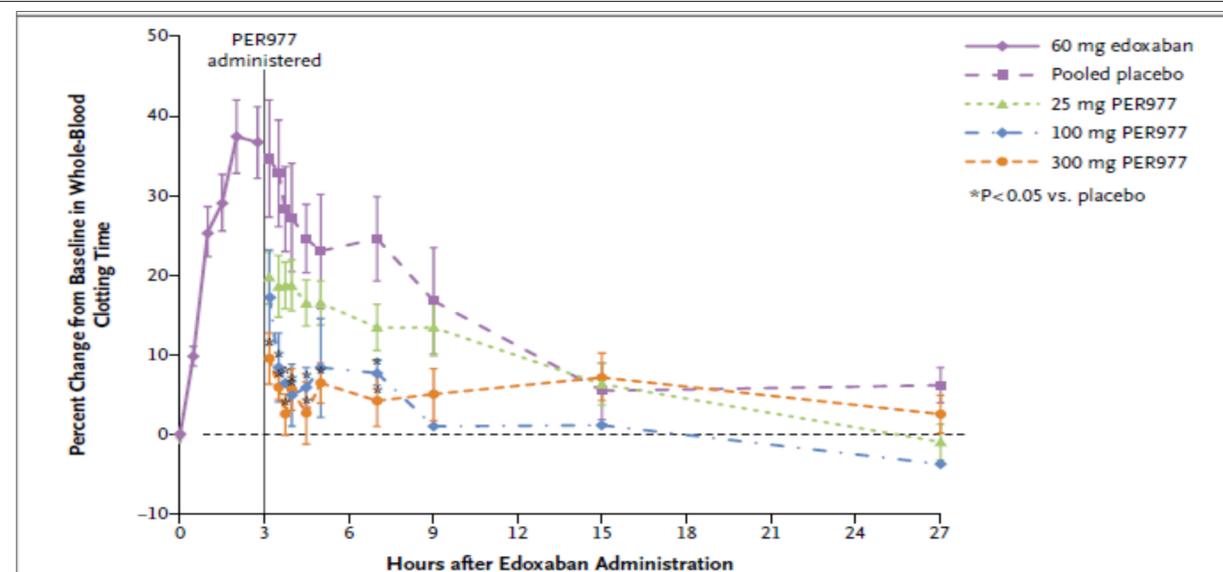


Figure 1. Effect of PER977 on Whole-Blood Clotting Time.

Shown are the mean whole-blood clotting times after administration of a single oral 60-mg dose of edoxaban, followed 3 hours later by a single intravenous dose of 25 mg, 100 mg, or 300 mg of PER977 or placebo.

Ansell J, N Engl J Med 2014

27 giugno 2023

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

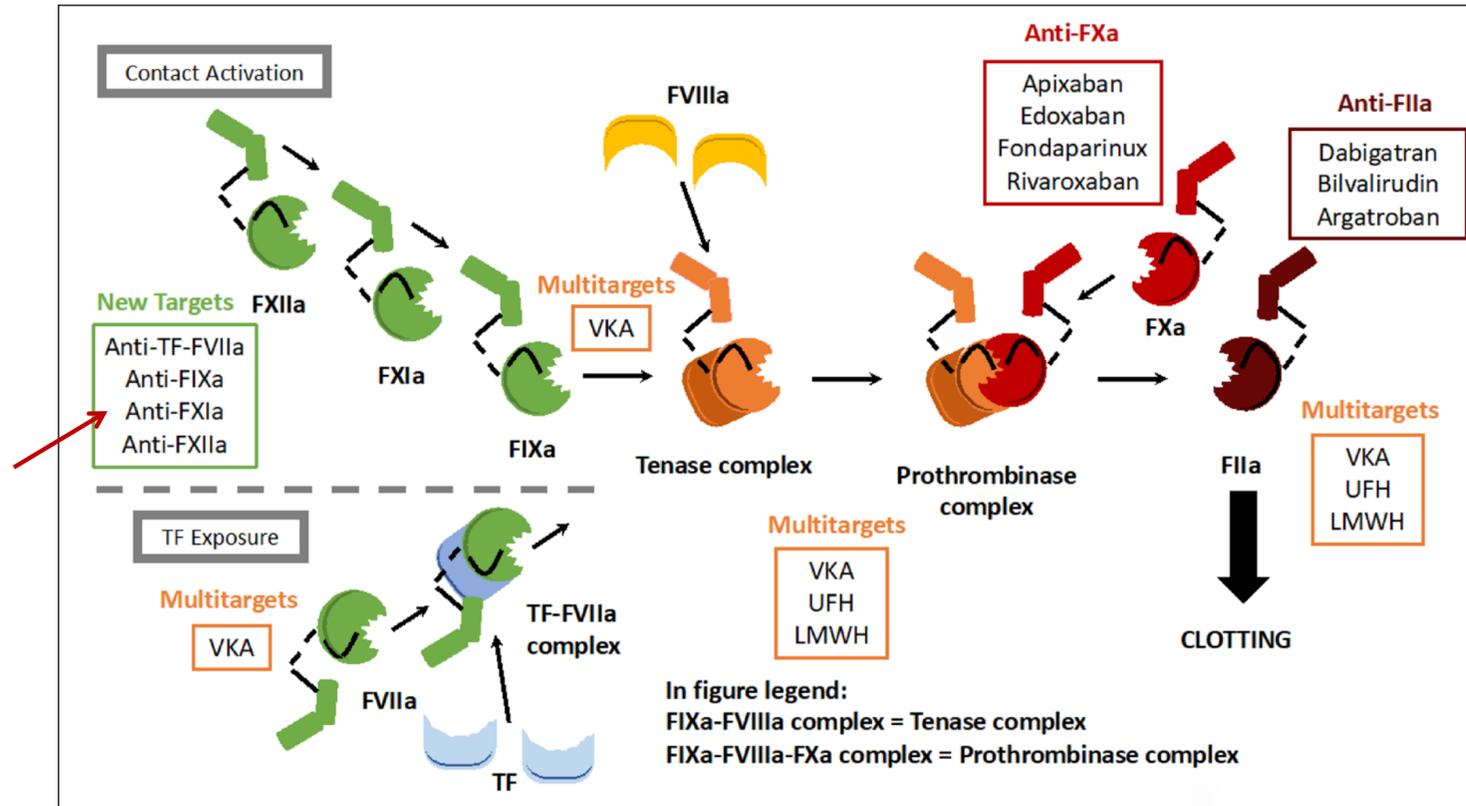
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

IL FUTURO



Hestermans M et al, Cells 2022

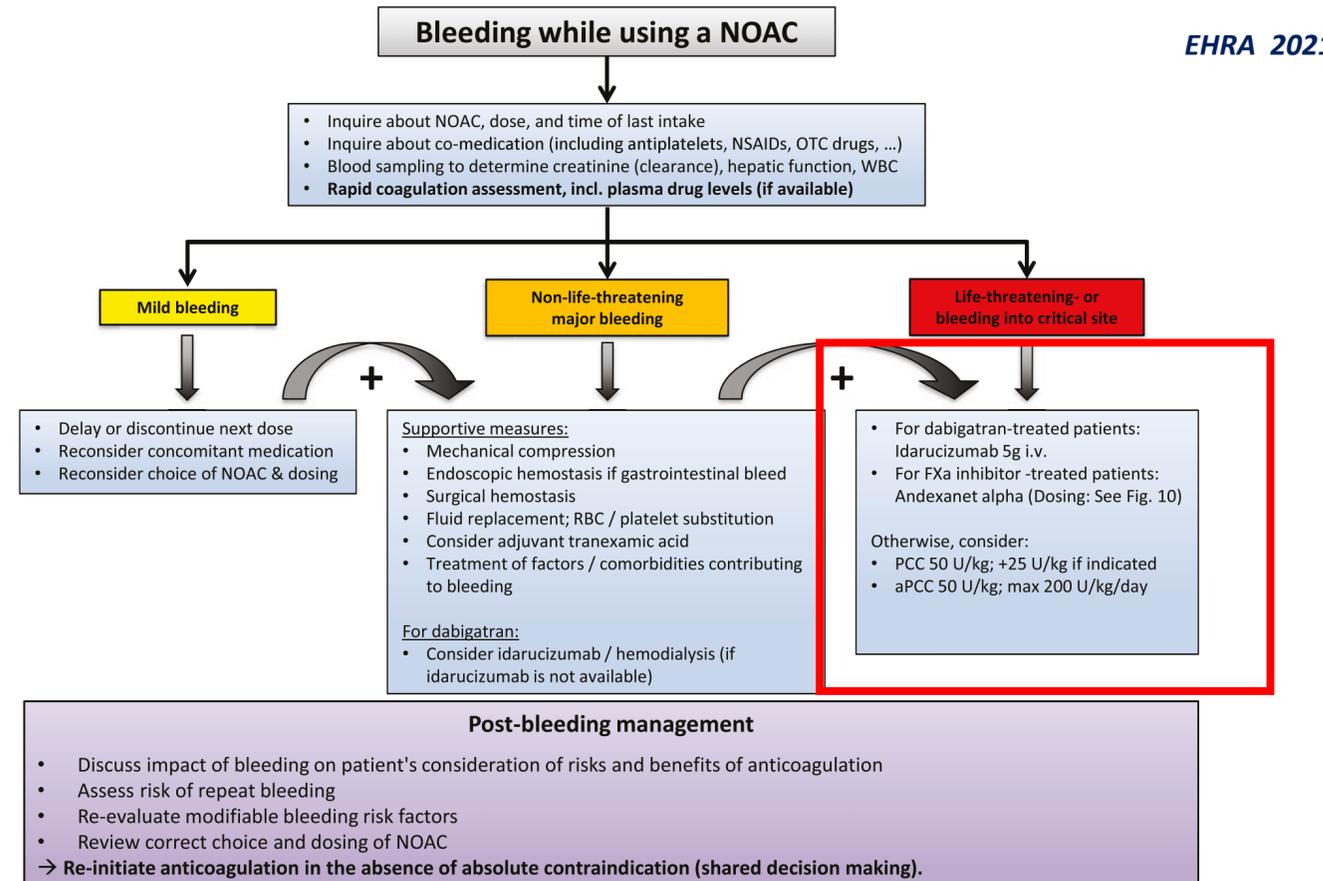
27 giugno 2023

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

E' NECESSARIO CHE L'USO DI IDARUCIZUMAB E ANDEXANET (E QUALUNQUE ALTRO FUTURO ANTIDOTO)

si inserisca in un **percorso globale di gestione** del paziente in terapia anticoagulante, che va

- dalla prevenzione mediante accurata selezione dei soggetti candidati a tale terapia,
- al follow - up degli stessi fino
- alla definizione di **specifici protocolli aziendali (regionali?)** per la gestione delle emergenze emorragiche.

Si raccomanda di somministrare idarucizumab e/o andexanet in caso di emorragia maggiore a rischio di vita e/o di perdita di organo/funzione, quando possibile dopo aver evidenziato concentrazioni di farmaco al di sopra del limite inferiore di sensibilità dei test di laboratorio specifici.

Qualora, a fronte di un dato anamnestico affidabile di utilizzo di NAO, il dato di laboratorio non sia disponibile in tempi compatibili con la situazione clinica del paziente, tali provvedimenti vanno adottati immediatamente.

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

...cioè è necessaria una

RETE REGIONALE che definisca i protocolli

DIBATTITO SU ANDEXANET E' PREZIOSA OPPORTUNITA'

DA NON PERDERE!

PER LAVORARE SUI PERCORSI!!!!

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

PROGETTO PILOTA DEA – Mal. Aterotrombotiche AOU CAREGGI

**Paziente in RIVAROXABAN o APIXABAN con emorragia maggiore
Andexanet?**

- **Dosaggio urinario (POCT) semiquantitativo**
- NEG. <30 ng/ml (no attività anticoagulante)**
- POS. >30 ng/mL (attività anticoagulante)**

**Invio CONTESTUALE di provetta di sangue per dosaggio plasmatico
attività anti-Xa**

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



Regione Toscana



Linee di indirizzo regionali per le
Reti Cliniche

**RETE TOSCANA DELLE MALATTIE TROMBOEMBOLICHE E PER IL
MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' E SICUREZZA DEL
PERCORSO DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE**

**PROPOSTA: ELABORAZIONE PDTA REGIONALE
GESTIONE COMPLICANZE EMORRAGICHE IN CORSO DI
TERAPIA ANTICOAGULANTE**

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

RETE TOSCANA DELLE MALATTIE TROMBOEMBOLICHE E PER IL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ E SICUREZZA DEL PERCORSO DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE



I compiti del GM-TAO sono elencati di seguito:

1. stabilire le modalità di gestione dei pazienti anticoagulati nel percorso ospedaliero di riferimento e alla dimissione;
2. Definire i rapporti con i MMG: percorsi per l'accesso dei pazienti, definizione delle modalità di invio dei pazienti, attivazione di attività di teleconsulto;
4. Considerare l'implementazione del percorso fast-track per il tromboembolismo venoso che preveda presa in carico del paziente, ecocolordoppler venoso e prescrizione terapeutica;
5. Definire protocolli interni per la gestione delle emergenze emorragiche in accordo con i colleghi del DEA, in particolare in relazione all'uso degli antidoti idarucizumab ed andexanet alfa;
6. Definire protocolli interni per la gestione delle procedure invasive e degli interventi chirurgici nei pazienti in trattamento anticoagulante al fine di garantire omogeneità.



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

RETE TOSCANA DELLE MALATTIE TROMBOEMBOLICHE E PER IL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' E SICUREZZA DEL PERCORSO DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Indicatori di rete:



- Numero di pazienti seguiti dai GMTAO
- Segnalazione degli eventi avversi ed audit clinici
- Formazione specifica del personale
- Indicatori di monitoraggio delle prestazioni e costi
- Evidenza e applicazione di protocolli specifici: per la gestione delle emergenze emorragiche, per la gestione delle procedure invasive, degli interventi chirurgici nei pazienti in TAO
- Site visit per la verifica dell'applicazione delle linee di indirizzo
- Incontri periodici tra i professionisti coinvolti nella Rete



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](#)