

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

Il trattamento delle *emorragie cerebrali* in pazienti in trattamento con DOACs

Giuseppe Martini

UOC Stroke Unit

Azienda ospedaliero-universitaria Senese



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

Conflict of interest

None



27 giugno 2023

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

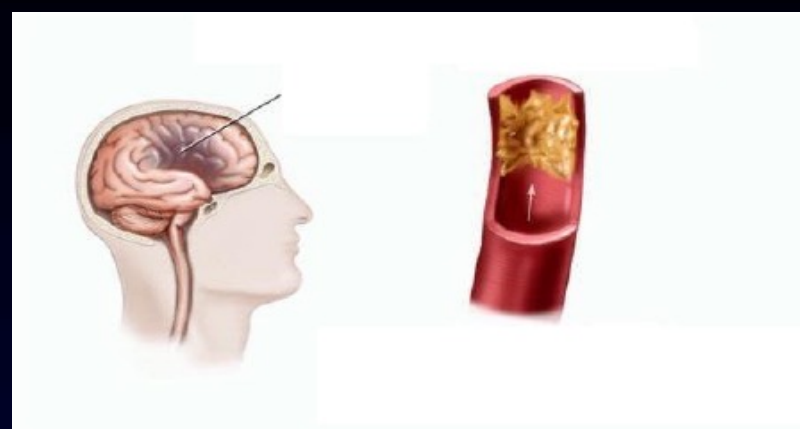
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

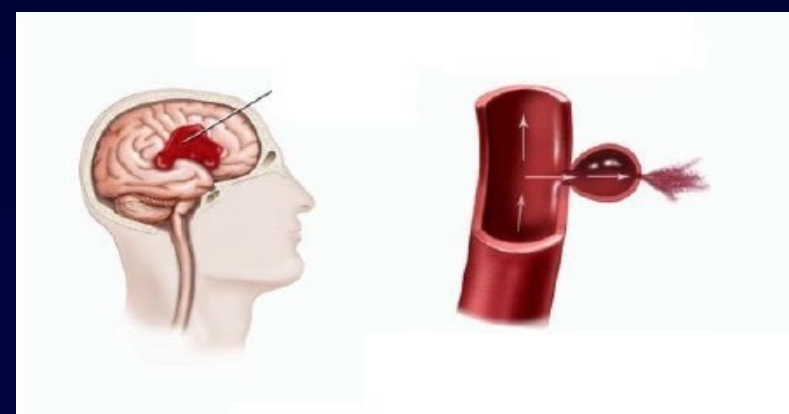
SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:
appropriatezza nell'uso degli antidoti

ICTUS ISCHEMICO



Il flusso di sangue è bloccato da un trombo o da un embolo

ICTUS EMORRAGICO



Il sangue fuoriesce dalla rottura di un'arteria

E' il danno cerebrale causato dall'interruzione del flusso di sangue al cervello per **chiusura o rottura di un'arteria cerebrale**



27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



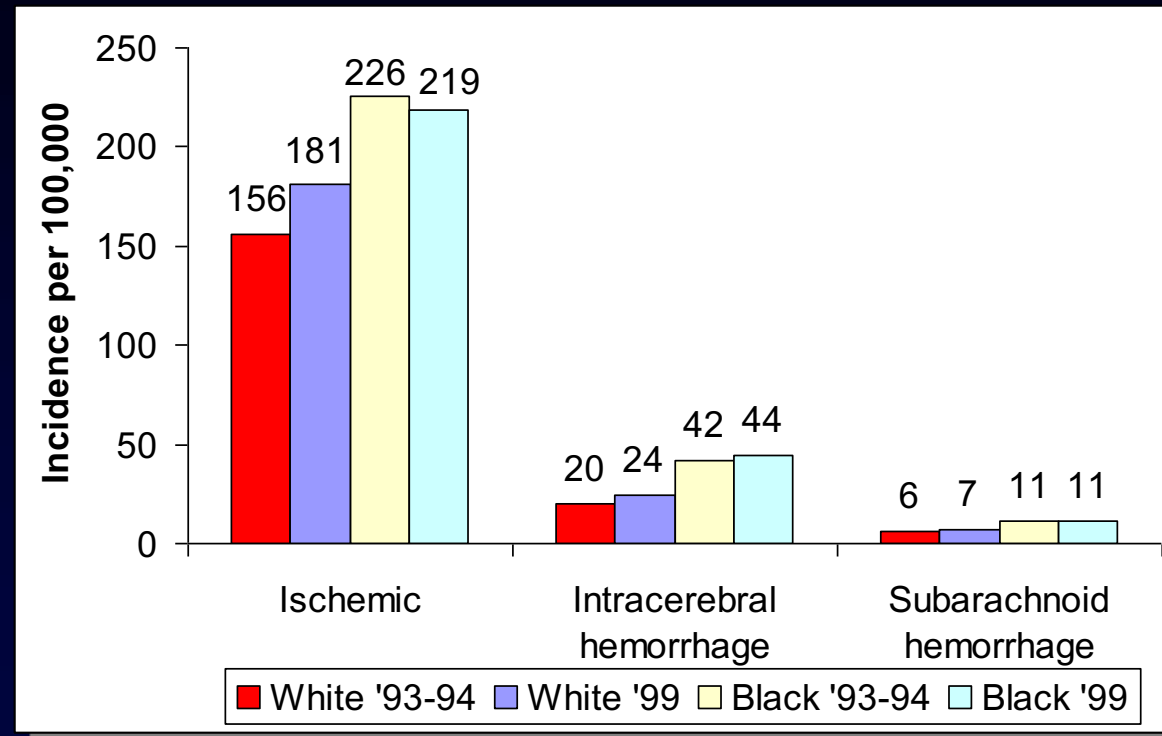
Tavola rotonda

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

STROKE

Ischemico
80%-85%

Emorragico
15-20%



Annual age-adjusted incidence of first-ever stroke, by race. Inpatient plus out-of-hospital ascertainment. (GCNKSS: 1993-94 and 1999). Source: Stroke 2006;37:2473-2478.



27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI

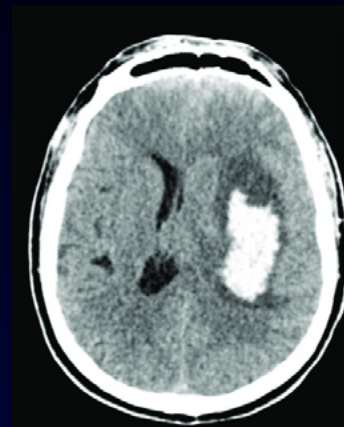


Tavola rotonda

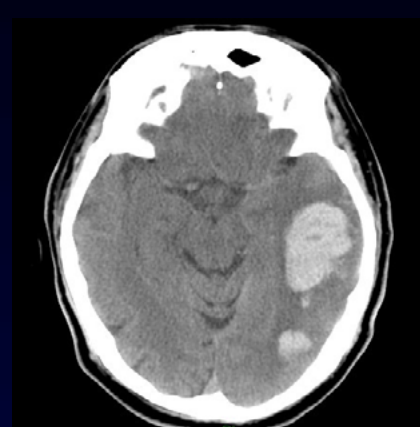
SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:
appropriatezza nell'uso degli antidoti

Emorragia intracranica

Intraparenchimale

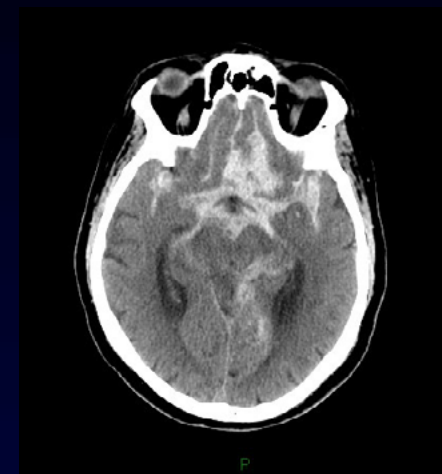


Arteriolosclerosi
Ipertensione arteriosa



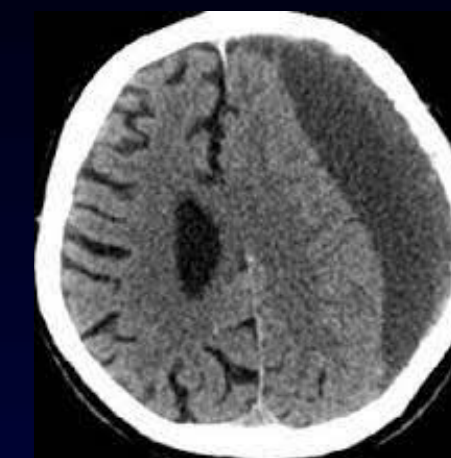
Angiopatia amiloide
Malformazioni AV
Cavernomi
Trombosi venose
Infarti emorragici
Neoplasie
Aneurismi micotici
Vasculite cerebrale

Subaracnoidea



Sine materia
Aneurismi cerebrali

Ematoma sottodurale



Spontaneo
Traumatico

Disordini Congeniti o Acquisiti della Coagulazione
FARMACI ANTITROMBOTICI E ANTICOAGULANTI



27 giugno 2023

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

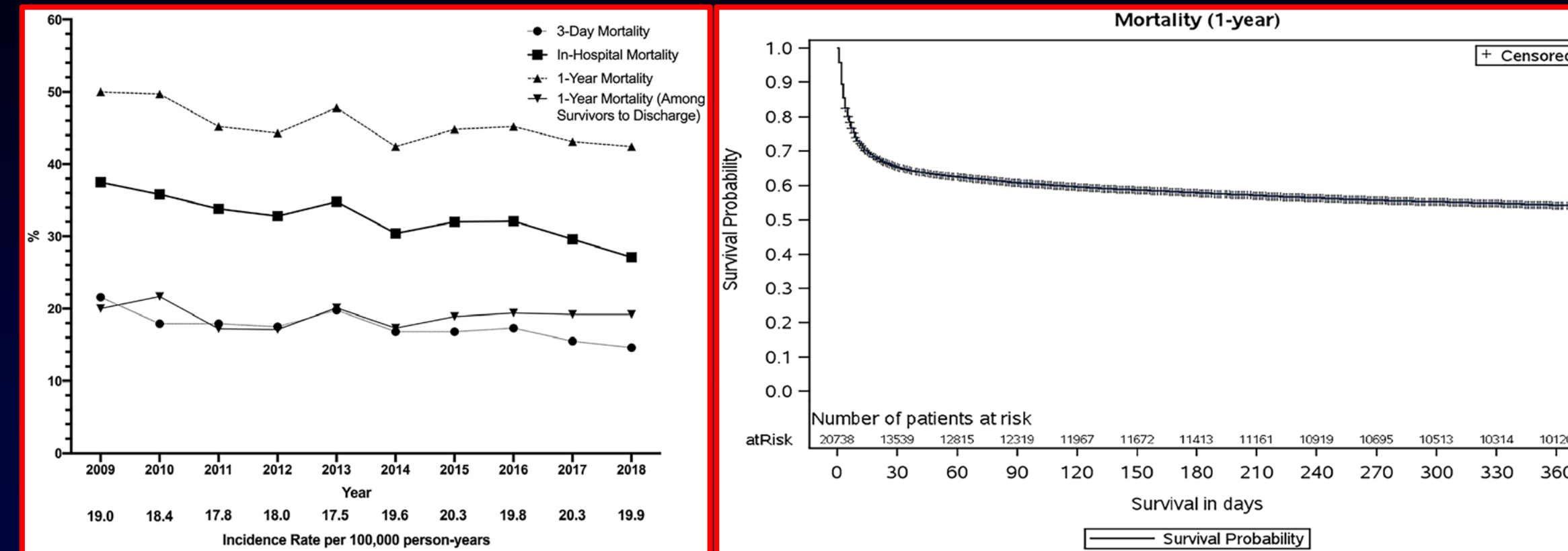
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

Intracerebral Hemorrhage Mortality



S.M. Fernando et al., Stroke 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

Prevalenza ed incidenza in Toscana

- > 10.000 nuovi ictus per anno, di cui l'80% sono ischemici
- > 2000 ictus emorragici (80% emorragia intraparenchimale e 20% emorragia subaracnoidea).

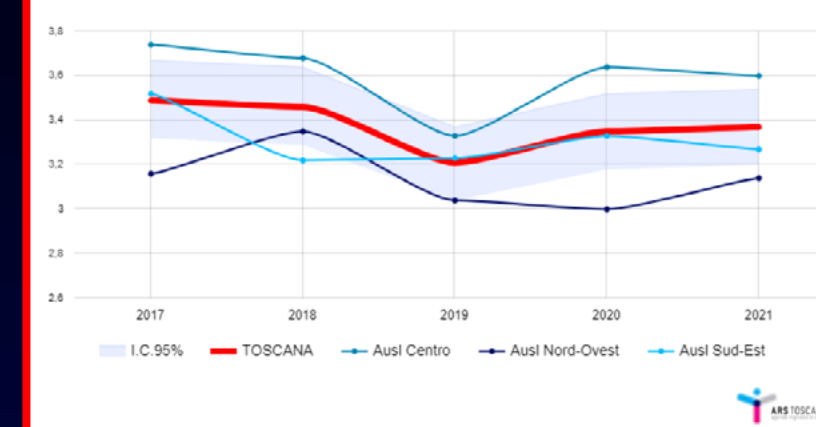
Distribuzione dei casi per presidio di 1° ricovero

* indicatore calcolato su casistica con almeno un accesso in PS precedente al ricovero

Livello aggregazione e descrizione	Ictus	N	%	Totale	% arrivi con 118*	% arrivi 118 in PS autorizzato alla trombolisi*	Casi con accesso in PS					Casi senza accesso in PS		
							N	% su totale	% unico PS*	% due PS*	% più di due PS*	% stessa struttura*	N	% su totale
090 Regione	ESA	428	5,48	7808	59,16	55,10	7318	93,72	91,95	7,28	0,77	85,64	490	6,28
	EMORRAGICO	2195	28,11											
	ISCHEMICO	5185	66,41											
1 Centro	ESA	191	5,72	3337	61,65	61,37	3132	93,86	98,05	1,79	0,16	85,95	205	6,14
	EMORRAGICO	944	28,29											
	ISCHEMICO	2202	65,99											
2 Nord-Ovest	ESA	114	4,42	2580	68,59	63,57	2388	92,56	92,21	6,70	1,09	88,86	192	7,44
	EMORRAGICO	670	25,97											
	ISCHEMICO	1796	69,61											
3 Sud-Est	ESA	123	6,50	1891	42,27	32,93	1798	95,08	80,98	17,63	1,39	80,81	93	4,92
	EMORRAGICO	581	30,72											
	ISCHEMICO	1187	62,77											

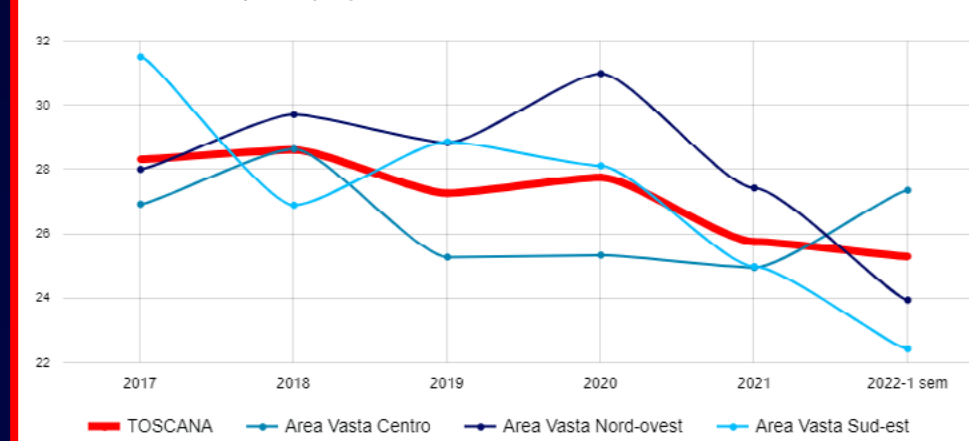
Ictus emorragico, tasso di incidenza standardizzato

Tasso standardizzato per sesso ed età (x 10000) - Totale
Fonte: RT Scheda dimissione ospedaliera (SDO); ISTAT Popolazione residente in Toscana al 1° gennaio



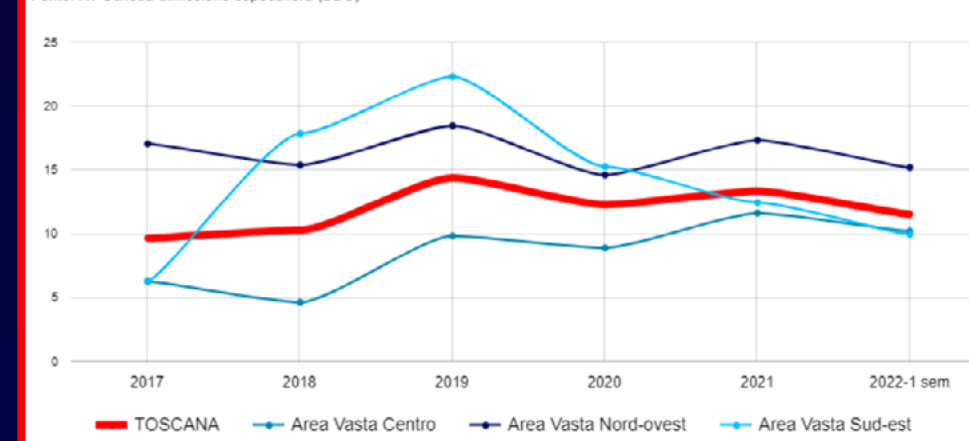
Ictus emorragico Mortalità intraospedaliera - primo nodo di rete

Rapporto (x 100) - Totale
Fonte: RT Scheda dimissione ospedaliera (SDO)



Emorragia subaracnoidea (ESA) Mortalità intraospedaliera - primo nodo di rete

Rapporto (x 100) - Totale
Fonte: RT Scheda dimissione ospedaliera (SDO)



27 giugno 2023

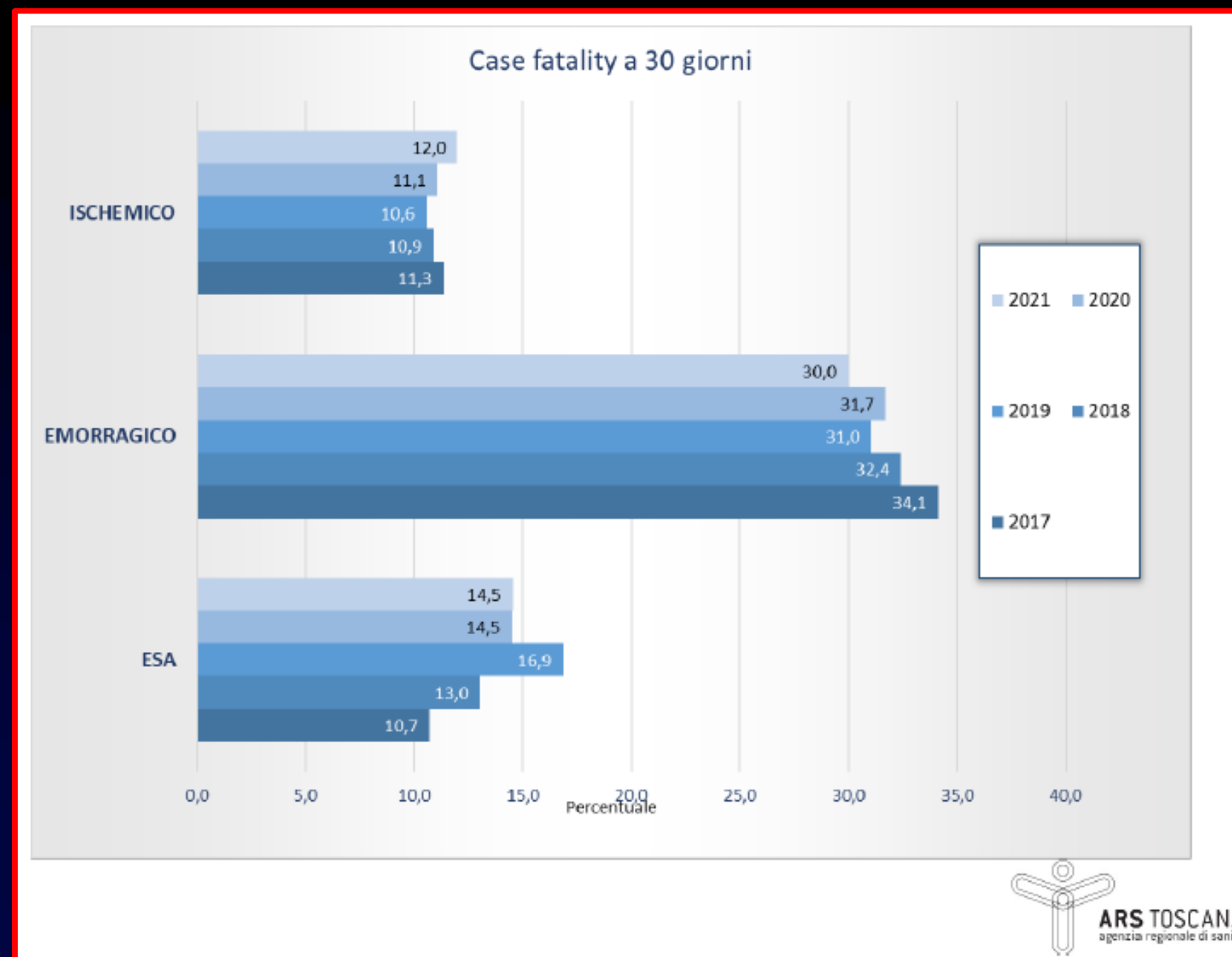
Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

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

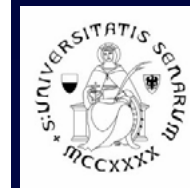
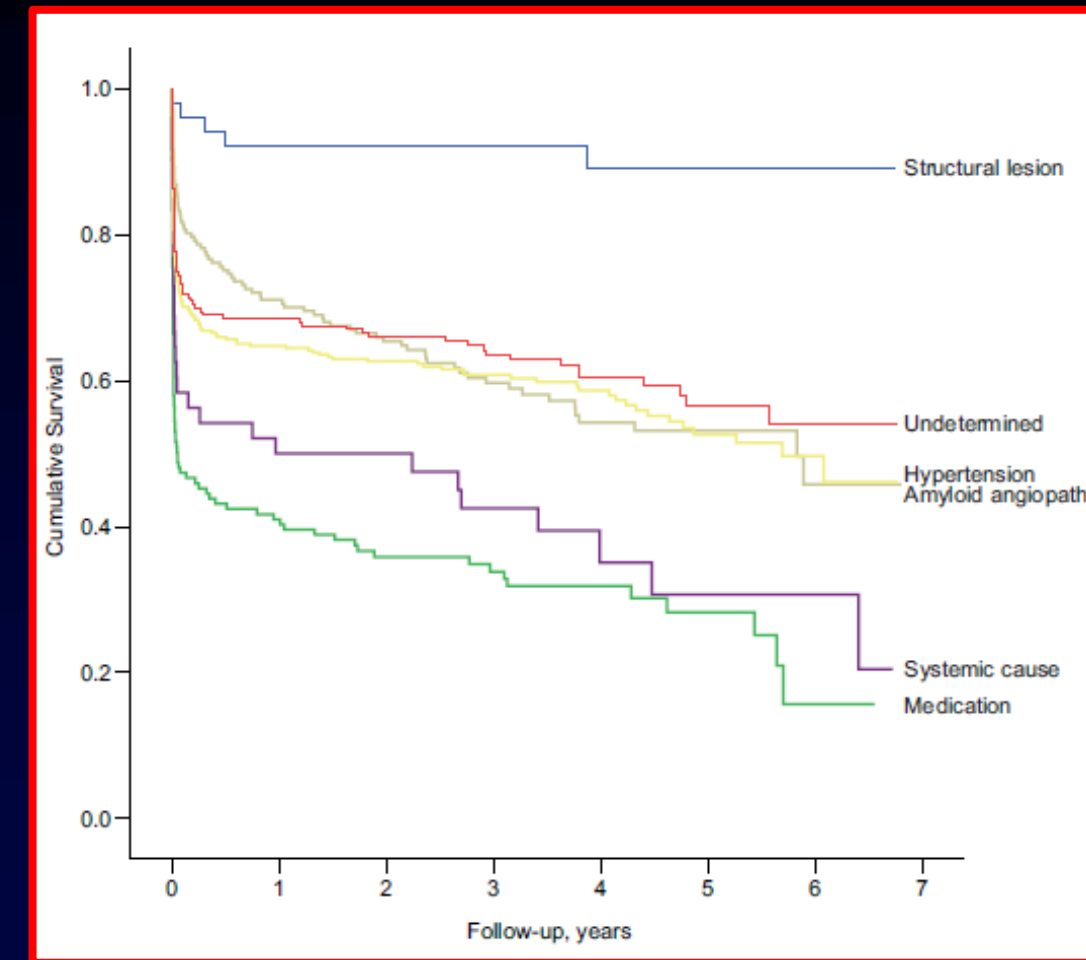
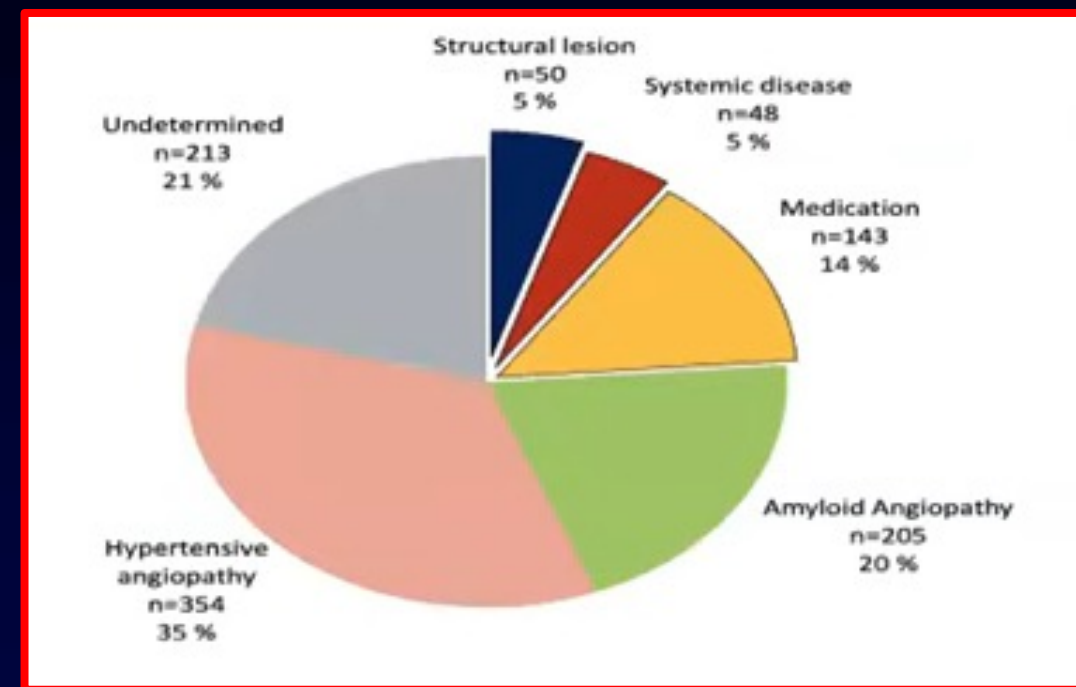
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

Etiologic Classification of Intracerebral Hemorrhage SMASH-U



Meretoja A et al, 2012

27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



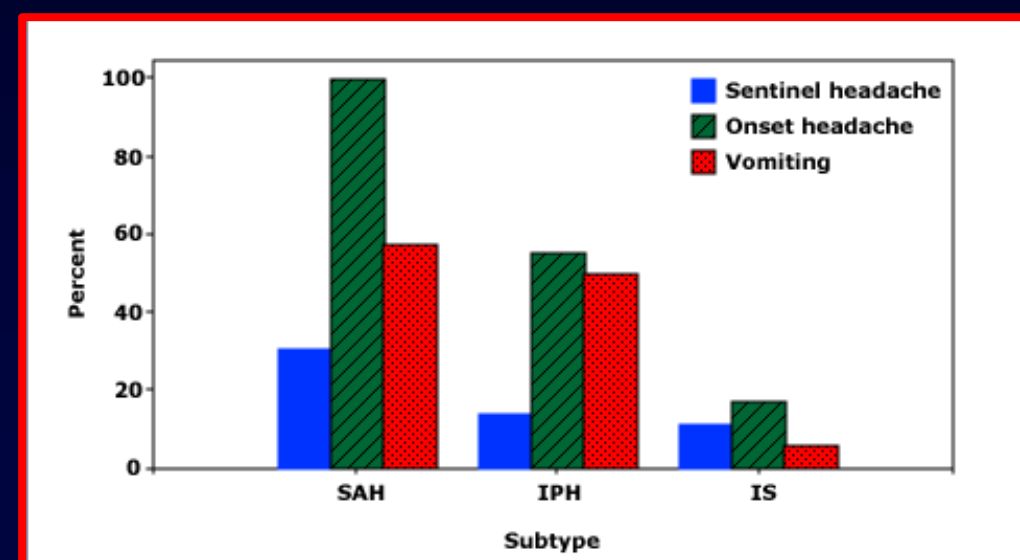
Tavola rotonda

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

Valutazione del paziente con sospetta emorragia cerebrale

Raccolta dati anamnestici: fattori di rischio, inizio dei sintomi, segni neurologici, tipo di anticoagulante e per quale indicazione, ora di assunzione dell'ultima dose, eventuali eventi traumatici

Sintomi di esordio: nell'emorragia intracranica cefalea, nausea, vomito e sintomi neurologici. Nell'emorragia subaracnoidea può essere presente solo una severa cefalea. Nell'ematoma subdurale si può avere un deterioramento neurologico a partire da sintomi lievi.



Gorelick PB et al, Neurology 1986



27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI

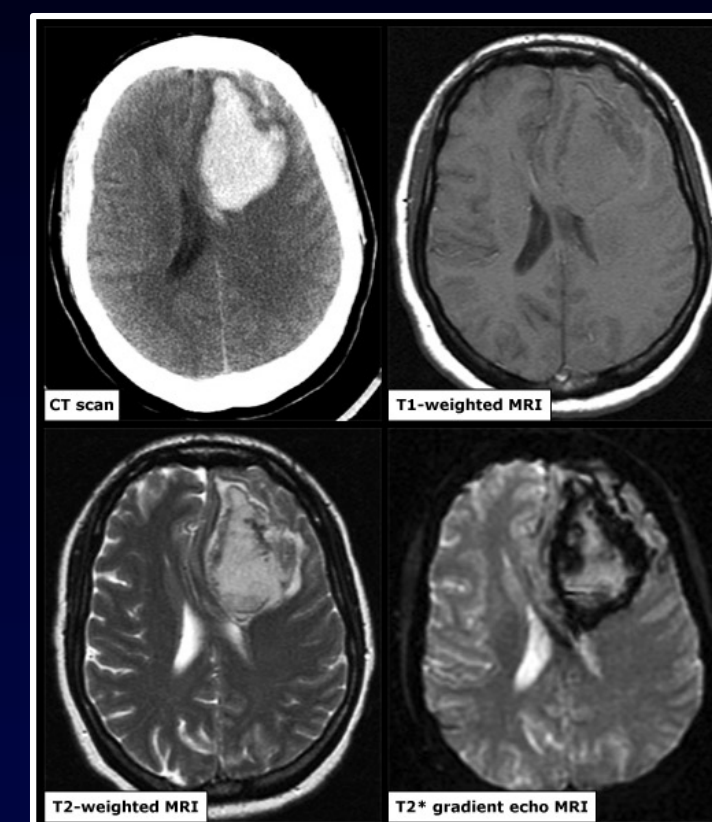
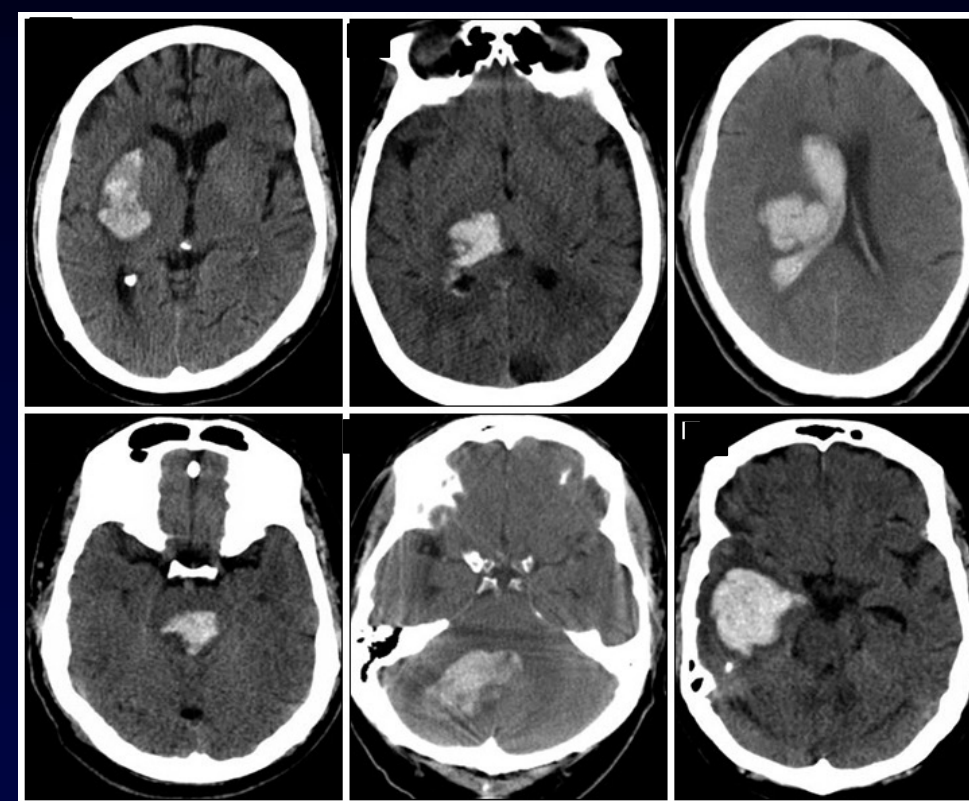


Tavola rotonda

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

Lo Stroke è una patologia tempo-dipendente qualunque sia la sua eziologia

Esecuzione della TAC cranio entro 30 min dall'ingresso in Ospedale



27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



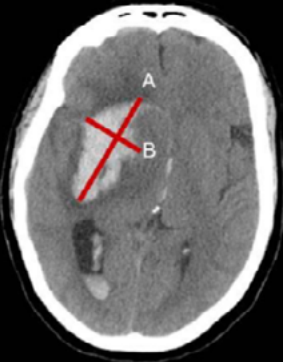
Tavola rotonda

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

Risk factor for Poor Outcome

- Increasing age
- Severe impairment on baseline exam
- Early neurological deterioration
- Antithrombotic use
- Initial ICH volume
- ICH location
- Intraventricular extension
- Hematoma shape and features
- Hematoma Growth

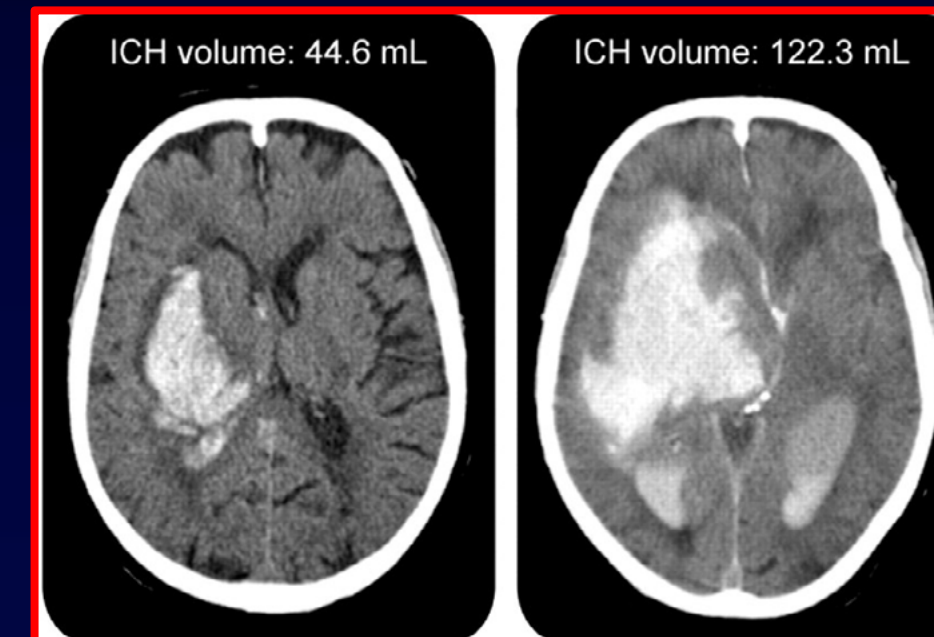
Formula for Estimating ICH Hematoma Volume


$$\frac{A \times B \times C}{2}$$

Select CT slice with largest ICH
A = longest axis (cm)
B = longest axis perpendicular to A (cm)
C = # of slices x slice thickness (cm)

Estimated volume of spheroid
Correlates well w/ planimetric CT analysis

Kothari et al. Stroke 27:1334-1335, 1996
Image courtesy of J. Claude Hembley, MD, 1995



27 giugno 2023

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

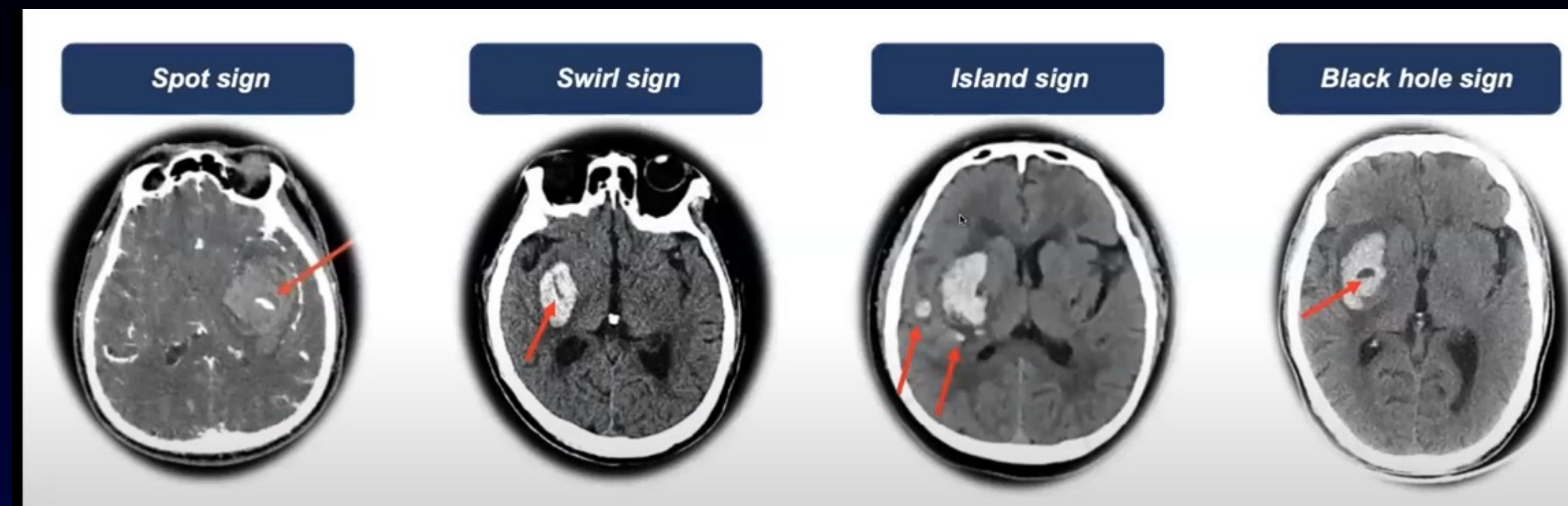
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



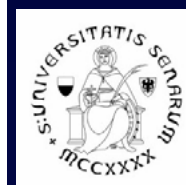
Tavola rotonda

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

Predictors of Hematoma Expansion



Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage
Attenuation of growth is an important therapeutic strategy



Davis SM et al. Neurology 2006

27 giugno 2023

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

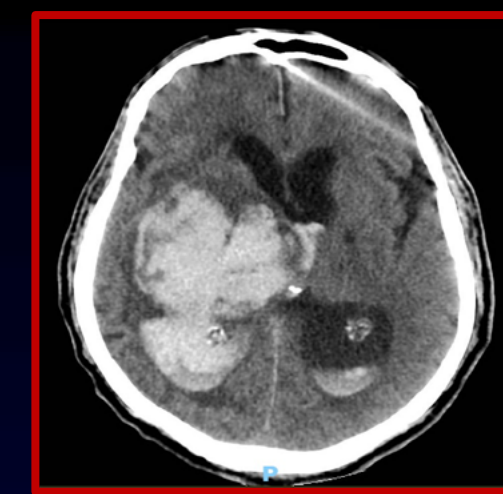
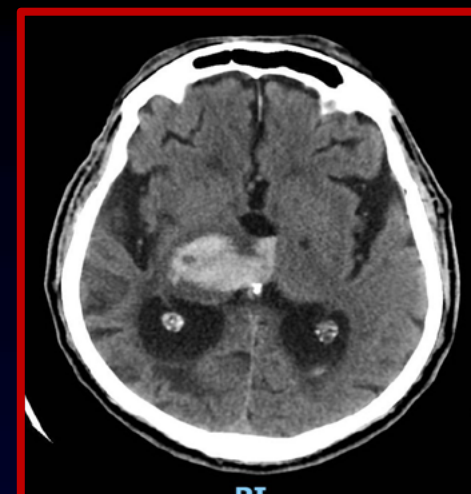
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

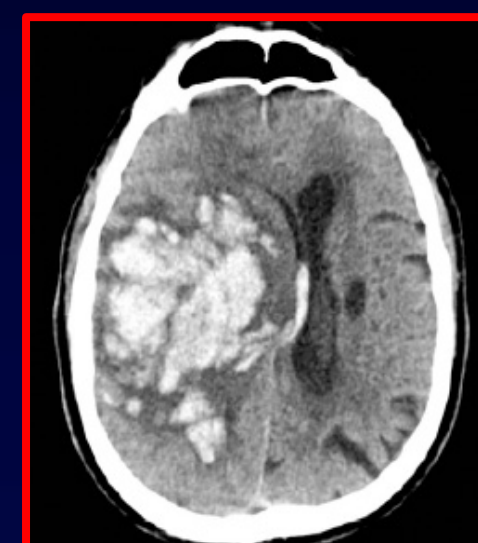
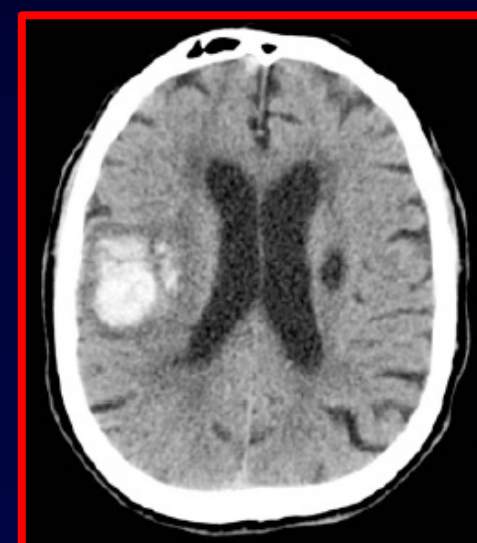
Maschio 72 aa, pregresso ictus cardioembolico in terapia con Apixaban 5 mg x 2. Ultima assunzione 3 ore prima dell'evento



2 h

6 h

Maschio 75 aa, pregresso ictus cardioembolico in terapia con Dabigatran. Ultima assunzione non nota



5 h

8 h



27 giugno 2023

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

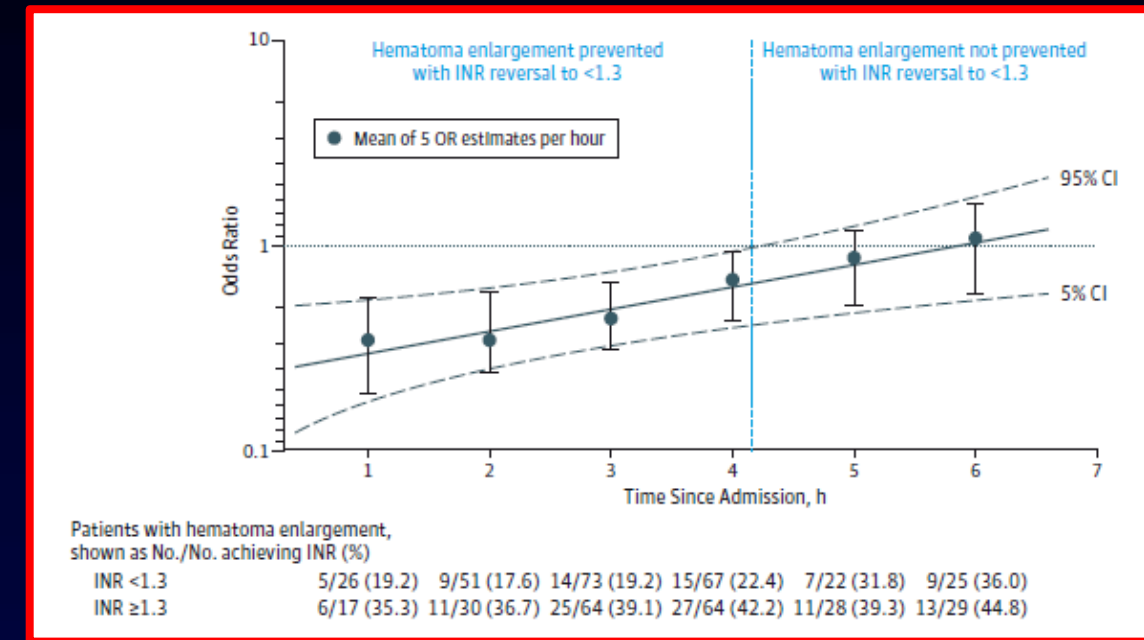
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

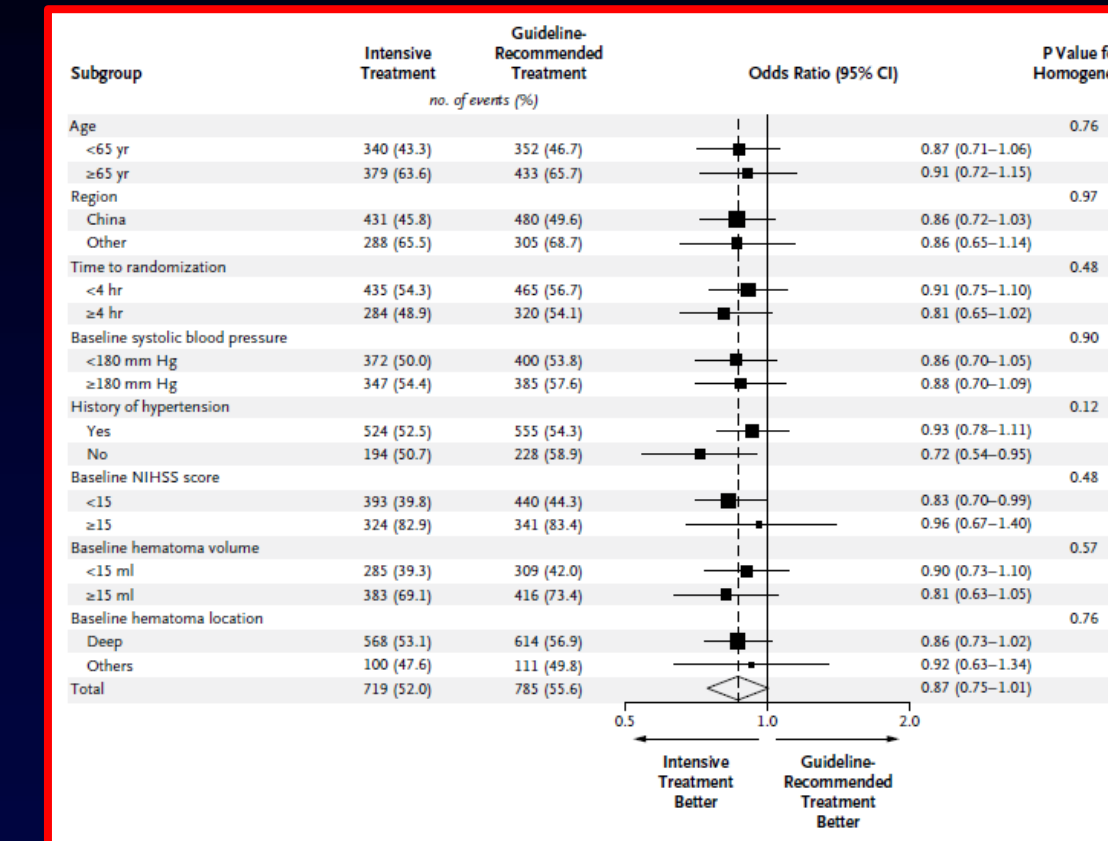
Association of time and extent of INR reversal with hematoma enlargement



Kuramatsu JB et al. Jama, 2015



Effect of early intensive blood pressure lowering treatment on the primary outcome



Anderson CS et al. NEJM, 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

Quaderni
del Ministero
della Salute

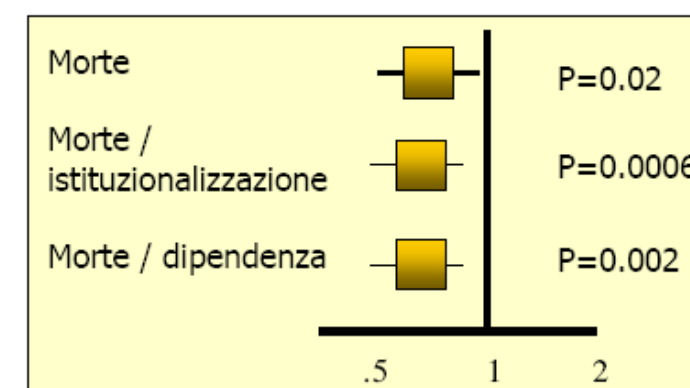


Ministero della Salute



Il beneficio della Stroke Unit

- Il trattamento in Stroke Unit rispetto ad un reparto non specializzato¹:
 - riduce la mortalità (ARR del 3%)
 - riduce la dipendenza (5%)
 - riduce la istituzionalizzazione (2%)



Questi dati sono validi per tutti i pazienti, senza distinzioni di sesso, di età e di gravità dell'ictus.

Dalla SUTC, Cochrane Library 2009

27 giugno 2023

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

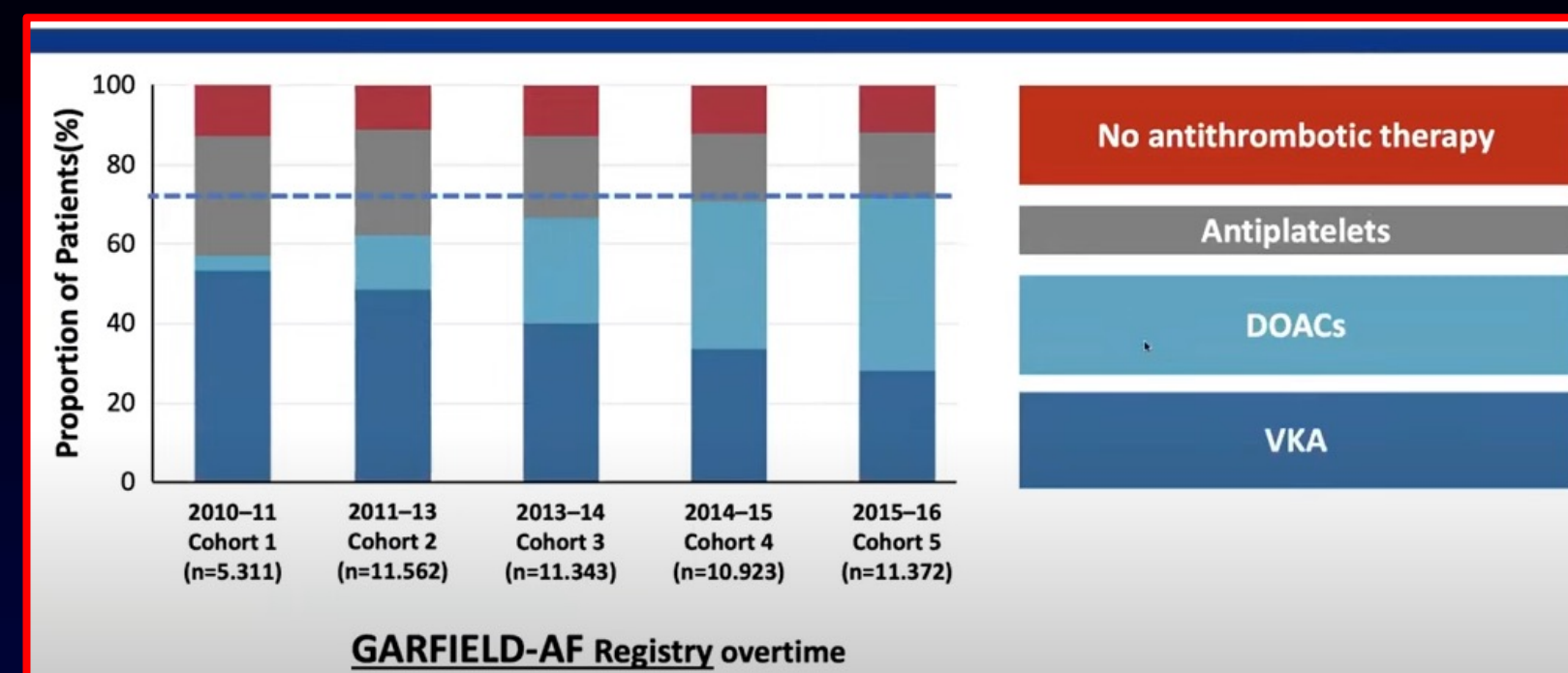
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation



Camm AJ et al, Heart 2017

In Italia nel 2022 circa 1.800.000 persone sono state trattate con TAO (VKA/DOAC) pari al 3% della popolazione generale; circa il 10% delle persone sopra i 65 aa (nota AIFA).

Circa 1.400.000 pazienti in terapia con DOAC (80%).

L'incidenza di complicanze emorragiche varia da 1.25 a 3.5 per 100/anni paziente = circa 17.000-35.000 eventi/anno

Si stimano circa 2500/3200 emorragie cerebrali con VKA e 4000/5000 con DOAC



27 giugno 2023

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

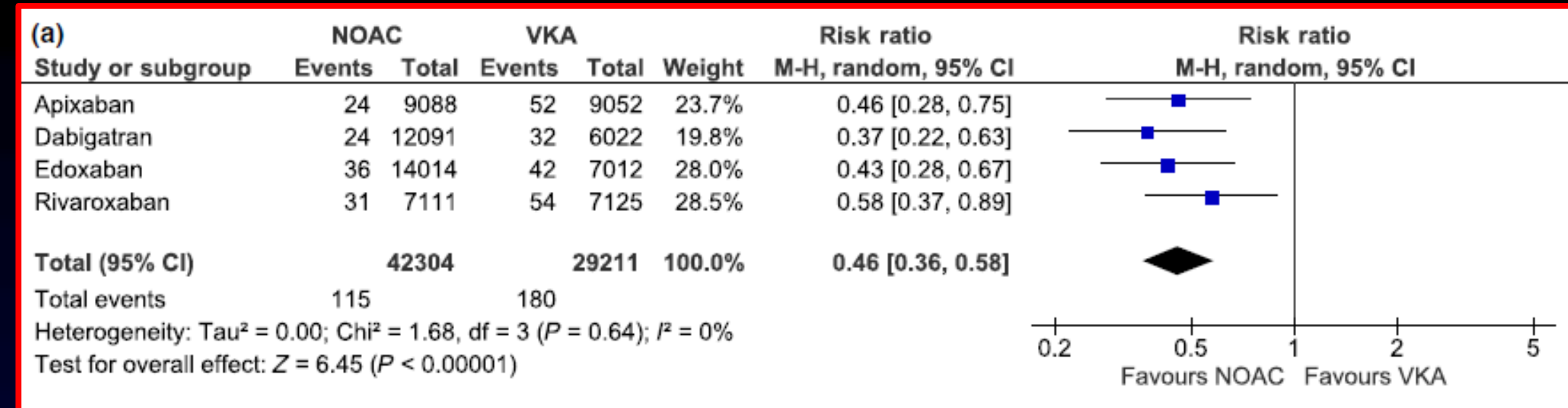
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

Fatal Intracranial Hemorrhage



Study name	Agent	RCT	Total no. of patients (n)	Patients with ICH (n)	Fatal ICH (%)	Time of evaluation (days)
ARISTOTLE [6]	Apixaban (2.5 mg/5 mg)	Yes	9088	53	45.3	30
	Warfarin		9052	123	42.3	
ENGAGE AF-TIMI 48 [7]	Edoxaban (30 mg)	Yes	7002	41	29.3	30
	Edoxaban (60 mg)		7012	61	39.3	
	Warfarin		7012	132	31.8	
RE-LY [8]	Dabigatran (110 mg)	Yes	6015	27	40.7	30
	Dabigatran (150 mg)		6076	37	35.1	
	Warfarin		6022	90	35.5	
ROCKET AF [9]	Rivaroxaban (15 mg/20 mg)	Yes	7111	55	56.3	90
	Warfarin		7125	84	64.3	
ANNEXA-4 [4]	Factor Xa inhibitors antidote	No	67	28	21.4	30
RE-VERSE AD [10]	Idarucizumab	No	503	98	16.3	30

ICH, intracranial hemorrhage; RCT, randomized controlled trial.

Katsanos AK et al, Eur J Neurol 2018

27 giugno 2023

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

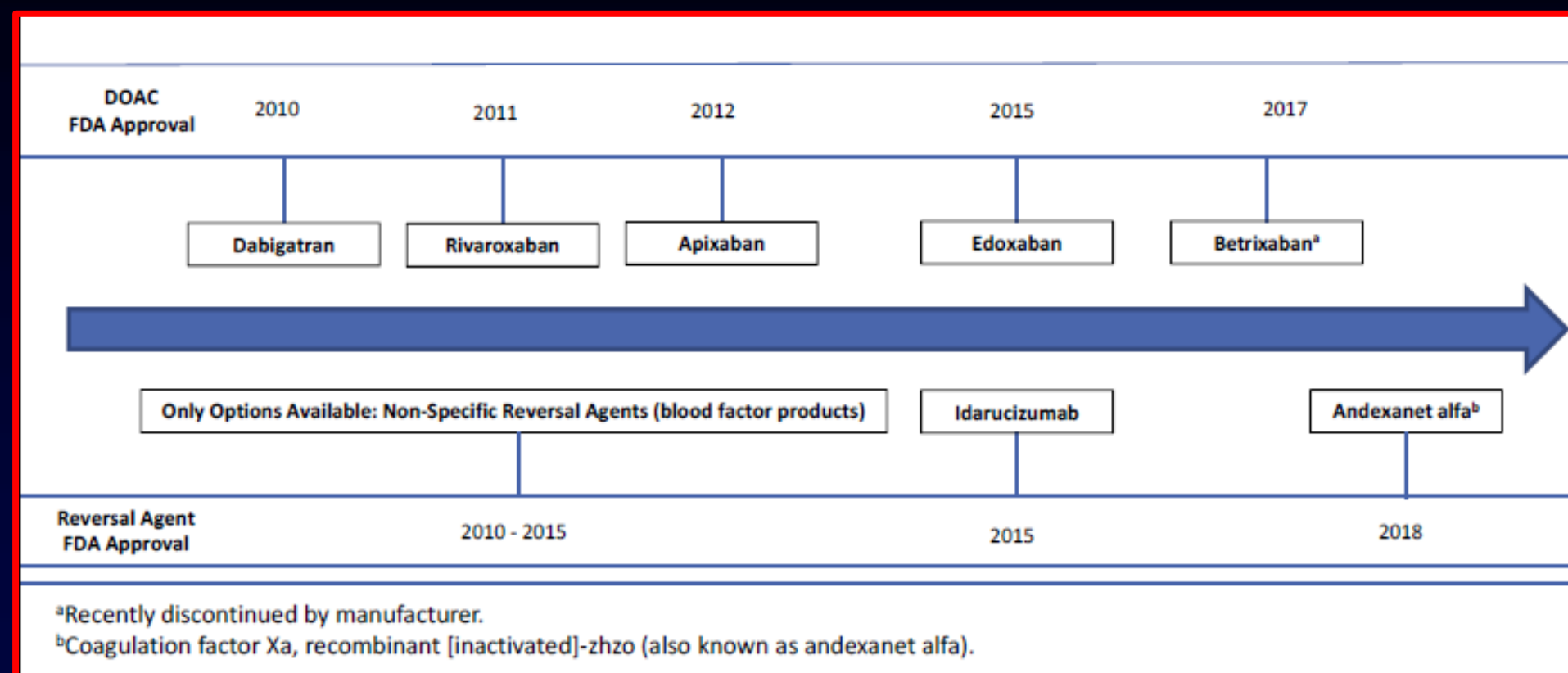
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

DOACs and Reversal Agent



Kustos et al. Medicine, 2019

27 giugno 2023

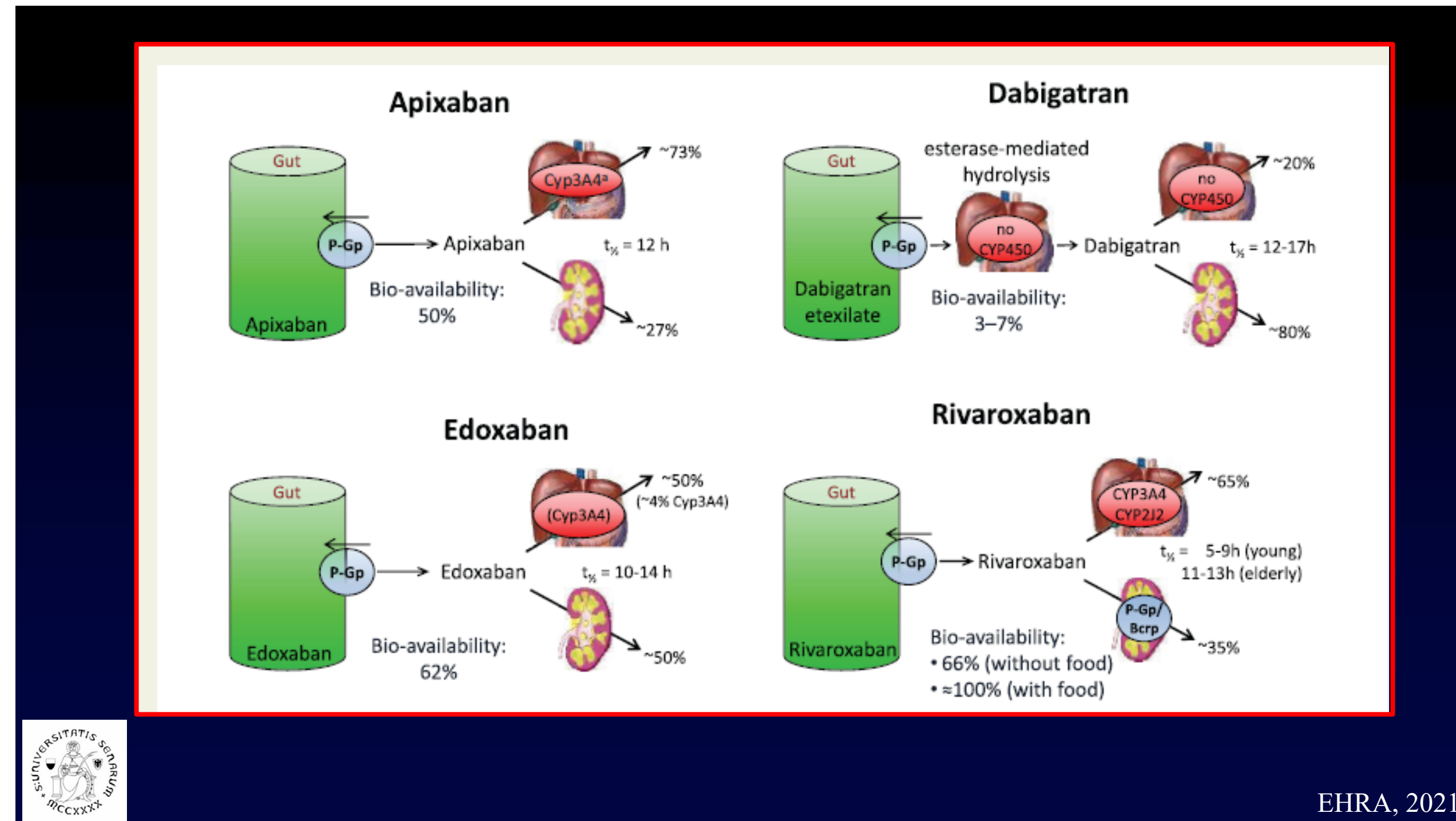
Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

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

Informazioni indispensabili per la gestione della emorragia intracranica

- E in terapia con farmaci anticoagulanti?
- Se si, QUALE FARMACO?

Orario di assunzione del farmaco e ultima dose somministrata
Indicazione al trattamento

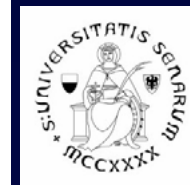
	Half time	Five half live
Dabigatran	12-17 hours	2.5-3.5 days
Rivaroxaban	5-9 hours	1-2 days
Apixaban	8-15 hours	1.5-3 days
Edoxaban	6-11 hours	1.3-2 days

Scaglione F. Clin Pharmacokinet, 2013

TABLE 4B Suggested Duration for Withholding DOAC Based on Bleed Risk

CrCl, mL/min	Dabigatran					Apixaban, Betrixaban, Edoxaban, or Rivaroxaban		
	≥80	50-79	30-49	15-29	<15	≥30	15-29	<15
Low	≥24 h	≥36 h	≥48 h	≥72 h	No data. Consider measuring dTT and/or withholding ≥96 h.	≥24 h	≥36 h	No data. Consider measuring agent-specific anti-Xa level and/or withholding ≥48 h.
Uncertain, intermediate, or high	≥48 h	≥72 h	≥96 h	≥120 h	No data. Consider measuring dTT.	48 h	No data. Consider measuring agent-specific anti-Xa level and/or withholding ≥72 h.	

Tomaselli GF et al. J Am Coll Cardiol, 2020



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

Expected C-peak and C-trough DOAC levels in NVAF and VTE patients enrolled in phase II-III clinical studies



Indication	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE
Dose	150 mg bid	150 mg bid	20 mg qd	20 mg qd	5 mg bid	5 mg bid	60 mg qd	60 mg qd
Peak concentration, ng/mL	175 ^a (117-275)	175 ^a (117-275)	249 ^b (184-343)	270 ^b (189-419)	171 ^c (91-321)	132 ^c (59-302)	170 ^d (125-245)	234 ^e (149-317)
Trough concentration, ng/mL	91 ^a (61-143)	60 ^a (39-95)	44 ^b (12-137)	26 ^b (6-87)	103 ^c (41-230)	63 ^c (22-177)	36 ^e (19-62)	19 ^e (10-39)

Gosselin RC et al. Thromb Haemost, 2018

Plasma concentrations of the oral factor Xa inhibitors <30 ng/mL is usually considered negligible for all the DOACs.

For Dabigatran, a normal diluted thrombin time or ecarin chromogenic or clotting assay result excludes relevant dabigatran concentrations.

Van Es D et al. Eur Heart J, 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

Reccomendations for DOACs measurement

Indication	Rationale	Practical recommendation	Source of information
Urgent situations			
Acute bleeding and determination of appropriate reversal strategies	Measuring the anticoagulant effects or plasma drug levels of DOAC can help determine their contribution to bleeding or to determine when it is safe to perform an urgent or unplanned intervention. Assessing potential rebound effect after administration of reversal agents. NB: Delaying antidote administration until coagulation test results are available may be detrimental in DOAC-treated patients with life-threatening bleeding, such as intracranial bleeding or in those requiring emergency surgery for life-threatening conditions such as a ruptured aortic aneurysm	Measurement of plasma DOAC concentration should be done as soon as possible. NB: Recommendations for antidote administration are based on plasma DOAC concentrations. In patients with serious bleeding, a DOAC concentration > 50 ng/mL is considered sufficiently high to warrant antidote administration, whereas in those requiring an urgent intervention associated with a high risk of bleeding, antidote administration should be considered if the DOAC concentration exceeds 30 ng/mL	Case series and expert opinions. Post hoc analyses from phase 3 clinical trials and case series

- Non conoscenza del tipo di anticoagulante assunto
- Non conoscenza dell'ora dell'ultima assunzione in paziente stabile senza segni di progressione
- Assunzione del DOAC da più di 18 ore
- Volume dell'emorragia sopratentoriale > 70 ml
- GCS < 6 e/o NIHss >35
- Aspettativa di vita ridotta per cause extracerebrali

Douxfls J et al. Thromb Haemost, 2021



27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI

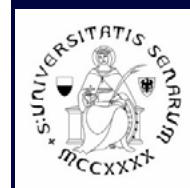


Tavola rotonda

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

TABLE 3 Suggestions for Qualitative Assessment of DOACs When Assays Suitable for Quantitation Are Not Available

Drug	Clinical Objectives			
	Exclude Clinically Relevant* Drug Levels		Determine Whether On-Therapy or Above On-Therapy Levels Are Present	
	Suggested Test	Interpretation	Suggested Test	Interpretation
Dabigatran	TT, aPTT	<ul style="list-style-type: none"> Normal TT excludes clinically relevant* levels. Prolonged TT does not discriminate between clinically significant and insignificant levels. Normal aPTT usually excludes clinically relevant* levels if a sensitive reagent is used. 	aPTT	<ul style="list-style-type: none"> Prolonged aPTT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present. Normal aPTT may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive aPTT reagent is used.
Apixaban	UFH or LMWH anti-FXa	<ul style="list-style-type: none"> Normal PT and aPTT do not exclude clinically relevant* levels. UFH or LMWH anti-FXa below the lower limit of quantitation probably excludes clinically relevant* levels. 	PT	<ul style="list-style-type: none"> Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present. Normal PT may not exclude on-therapy or above on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used.
Betrixaban, edoxaban, or rivaroxaban	UFH or LMWH anti-FXa	<ul style="list-style-type: none"> Normal PT and aPTT does not exclude clinically relevant* levels. UFH or LMWH anti-FXa below the lower limit of quantitation probably excludes clinically relevant* levels. 	PT	<ul style="list-style-type: none"> Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present. Normal PT may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used.



Tomaselli GF et al. J Am Coll Cardiol, 2020

27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



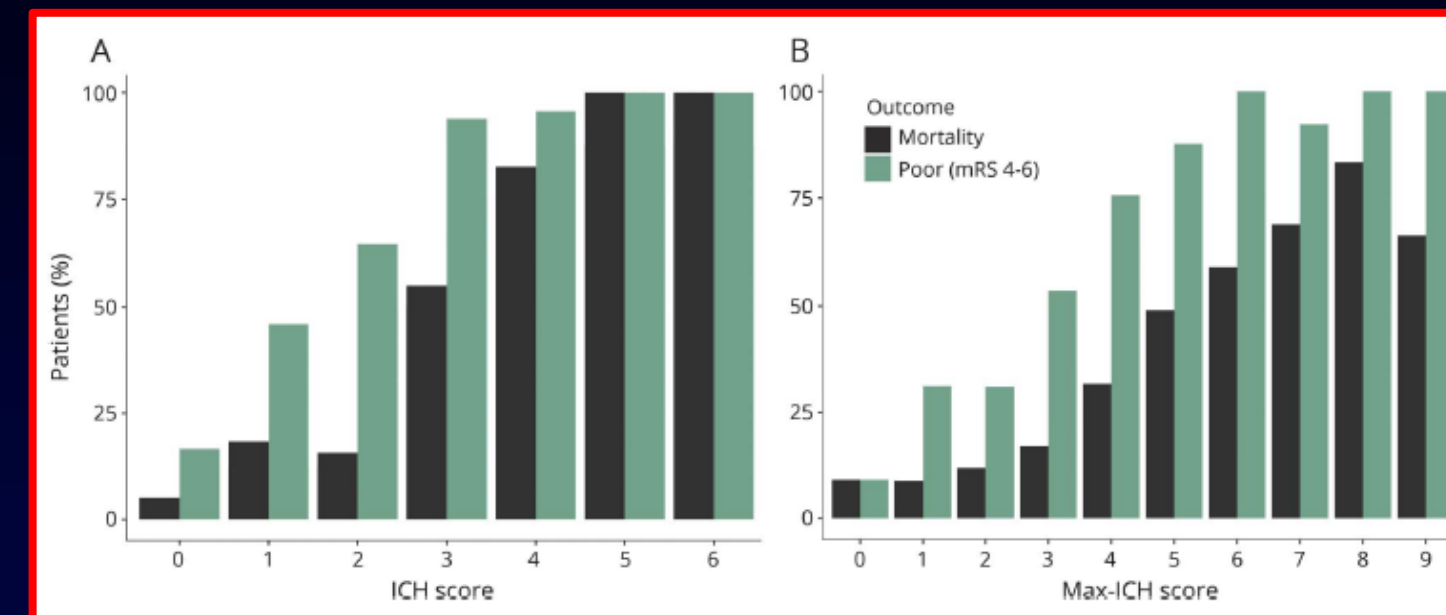
Tavola rotonda

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

ICH and Max-ICH Score



ICH score variable	Points	Max-ICH score variable	Points
Glasgow Coma Scale		NIH Stroke Scale	
3-4	2	≥21	3
5-12	1	14-20	2
13-15	0	7-13	1
		0-6	0
Age, y		Age, y	
≥80	1	≥80	3
<80	0	75-79	2
		70-74	1
		≤69	0
Hematoma volume, mL		Hematoma volume, mL	
≥30	1	Lobar ≥30	1
<30	0	Lobar <30	0
		Nonlobar ≥10	1
		Nonlobar <10	0
Intraventricular hemorrhage		Intraventricular hemorrhage	
Yes	1	Yes	1
No	0	No	0
Infratentorial hemorrhage		Oral anticoagulation	
Yes	1	Yes	1
No	0	No	0



Schmidt FA et al. Neurology, 2018

27 giugno 2023

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

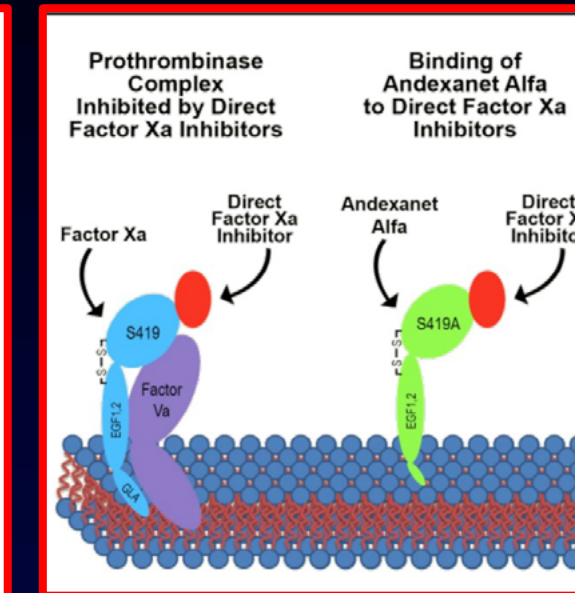
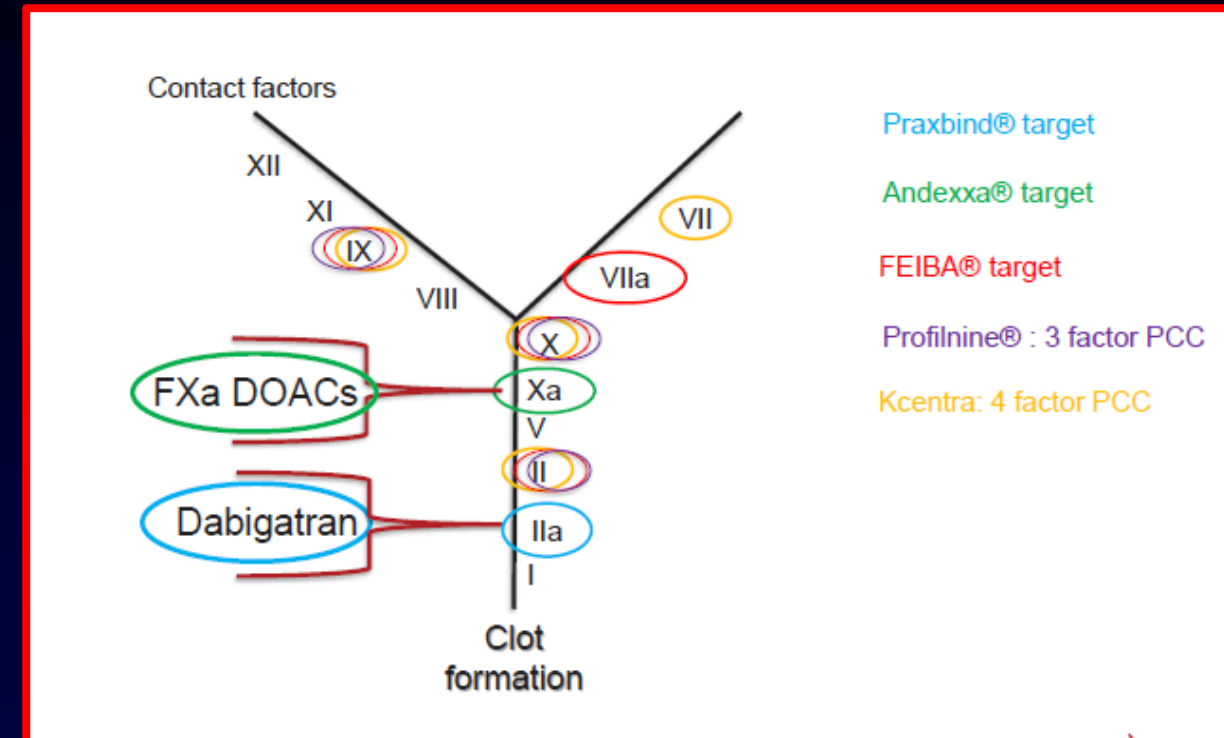
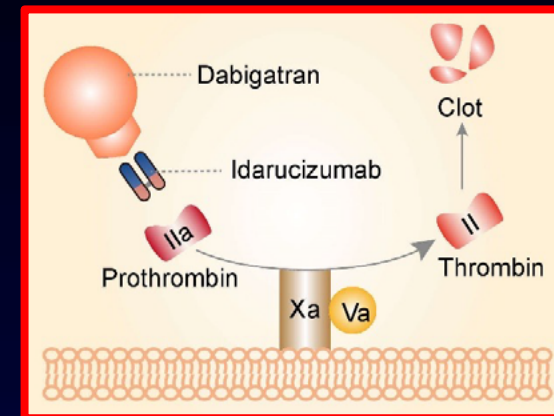
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

Reversal strategies targets or factor supplements



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

Modo di somministrazione e dosi

Idarucizumab: 5 g. ev da ripetere eventualmente in caso di recidiva di sanguinamento con tempi di coagulazione prolungati

Andexanet alfa:

	Bolo endovenoso iniziale	Infusione endovenosa continua	Numero totale di flaconcini da 200 mg necessari
Dose bassa	400 mg a una velocità target di 30 mg/min	4 mg/min per 120 minuti (480 mg)	5
Dose elevata	800 mg a una velocità target di 30 mg/min	8 mg/min per 120 minuti (960 mg)	9

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	
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Dose bassa	Dose bassa
	> 10 mg/ non nota	Dose elevata	

4PCC: 25-50 U/Kg ev



27 giugno 2023

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

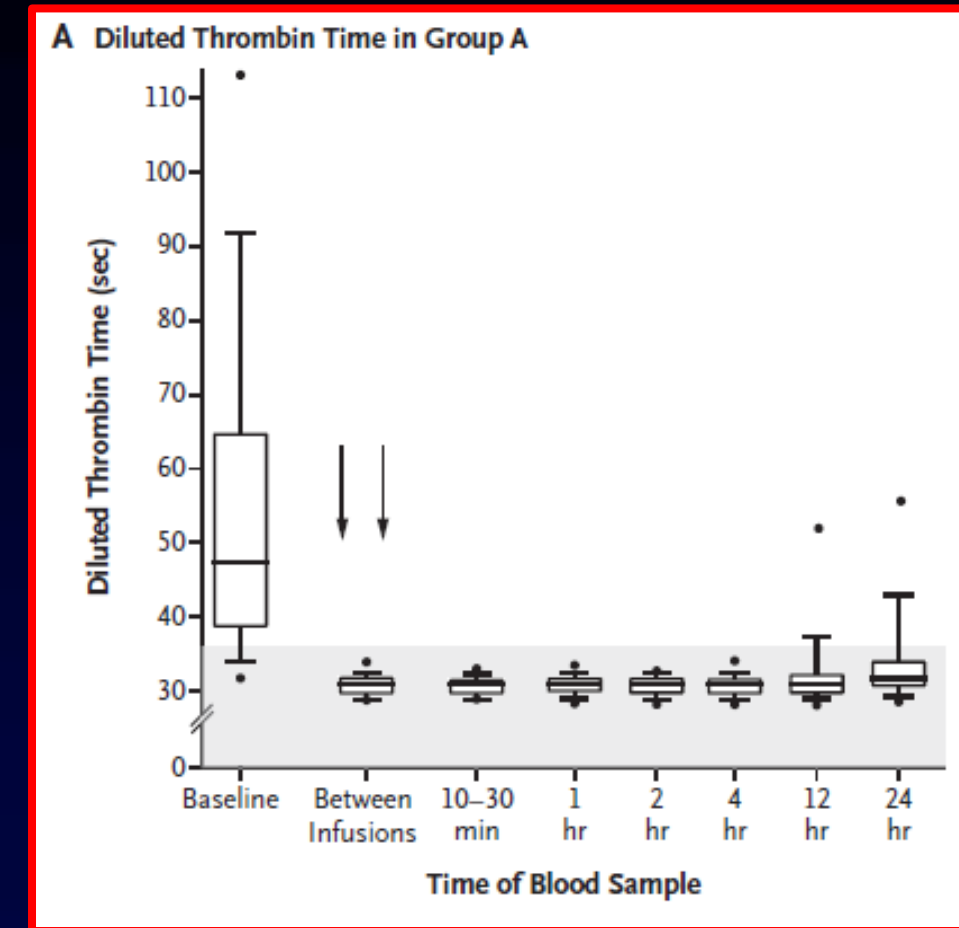
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

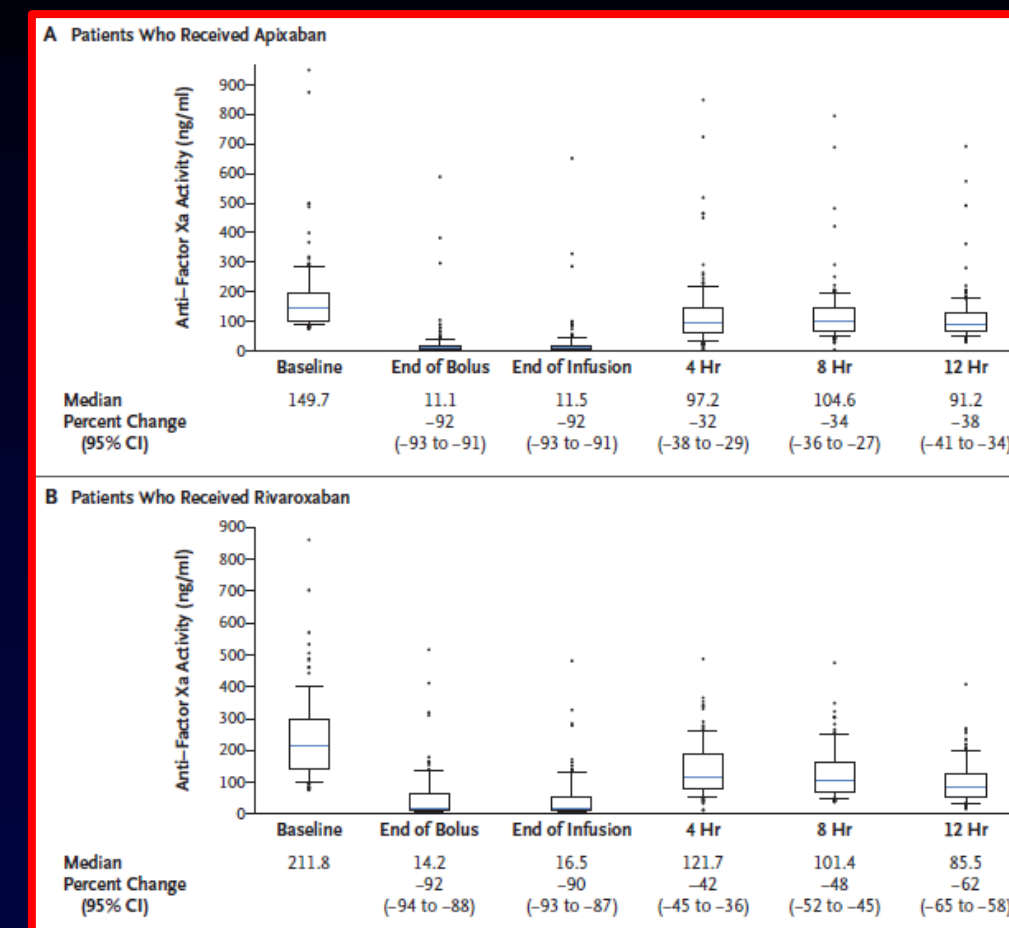
SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:
appropriatezza nell'uso degli antidoti

Idarucizumab for Dabigatran Reversal



Pollack CV et al. NEJM, 2017

Andexanet alfa for Factor Xa Inhibitors Reversal



Connolly SJ et al. NEJM, 2019



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

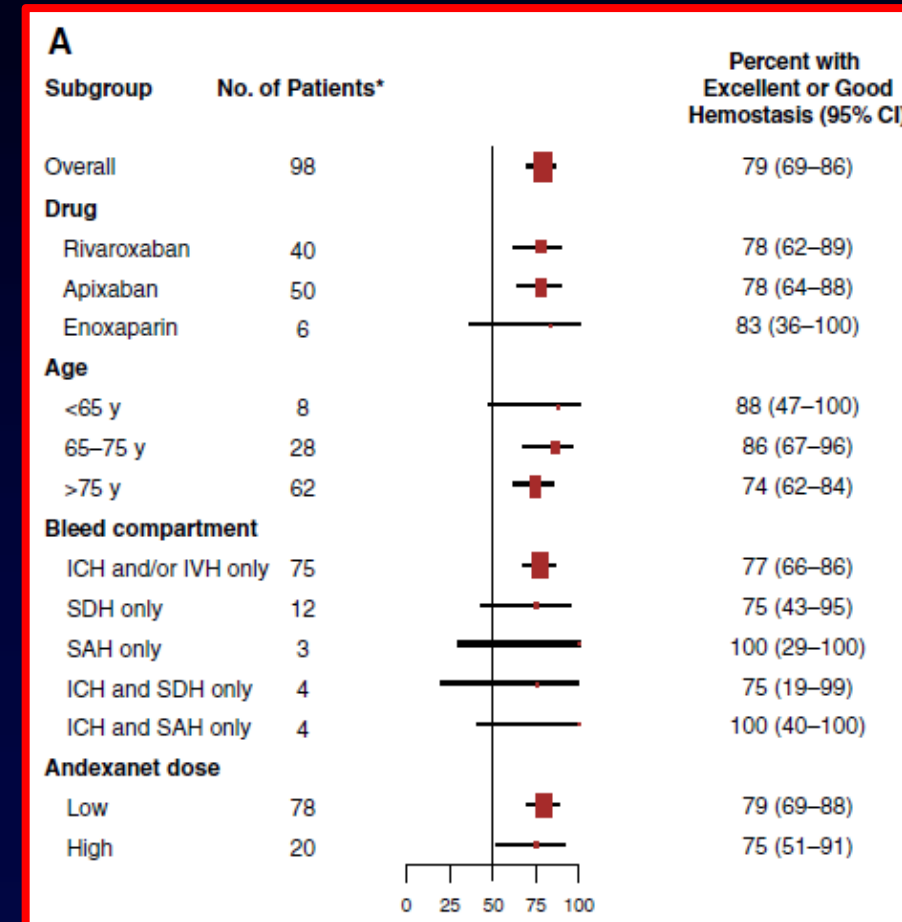
Hemostatic Efficacy of DOACs Reversal

Excellent: 0%-20% increase in hematoma size

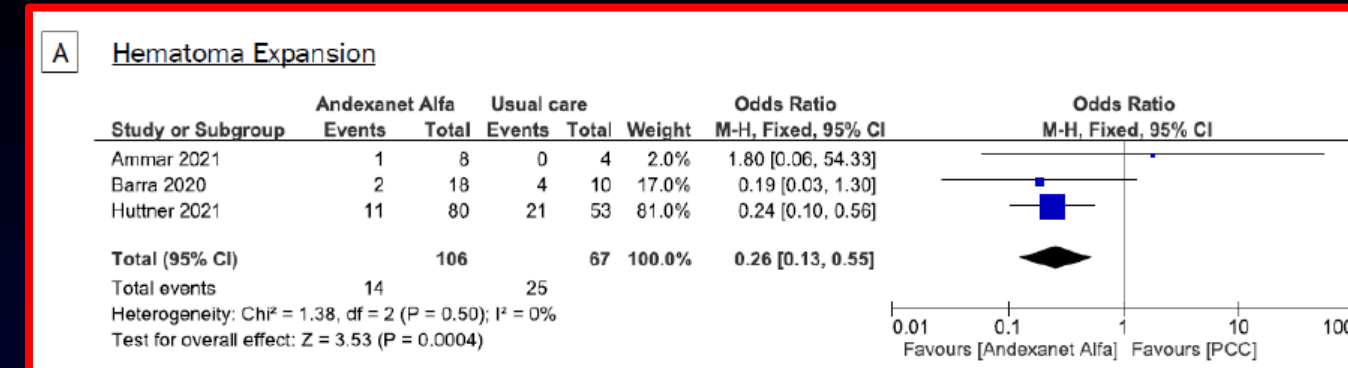
Good: increase 20%-35%



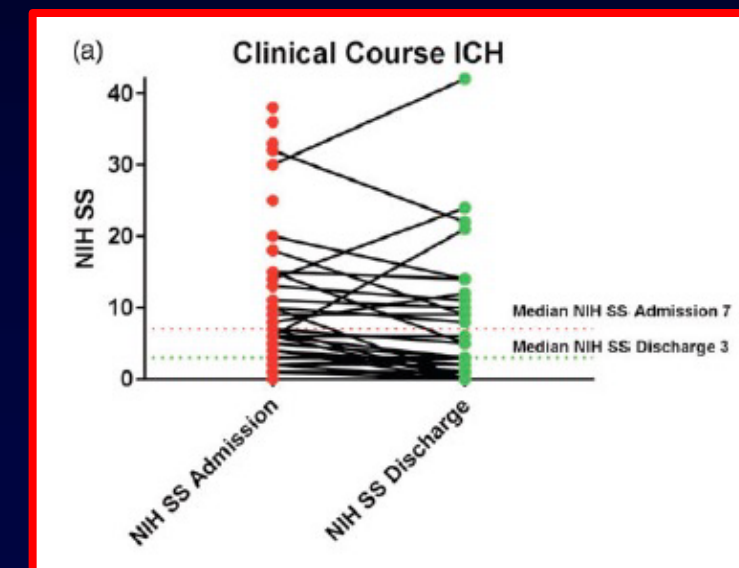
Intracranial spontaneous hemorrhage ANNEXA-4 Substudy



Demchuck AM et al. Stroke, 2021



Huttner HB et al. Stroke, 2022



Kermer P et al. Int J Stroke, 2020

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

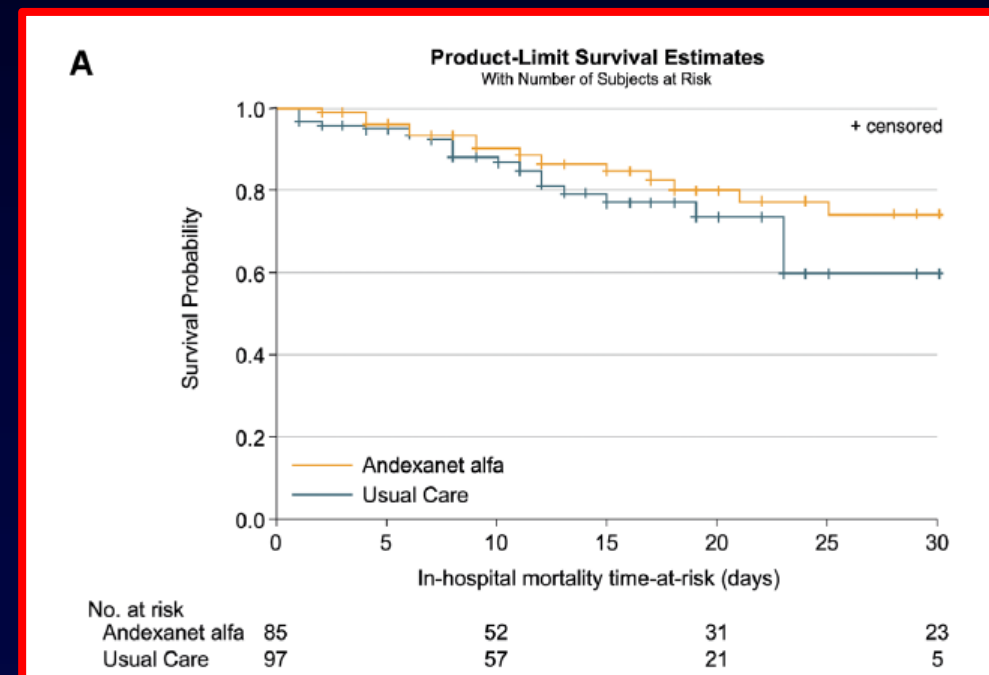
Clinical outcomes in patients with DOACs related ICH



Study name	Agent	RCT	Total no. of patients (n)	Patients with ICH (n)	Fatal ICH (%)	Time of evaluation (days)
ANNEXA-4 [4]	Factor Xa inhibitors antidote	No	67	28	21.4	30
RE-VERSE AD [10]	Idarucizumab	No	503	98	16.3	30

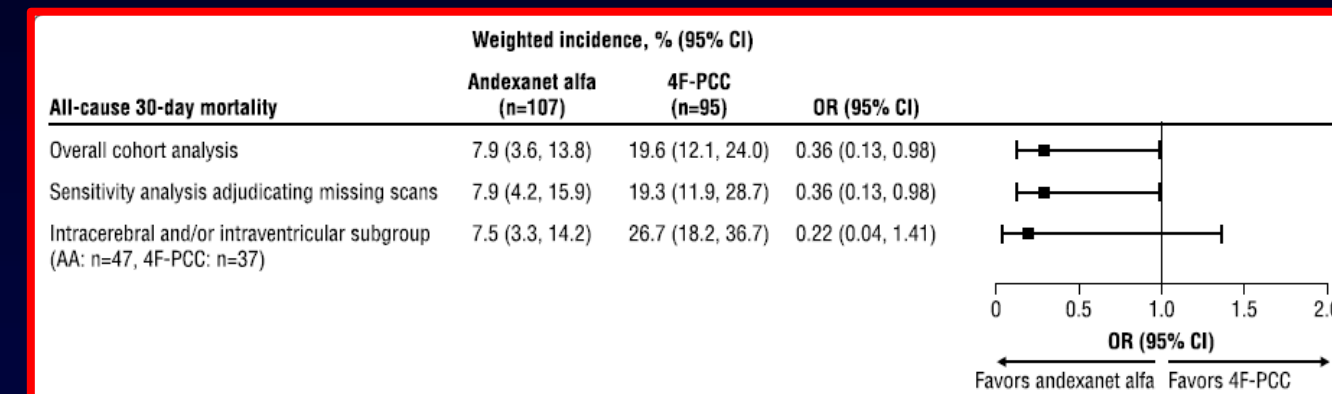
ICH, intracranial hemorrhage; RCT, randomized controlled trial.

ANNEXA-4 and RETRACE II



Huttner HB et al. Stroke, 2022

ANNEXA-4 and 4F-PCC US healthcare system



Costa OS et al. Critical Care, 2022

27 giugno 2023

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

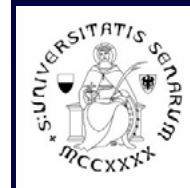
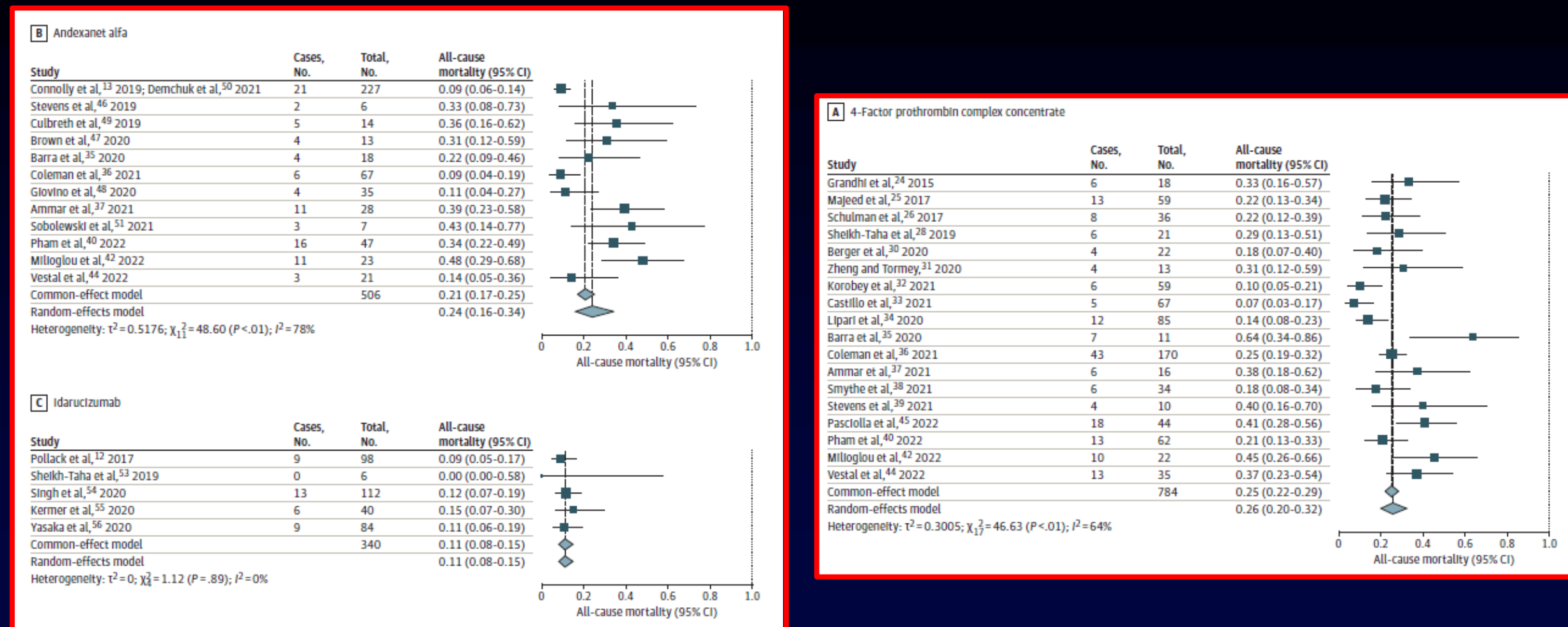
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

Mortality Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage



Chaudhary R et al. Jama Netork Open, 2022

27 giugno 2023

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

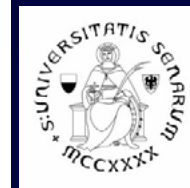
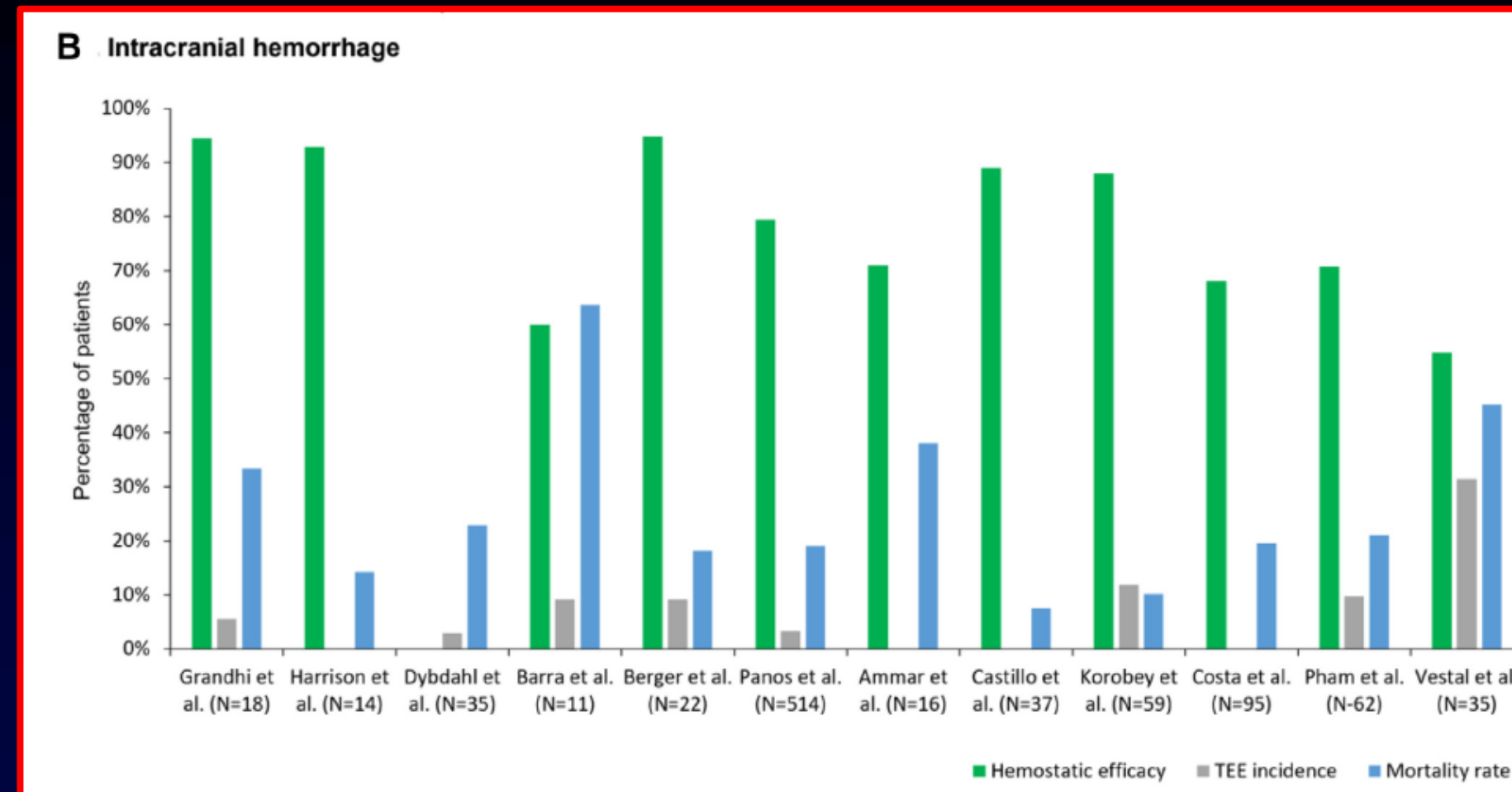
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

Four Factor Prothrombin Complex Concentrate for treatment of Bleeding Related to Direct Oral Anticoagulants



Sarode R et al. Ann Int 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

Thrombotic event after Reversal DOACs in Intracranial Hemorrhage

- Patient's intrinsic thrombotic risk
- Activation of coagulation concomitant with bleeding
- Withdrawal of the anticoagulant
- Reversal agent itself

ANNEXA-4 Final study

Thrombotic Events within 30 days from Andexanet administration

Variable	All patients (N=479)	Gastrointestinal (n=109)	Intracranial hemorrhage (n=331)	Other (n=39)	P value*
Patients restarting oral anticoagulants	130 (27.1)	50 (45.9)	38 (11.5)	22 (56.4)	<0.001
Thrombotic event before restart†	11 (8.5)	3 (6.0)	5 (8.6)	3 (13.6)	0.535
Thrombotic event after restart†	0	0	0	0	-
Patients restarting any anticoagulants	323 (67.4)	64 (58.7)	227 (68.6)	32 (82.1)	0.021
Thrombotic event before restart†	17 (5.3)	3 (4.7)	9 (4.0)	5 (15.6)	0.031
Thrombotic event after restart†	16 (5.0)	0	15 (6.6)	1 (3.1)	0.063

All data are expressed as n (%), except for P values. The academic adjudication committee was independent.

*Fisher exact test was used if the smallest cell count was <5; otherwise, a χ^2 test was used.

†Denominator is number of patients anticoagulated.

Thrombotic events: 38% within 6 days
62% 6-30 days after treatment

Milling TJ et al. Circulation, 2023



27 giugno 2023

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

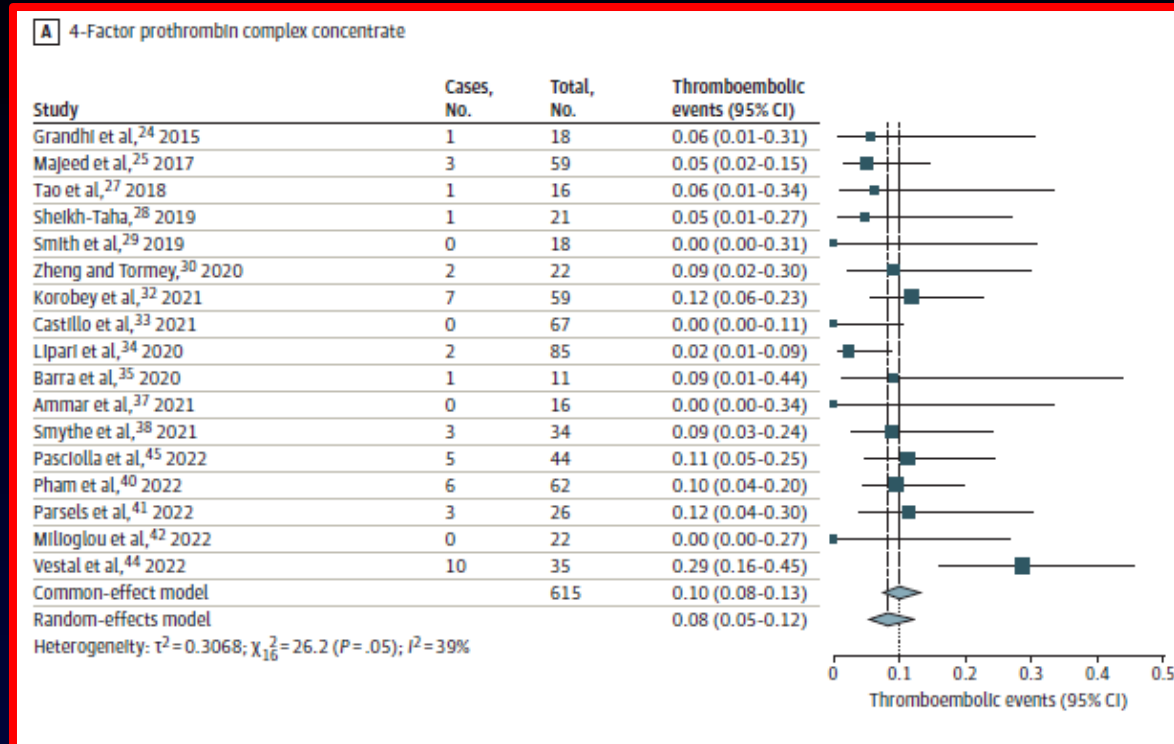
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



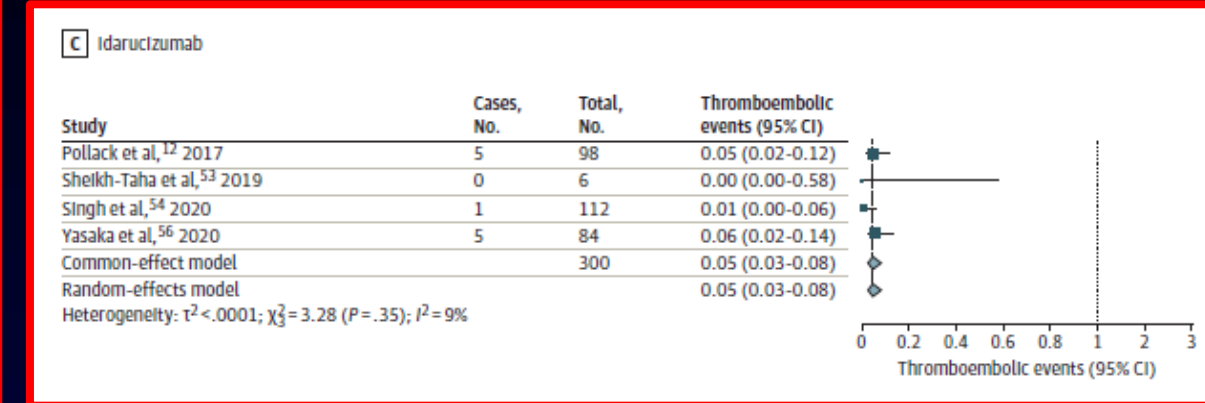
Tavola rotonda

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

Thrombotic event after Reversal DOACs in Intracranial Hemorrhage



Chaudhary R et al. Jama Network Open, 2022



Anticoagulation Reverse

Mortality rate

Thromboembolic event rate

4-PCC
Andexanet alfa
Idarucizumab

77%
80%
82%

26%
20%
11%

8%
10.4%
5%

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 screenshot shows the FDA website for ANEXXA. The top navigation bar includes the FDA logo and a search bar. The main heading is "ANEXXA" with social media sharing options. Below this, there is a sidebar with "Cellular & Gene Therapy Products" and "Approved Cellular and Gene Therapy Products". The main content area displays the following information:

STN: BLA 125586
Proper Name: coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo
Trade Name: ANEXXA
Manufacturer: Alexion Pharmaceuticals, Inc.
Indication:
• Indicated for patients treated with rivaroxaban and apixaban, when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding

Content current as of: 05/28/2022

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ANEXXA safely and effectively. See [Full Prescribing Information for ANEXXA](#).

ANEXXA® (coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo)
Lyophilized powder for solution for intravenous injection
Initial U.S. Approval: 2018

WARNING: THROMBOEMBOLIC RISKS, ISCHEMIC RISKS, CARDIAC ARREST, AND SUDDEN DEATHS

See full prescribing information for complete boxed warning

Treatment with ANEXXA has been associated with serious and life-threatening adverse events, including: [\(5.1\)](#)

- Arterial and venous thromboembolic events
- Ischemic events, including myocardial infarction and ischemic stroke
- Cardiac arrest
- Sudden deaths

Monitor for thromboembolic events and initiate anticoagulation when medically appropriate. Monitor for symptoms and signs that precede cardiac arrest and provide treatment as needed.

27 giugno 2023

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

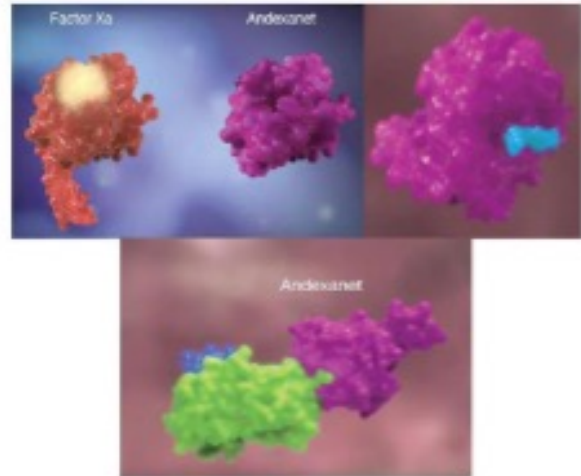

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

THROMBOSIS
ANNEXa-I
Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor




Emorragia Intraparenchimale
•
Terapia con Anticoagulanti orali inibitori diretti del (Xa: Apixaban (Eliquis), Edoxaban (Lixiana), Rivaroxaban (Xarelto)

Timing
✓ 6h tra esordio dei sintomi e TC basale
✓ 15h Tra ultima assunzione di AOD e Randomizzazione
- (Se orario ignoto possibilità di testare l'attività anti-FXa)

Criteri di INCLUSIONE
✓ > 18 anni
✓ Tempo tra TC/RM basale e randomizzazione <2h, possibile ripetere TC

Criteri di ESCLUSIONE
• Intervento NCH nelle prime 12h dalla randomizzazione (embolizzazione OK)
• GCS<7
• Età ≥ 90 anni
• Volume ematoma > 60 mL
• Evento trombotico nelle ultime 2 settimane (TVP, EP, CID, IMA, TIA, Ictus ischemico)
• Scompenso cardiaco acuto, Shock
• Sepsi/Shock settico
• Gravidanza o allattamento
• Utilizzo negli ultimi 7 giorni di: VKA, Dabigatran, Complesso protrombinico concentrato e derivati
• **Low dose Intake** (Rivaroxaban ≤ 10 mg; Apixaban ≤ 5 mg; Edoxaban ≤ 30 mg)



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



Andexxa Phase IV trial stopped early after achieving pre-specified criteria on haemostatic efficacy versus usual care

PUBLISHED
5 June 2023

Dear ANNEXa-I Investigator and Study Coordinator,

On behalf of PHRI, Alexion and AstraZeneca, we would like to inform you of the following:

- A pre-specified interim analysis on the primary endpoint was performed as planned on 31 May 2023.
- **The primary efficacy objective of the ANNEXA-I study (Andexanet Alfa-18-513) was met:**

- Variazione del punteggio NIHss dal basale a 12 ore di 6 punti o meno
- Aumento del volume dell'ematoma a 12 ore inferiore al 35%
- Nessuna terapia di salvataggio somministrata tra le 3 e le 12 ore dopo la randomizzazione



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

Guidelines



- 2022 American Heart Association/American Stroke Association
- 2021 European Heart Rhythm Association
- 2020 American College Cardiology
- 2019 European Stroke Organisation
- 2018 American Society of Hematology

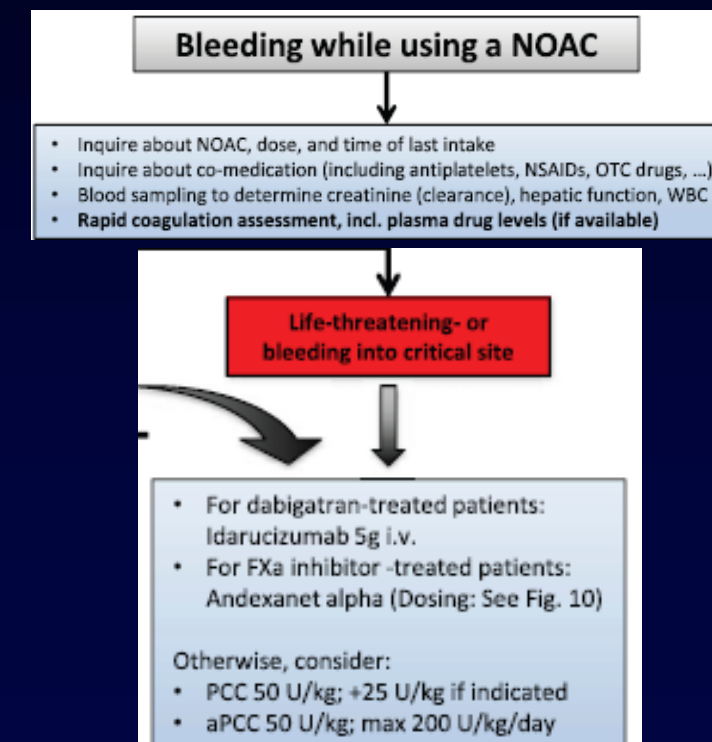
Recommendations for Anticoagulant-Related Hemorrhage

Referenced studies that support recommendations are summarized in Data Supplements 1B and 1C.

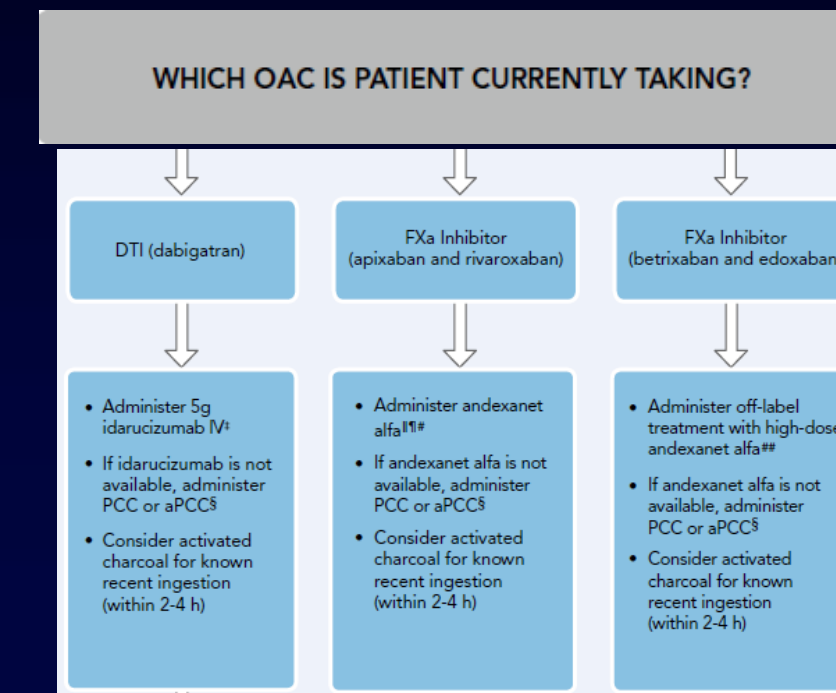
COR	LOE	Recommendations
1	C-LD	1. In patients with anticoagulant-associated spontaneous ICH, anticoagulation should be discontinued immediately and rapid reversal of anticoagulation should be performed as soon as possible after diagnosis of spontaneous ICH to improve survival. ¹⁰²

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. ^{106,107}
2a	B-NR	6. In patients with dabigatran-associated spontaneous ICH, idarucizumab is reasonable to reverse the anticoagulant effect of dabigatran. ¹⁰⁸

AHA/ASA 2022



EHRA 2021



ACC 2020

27 giugno 2023

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

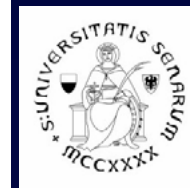
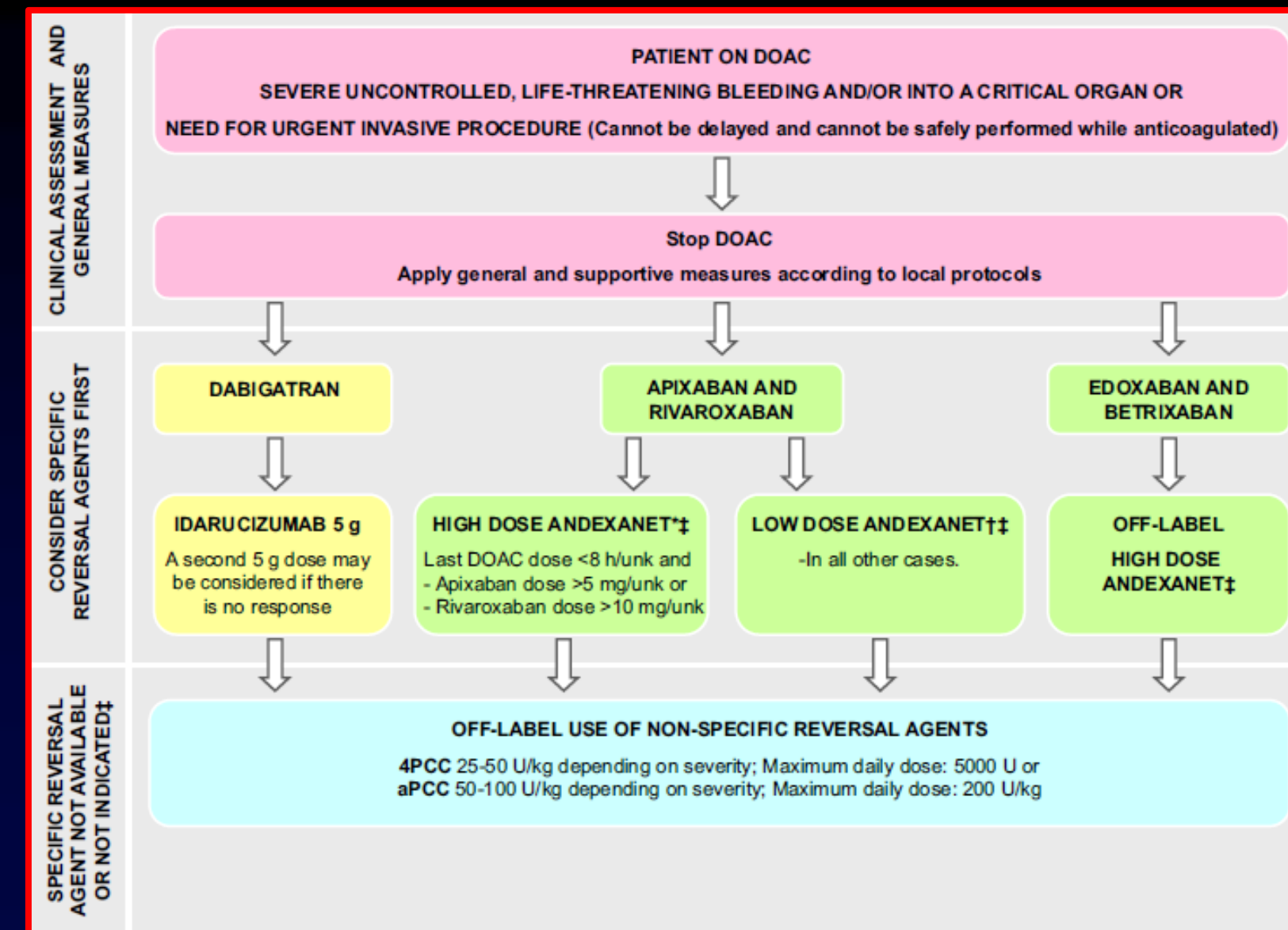
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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

When and How to Use Reversal Agents for Direct Oral Anticoagulants



Gomez-Outes A et al. Curr Cardiol Rep, 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



27 giugno 2023

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

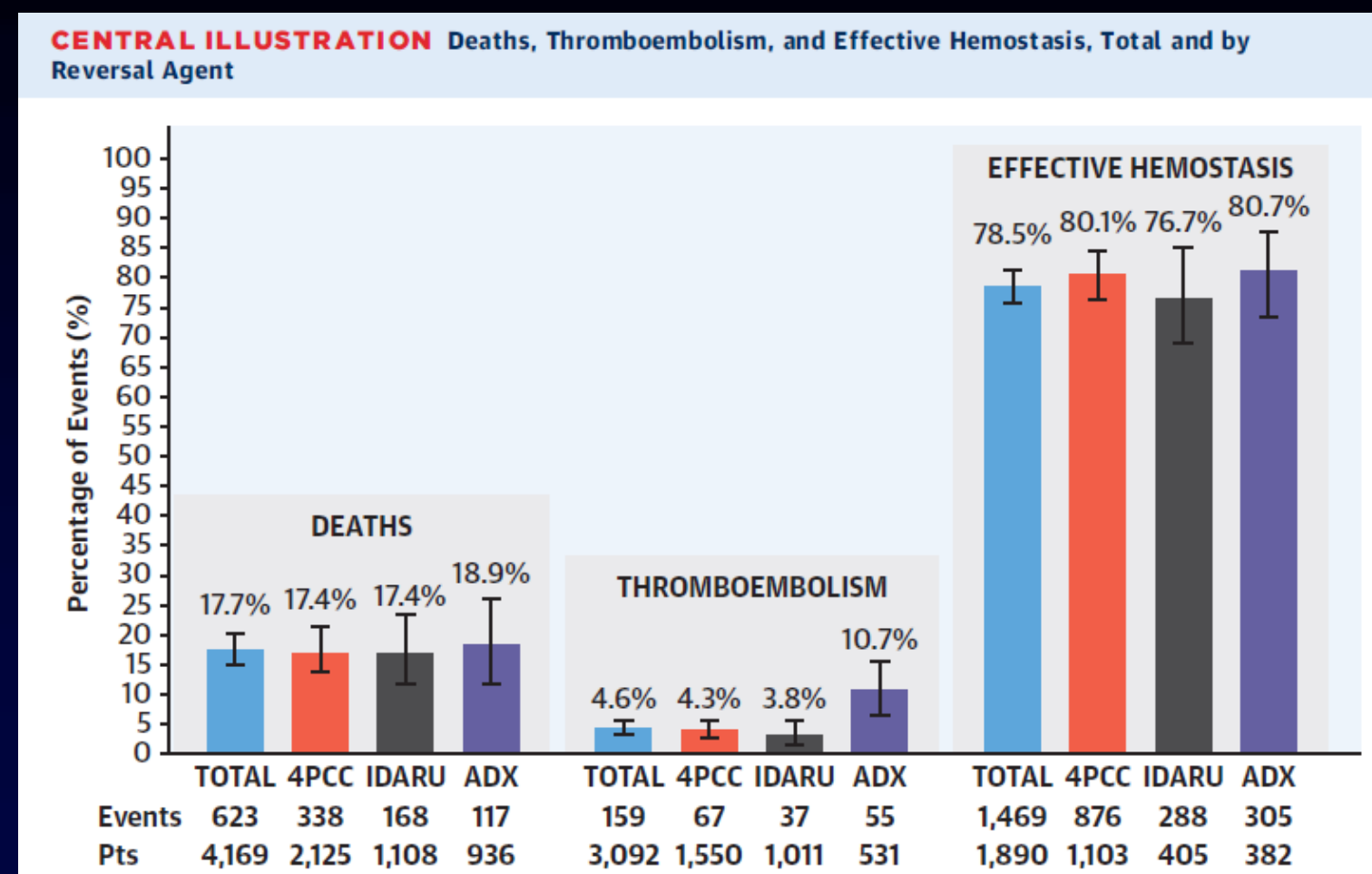
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



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



Gomez-Outes A et al. J Am Coll Cardiol, 2021

27 giugno 2023

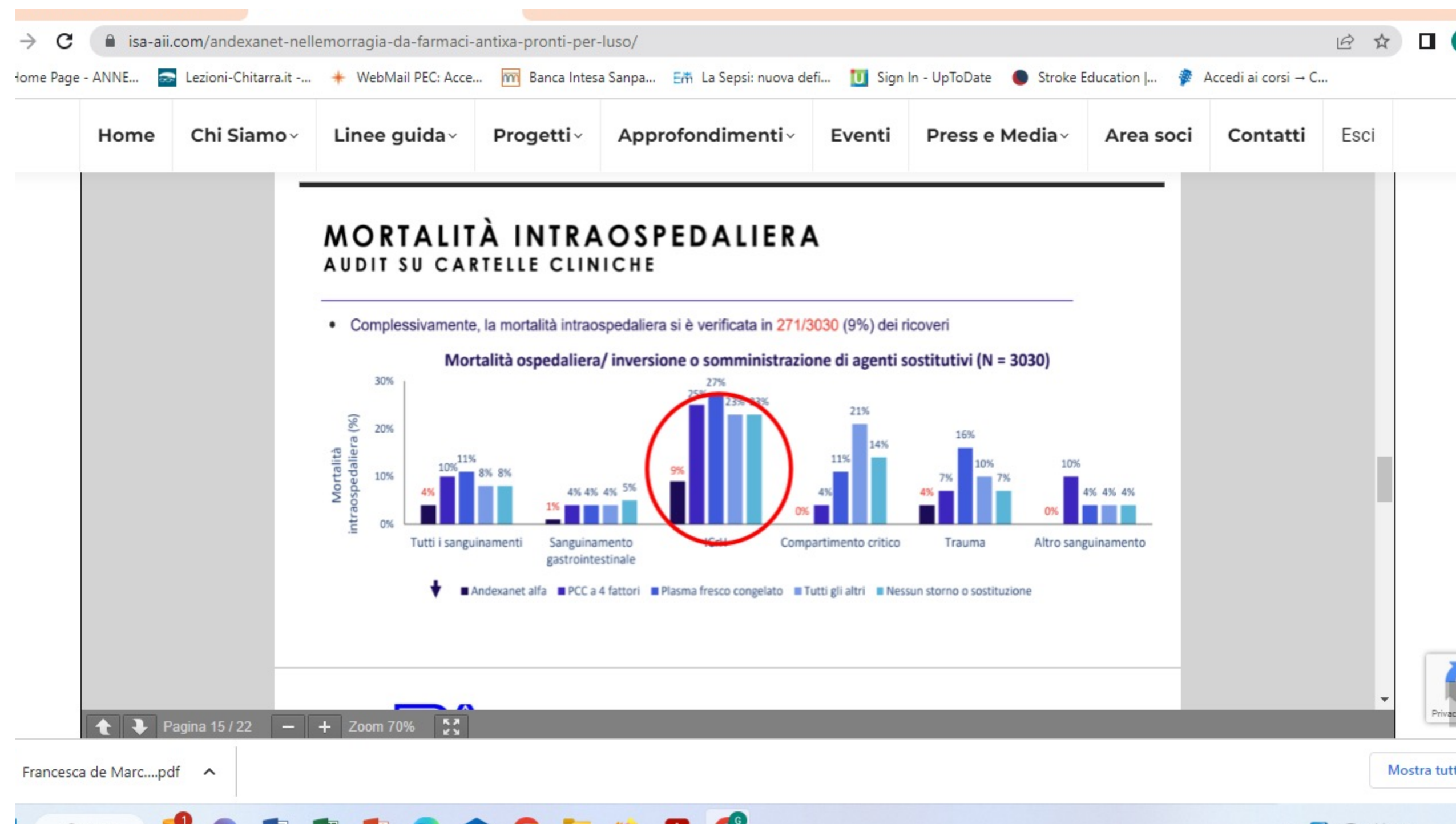
Palazzo del Pegaso - Sala Affreschi, Via Cavour, 4 Firenze

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

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



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

Eventi tromboembolici

ANDEXXA® (coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo)
Lyophilized powder for solution for intravenous injection
Initial U.S. Approval: 2018

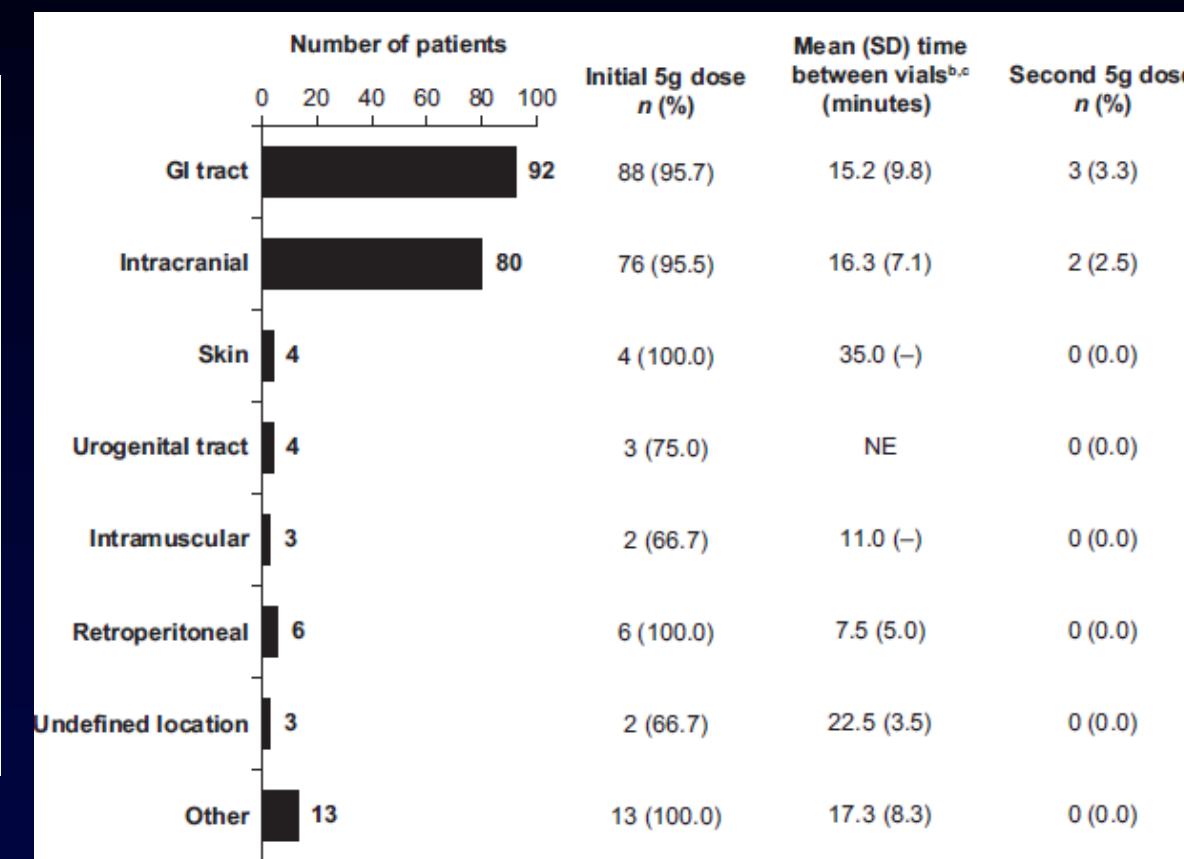
WARNING: THROMBOEMBOLIC RISKS, ISCHEMIC RISKS, CARDIAC ARREST, AND SUDDEN DEATHS

See full prescribing information for complete boxed warning

Treatment with ANDEXXA has been associated with serious and life-threatening adverse events, including: (5.1)

- Arterial and venous thromboembolic events
- Ischemic events, including myocardial infarction and ischemic stroke
- Cardiac arrest
- Sudden deaths

Monitor for thromboembolic events and initiate anticoagulation when medically appropriate. Monitor for symptoms and signs that precede cardiac arrest and provide treatment as needed.



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

Acute intracranial hemothage

Urgent anticoagulant reversal is indicated for patients with acute intracerebral, intraventricular, subarachnoid or subdural hemorrhage associated with active anticoagulation

When to use a Reversal agent

Quantitative Measures

DOAC	LC-MS/MS	dTT	ECT	ECA	Anti-Xa
Dabigatran	✓	✓	✓	✓	-
Apixaban	✓	-	-	-	✓
Edoxaban	✓	-	-	-	✓
Rivaroxaban	✓	-	-	-	✓

LC-MS/MS = liquid chromatography–tandem mass spectrometry
dTT = dilute thrombin time
ECT = ecarin clotting time
ECA = ecarin clotting assay

Tomaselli GF et al. J Am Coll Cardiol. 2020; 76:594-622.

Qualitative Measures

Drug Levels

may contribute to bleeding or surgical bleeding risk
d
k

	aPTT	TT	PT	Anti-FXa (UFH/LMWH)
	✓	✓	-	-
b	-	-	-	✓

ally relevant levels, Normal TT: excludes clinically
r if significant or insignificant levels

le on-therapy or above on-therapy levels, Anti-FXa:
bably excludes clinically relevant levels

Tomaselli GF et al. J Am Coll Cardiol. 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

NEUTRALIZZAZIONE DELLA TAO CON AVK

- Vitamina K1 ev: 10 mg in 100 mL fisiologica in 30 min
- Complesso protrombinico:
 - INR <2.0 → 20 U/kg
 - INR 2.0-4.0 → 30 U/kg
 - INR 4.0-6.0 → 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

(2018)

Table 11 Plasma levels and coagulation assays in patients treated with NOACs for stroke prevention in AF

	Dabigatran ^{97,548,549}	Apixaban ⁵⁵⁰	Edoxaban ^{98,100}	Rivaroxaban ^{519,520,551}
Expected plasma levels of NOACs in patients treated for AF*				
Peak levels	52–383	69–321	101–288	178–343
Trough levels	28–215	34–230	12–43	12–137
Expected impact of NOACs on routine coagulation tests^{148,150,158,549,552–554}				
PT	(↓) peak (↓) if supratherapeutic ¹⁴⁹	(↓) at peak	↑ at therapeutic levels (if sensitive assay is used) Normal values do not exclude trough levels	↑ at therapeutic levels (if sensitive assay is used) Normal values do not exclude trough levels
aPTT	↑↑(↓) Normal values exclude supratherapeutic- but not therapeutic levels	(↓) at peak	(↓) at peak	(↓) at peak
ACT	↑(↓) Consistent with effect on aPTT	(↓)	(↓)	(↓)
TT	↑↑↑↑ Normal values exclude presence of Dabigatran	–	–	–

ACT, activated clotting time; AF, atrial fibrillation; aPTT, activated prothrombin time; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PT, prothrombin time.
*[ng/ml] 5–95% percentiles for FXa inhibitors and 10–90% percentiles (ng/ml) for Dabigatran.

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 **Italian Newsletter** April 2023 **ALEXION**
AstraZeneca Rare Disease

Dear Investigators and Study Coordinators
Welcome to the Italy Enrollment Dashboard!

Interim analysis ongoing! Thanks to your great job the data cleaning in Italy is achieving the deadline!

THANK YOU!

GLOBAL ENROLLMENT

Country	Enrolled patients
Canada	28
United States	28
Austria	30
Belgium	29
Czech Republic	4
Denmark	7
Estonia	0
Finland	9
France	30
Germany	190
Greece	6
Hungary	4
Israel	33
Italy	38
Latvia	4
Lithuania	3
Netherlands	24
Norway	5
Poland	5
Portugal	3
Sweden	2
Spain	34
Switzerland	6
UK	17

ITALIAN ENROLLMENT

Italy Active Sites	Screened Patients	Randomized Patients
Toni	3	3
Del Sette	1	1
Becattini	4	4
Anticoli	1	1
Diomed	2	2
De la Marca	14	9
Roveri	3	3
Zini	16	15
Martini	0	0
Citerio	0	0
Bonato	0	0
Orlandi	0	0

2 new patients enrolled at the sites of Dr. Becattini and Dr. Zini

Congrats!

THANK YOU for your continued contributions to this trial. Your hard work and dedication is really appreciated!

27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

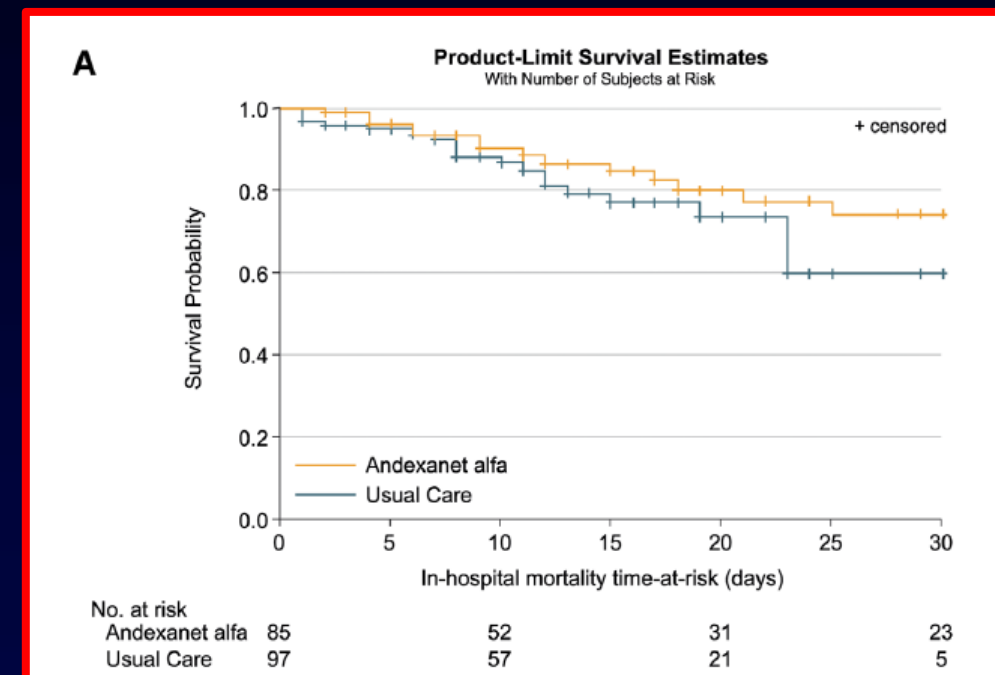
SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:
appropriatezza nell'uso degli antidoti

Clinical outcomes in patients with DOACs related ICH

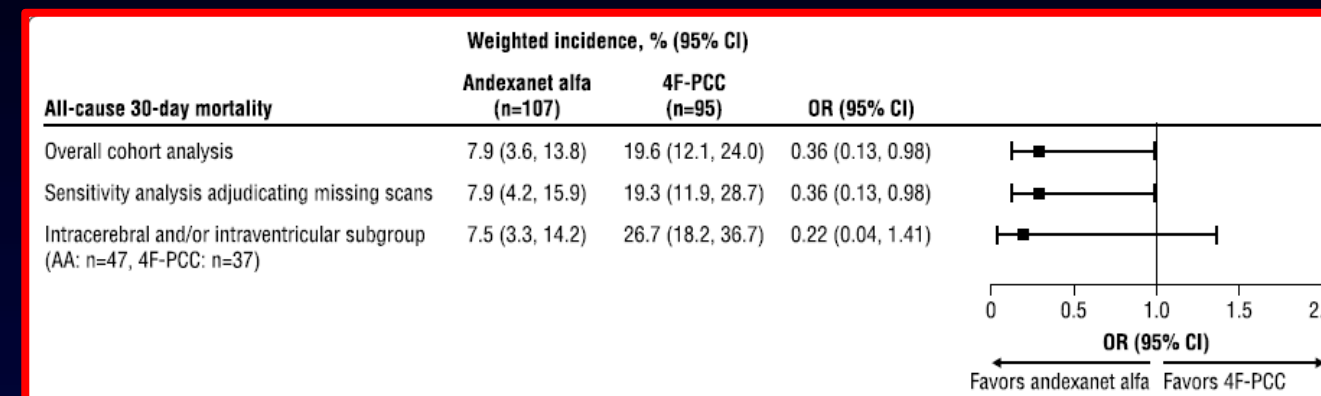


Study name	Agent	RCT	Total no. of patients (n)	Patients with ICH (n)	Fatal ICH (%)	Time of evaluation (days)
ANNEXA-4 [4]	Factor Xa inhibitors antidote	No	67	28	21.4	30
RE-VERSE AD [10]	Idarucizumab	No	503	98	16.3	30

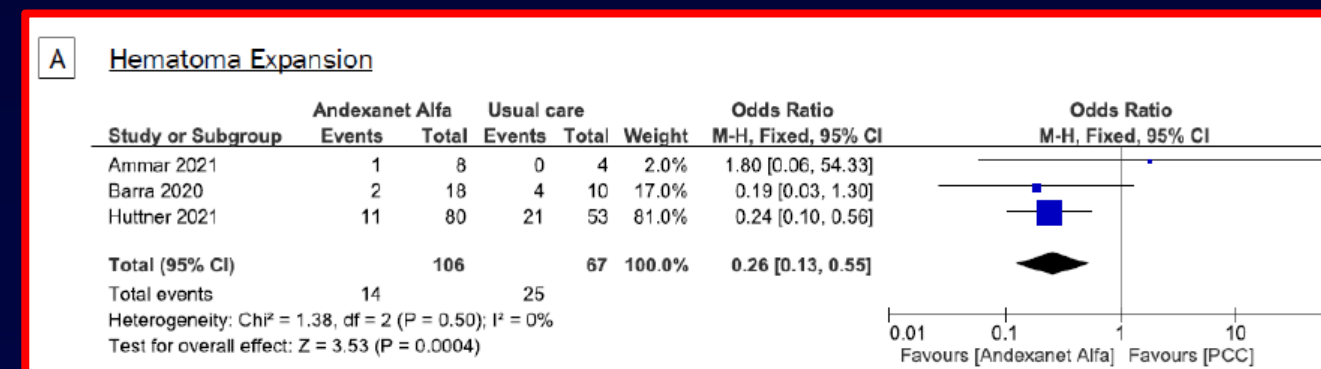
ICH, intracranial hemorrhage; RCT, randomized controlled trial.



Huttner HB et al. Stroke, 2022



Costa OS et al. Critical Care, 2022



Huttner HB et al. Stroke, 2022

27 giugno 2023

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

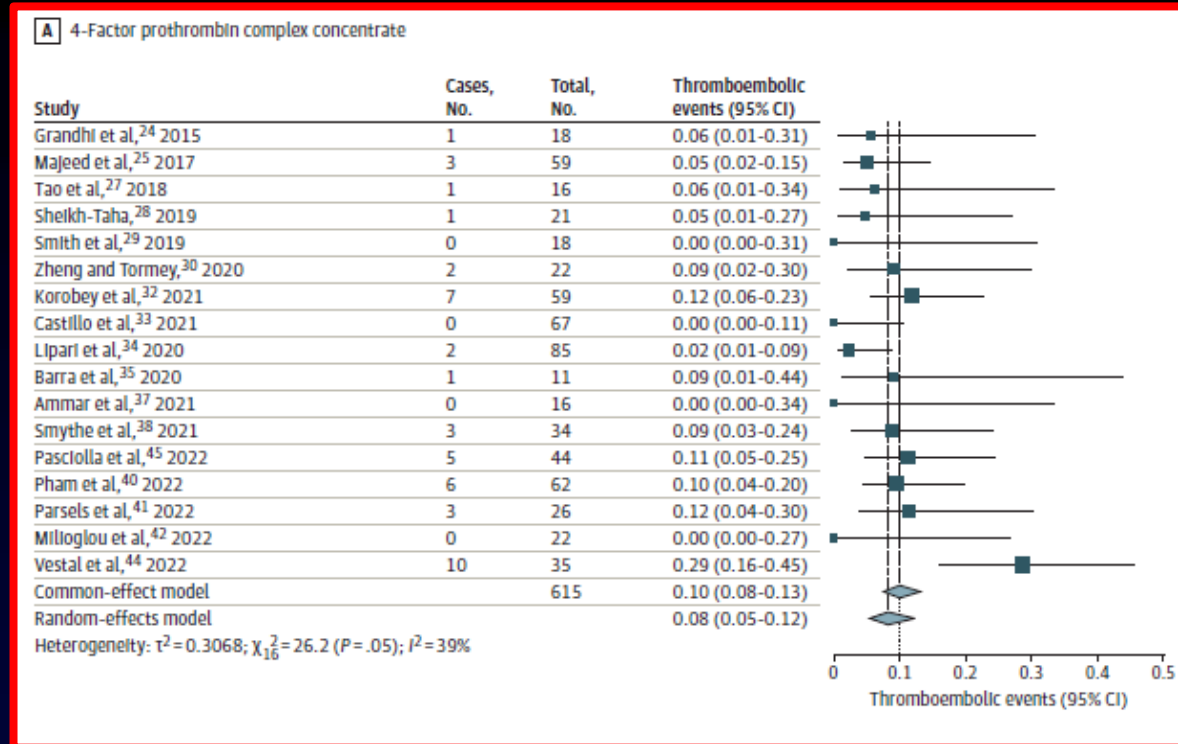
CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



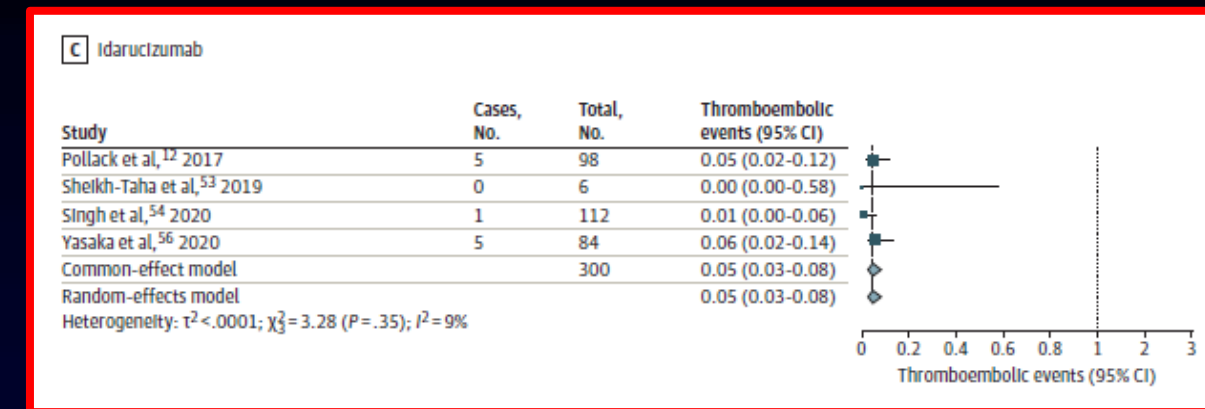
Tavola rotonda

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

Thrombotic event after Reversal DOACs in Intracranial Hemorrhage



Chaudhary R et al. Jama Network Open, 2022



Anticoagulation Reverse

Mortality rate

Thromboembolic event rate

4-PCC	77%	26%	8%
Andexanet alfa	80%	20%	10.4%
Idarucizumab	82%	11%	5%

Percentage of patients with ICH at enrollement in the studies of andexanet alfa, idarucizumab and 4-PCC was 64%, 33% and 12%

27 giugno 2023

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

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI



Tavola rotonda

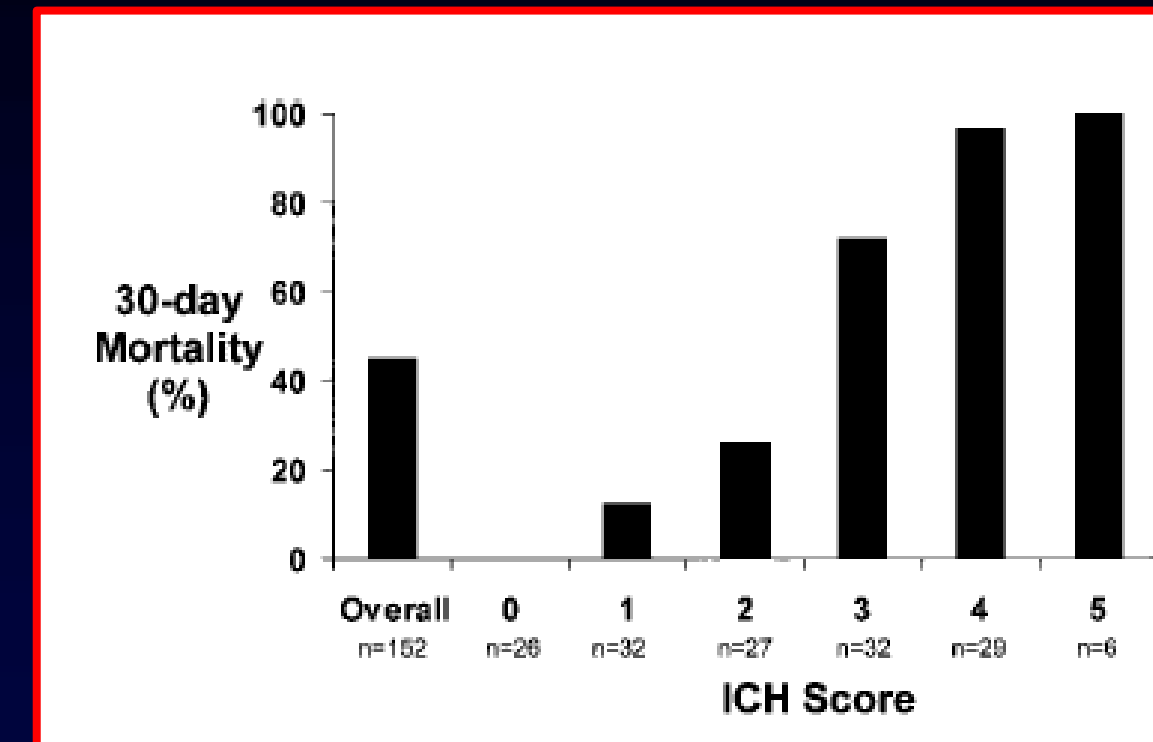
SULLA CORRETTA GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE DA NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI:
appropriatezza nell'uso degli antidoti

The ICH Score



TABLE 3. Determination of the ICH Score

Component	ICH Score Points
GCS score	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
ICH volume, cm ³	
≥30	1
<30	0
IH	
Yes	1
No	0
Infratentorial origin of ICH	
Yes	1
No	0
Age, y	
≥80	1
<80	0
Total ICH Score	0-6



Hemphill JC et al. Stroke, 2001

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

Prevalenza ed incidenza in Toscana

- 11.000 nuovi ictus per anno, di cui l'80% sono ischemici
- 1650 ictus emorragici (80% emorragia intraparenchimale e 20% emorragia subaracnoidea).



Mortalità a 30 giorni nei pazienti con stroke

Tabella 4:X – Tassi di letalità per ictus in relazione al tipo di malattia cerebrovascolare

tipo di ictus	numero di casi	decessi	tasso di letalità	IC ₉₅
emorragia subaracnoidea	118	41	34,7%	26,2-43,3
emorragia cerebrale	588	283	48,1%	44,1-52,2
ischemia cerebrale	3-594	863	21,2%	19,9-22,6
eventi mal definiti	53	40	75,5%	63,9-87,1
totale	4-353	1-127	25,9%	24,6-27,2

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](#)