SALA CONCORDIA B

URGENZE CARDIOVASCOLARI

Moderatori: **Francesco Rocco Pugliese, Furio Colivicchi** (ANMCO)

Francesca De Marco

La fibrillazione e la terapia con anticoagulanti orali

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

XII congresso nazionale

simeu

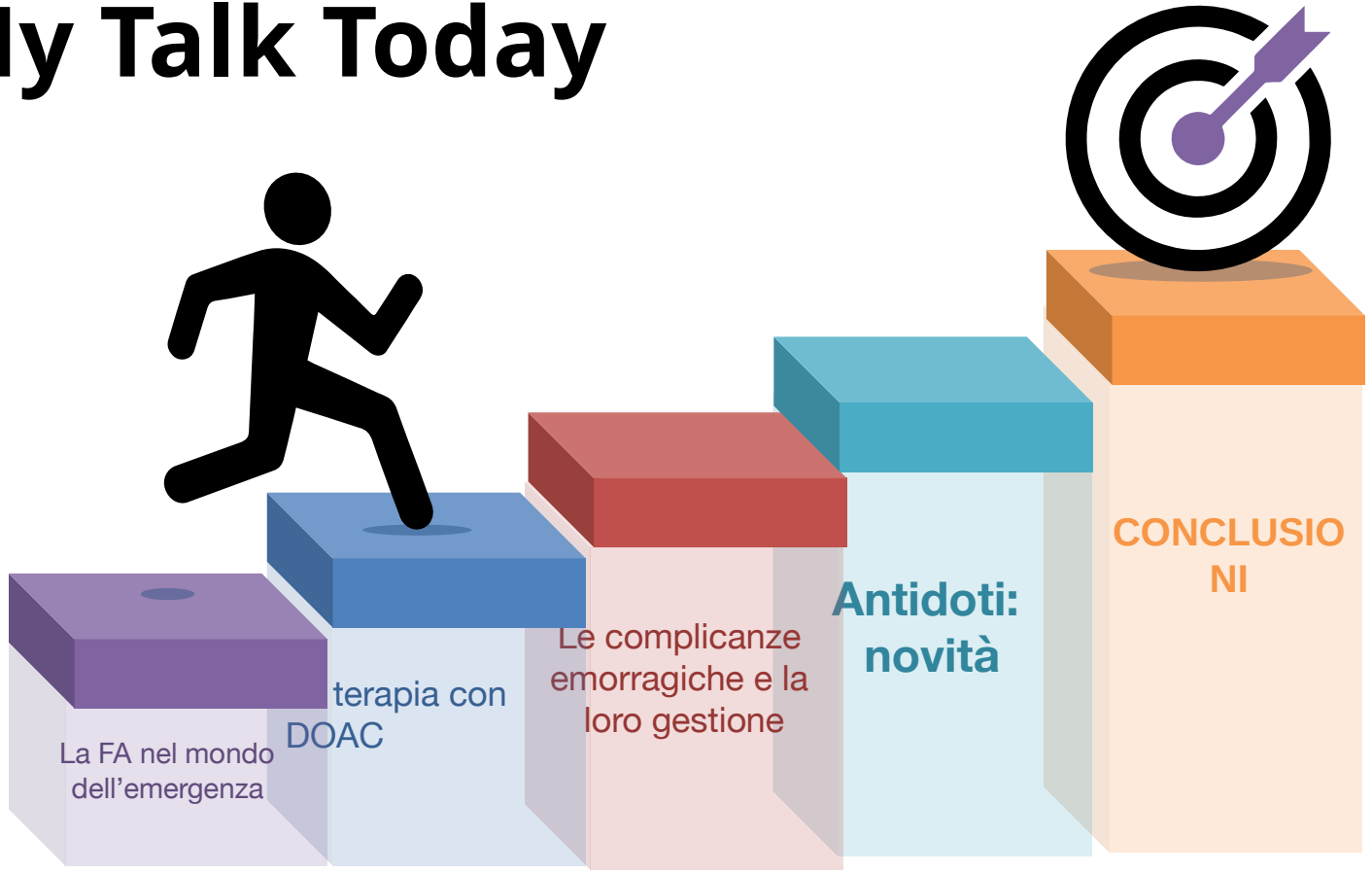
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

La Fibrillazione atriale e la terapia con anticoagulanti

Francesca De Marco
UOC Medicina d'Urgenza e PS
Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata

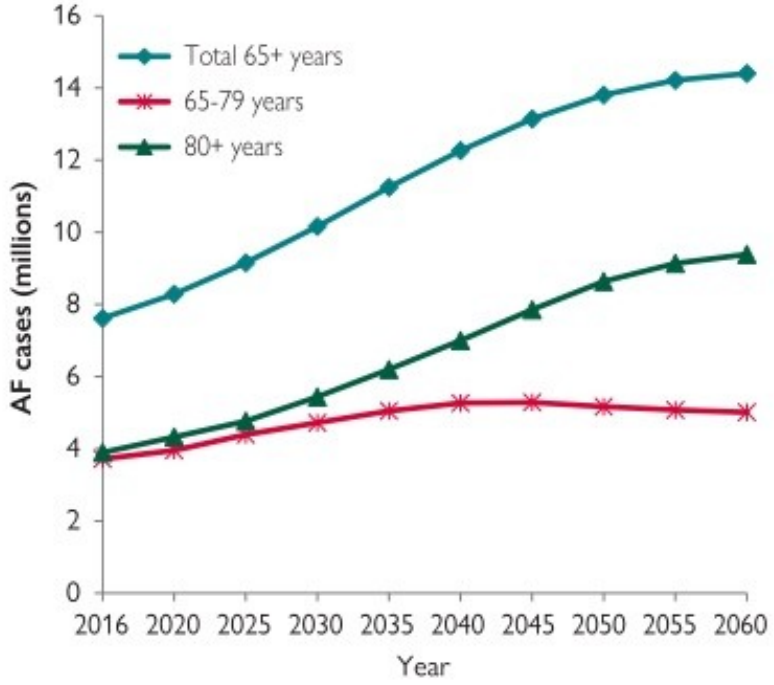
XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

My Talk Today

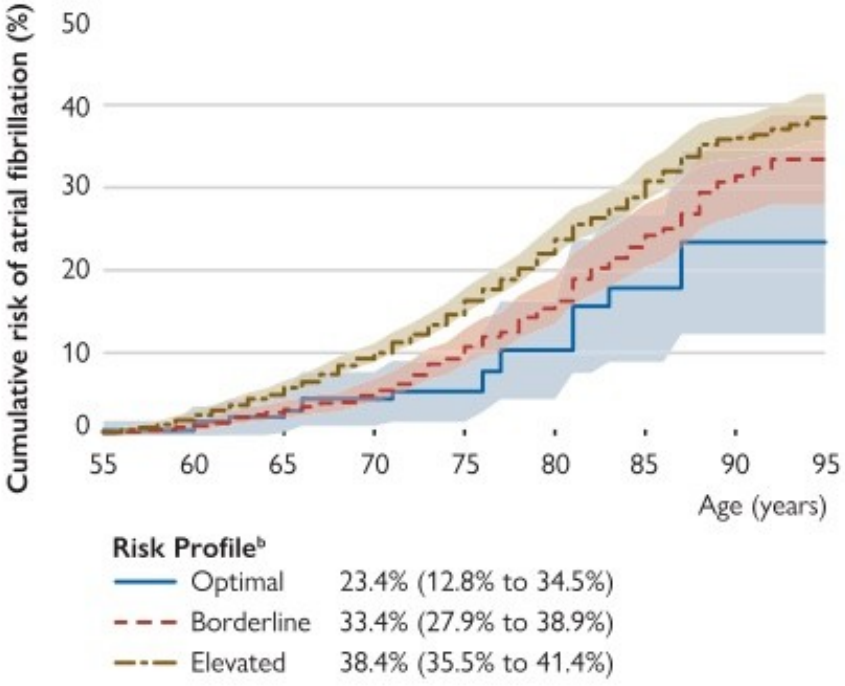


Atrial Fibrillation

Projected increase in AF prevalence among elderly in EU 2016-2060



Lifetime risk of AF increases with increasing risk factor burden[a]



Stroke

L'ICTUS rappresenta globalmente la seconda causa di morte e la terza di disabilità

Dal 1995 al 2011 al 2012, i tassi di ospedalizzazione per ictus sono quasi raddoppiati per i maschi di età compresa tra 18 e i 44 anni, con un aumento del 41,5% tra i maschi di età compresa tra 35 e 44 anni dal 2003 al 2004 fino al 2011-2012

01

FA: aumento del rischio di ICTUS di 5 volte rispetto alla popolazione generale. La prevalenza di ICTUS nei pazienti di età superiore ai 70 anni affetti da FA raddoppia ogni dieci anni

02

03

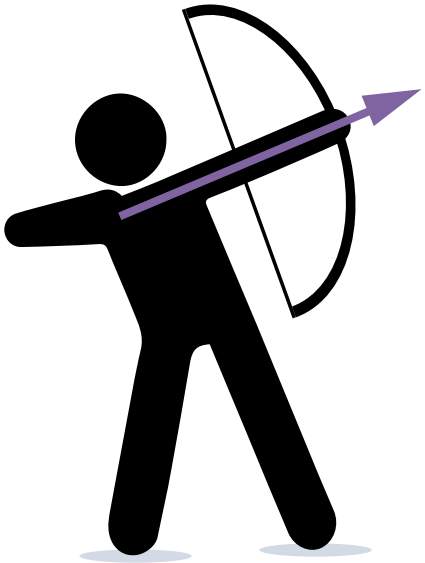
7,0 milioni di americani ≥20 anni di età hanno avuto un ictus e la prevalenza complessiva di ictus è stimata del 2,5%

04

05

Tassi di mortalità globale aggiustati per età per ictus ischemico ed emorragico diminuiti tra il 1990 e il 2015 ma numero assoluto di persone con stroke così come i decessi correlati e gli anni di vita persi aggiustati per disabilità, sono aumentati

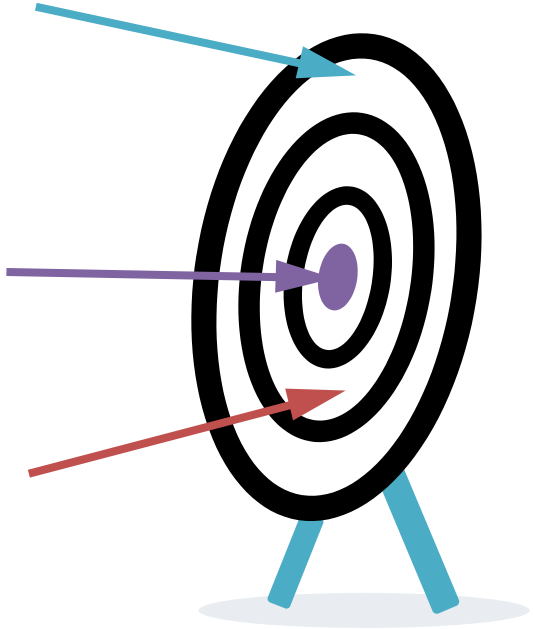
Goal in PS



01 Initial for oral anticoagulant therapy

02 Cardioversion

03 Outpatient follow-up



[a]If a VKA being considered, calculate SAMe-TT_2R_2 score: if score 0–2, may consider VKA treatment (e.g. warfarin) or NOAC; if score >2, should arrange regular review/frequent INR checks/ counselling for VKA users to help good anticoagulation control, or reconsider the use of NOAC instead; TTR ideally >70%.

©ESC

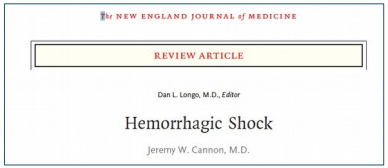
©ESC

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation
(European Heart Journal 2020-doi/10.1093/eurheartj/ehaa612)

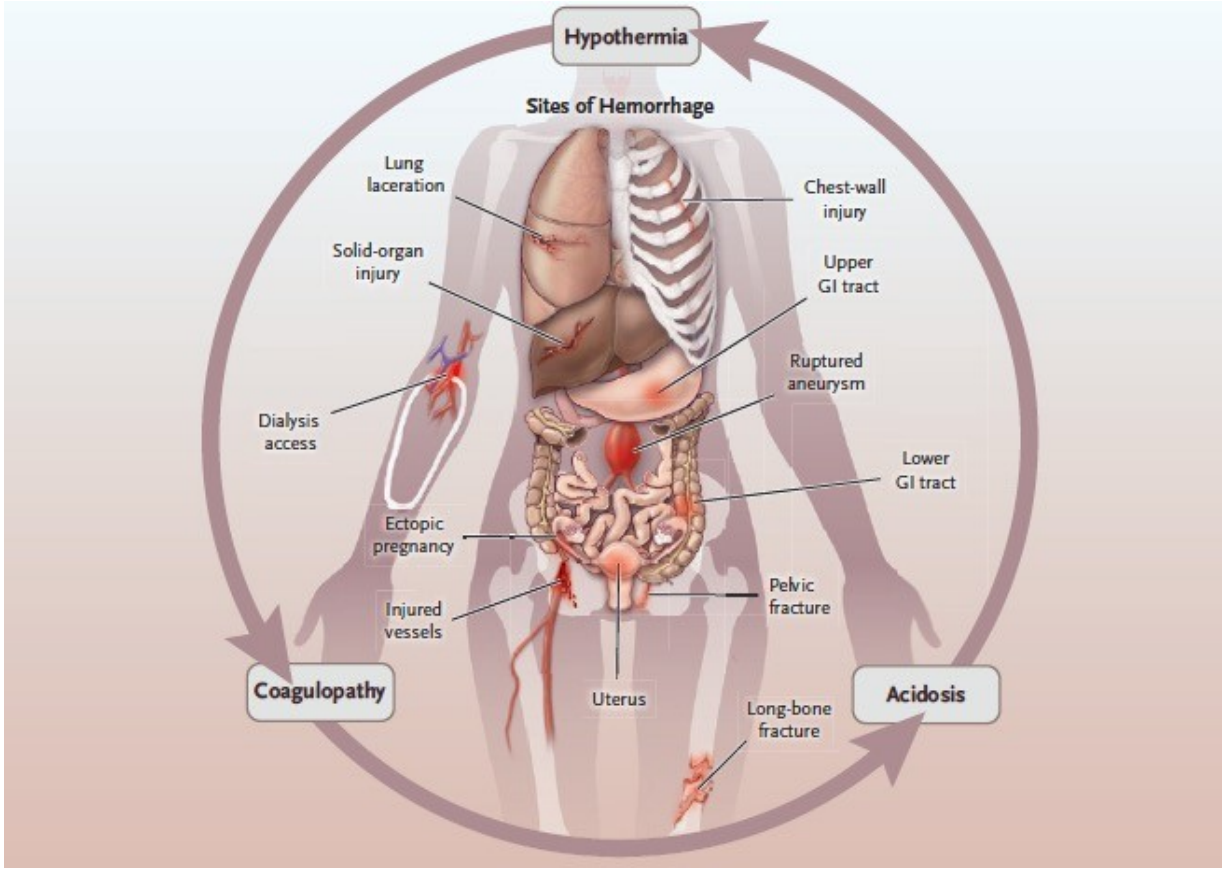
Estimated Hemorrhage-Related Deaths per Year and Years of Life Lost in the United States and Worldwide, According to the Cause of Hemorrhage

Cause of Hemorrhage	Deaths from Hemorrhage*	U.S. Cases of Hemorrhage		Global Cases of Hemorrhage	
		No. of Deaths per Yr	Yr of Life Lost	No. of Deaths per Yr	Yr of Life Lost
	percent				
Abdominal aortic aneurysm	100	9,988†	65,273‡	191,700§	2,881,760¶
Maternal disorder	23§	138‖	7,572**	69,690‖	4,298,240**
Peptic ulcer disease	60††	1,860‖	38,597**	141,000‖	3,903,600**
Trauma	30‡‡	49,440‖	1,931,786**	1,481,700‖	74,568,000**
Total		61,426	2,043,228	1,884,090	85,651,600

* This column lists the best estimates of deaths from hemorrhage as a percentage of all deaths from the given diagnosis (e.g., all deaths from abdominal aortic aneurysm are ultimately related to hemorrhage).
† Information is from Leading Causes of Death Reports, 1981–2015, Centers for Disease Control and Prevention, 2017 (https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/leadcause.html).
‡ Data are from Years of Potential Life Lost (YPLL) Reports, 1999–2015, Centers for Disease Control and Prevention, 2017 (https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/ypll10.html).
§ Data are from Lozano et al.[5]
¶ Data are from Global Health Data Exchange, 2016 (http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool).
‖ Data are from Global Health Estimates 2015: Global Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015. World Health Organization, 2016 (www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html).
** Data are from Global Health Estimates 2015: Disease Burden by Cause, Age, Sex, by Country and Region, 2000–2015. World Health Organization, 2016 (www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html).
†† Information is from Christensen et al.[6]
‡‡ Information is from Kauvar et al.[7]



n engl j med 378; 4 nejm.org January 25, 2018

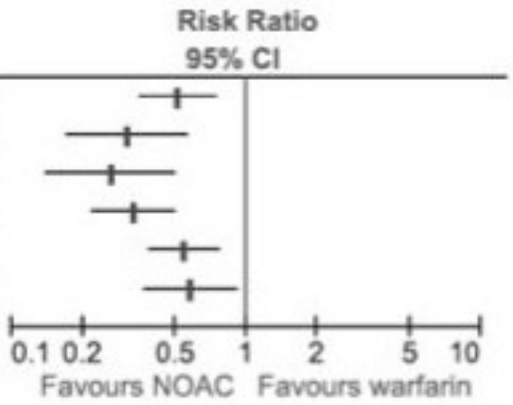


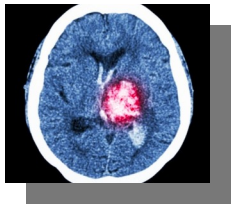
NEJM, Cannon JW, January 25, 2018

Complicanze dei DOAC

B. Haemorrhagic stroke

Study or Subgroup	NOAC Events	NOAC Total	Warfarin Events	Warfarin Total	Risk Ratio 95% CI
Apixaban 5mg bid	40	9120	78	9081	0.51 [0.35, 0.75]
Dabigatran 110mg bid	14	6015	45	6022	0.31 [0.17, 0.57]
Dabigatran 150mg bid	12	6076	45	6022	0.26 [0.14, 0.50]
Edoxaban 30mg daily	30	7034	90	7036	0.33 [0.22, 0.50]
Edoxaban 60mg daily	49	7035	90	7036	0.54 [0.39, 0.77]
Rivaroxaban 20mg daily	29	7061	50	7082	0.58 [0.37, 0.92]

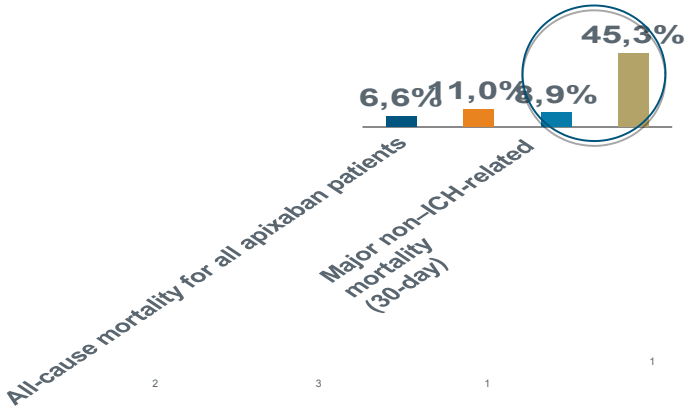




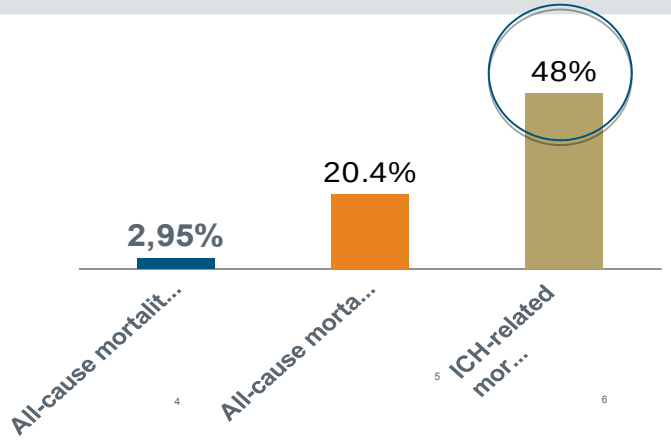
La complicanza più significativa dell'assunzione a lungo termine degli anticoagulanti è l'emorragia intracranica (ICH), associato a prognosi sfavorevole e un alto tasso di mortalità intraospedaliera

tassi di mortalità a 30 giorni

Esiti di emorragie maggiori nei pazienti trattati con Apixaban in ARISTOTLE[1-3]



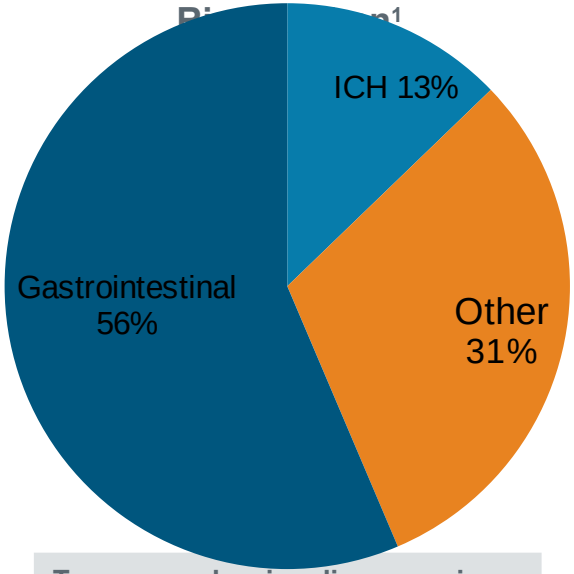
Esiti di emorragie maggiori nei pazienti trattati con Rivaroxaban in ROCKET-AF[4-6]



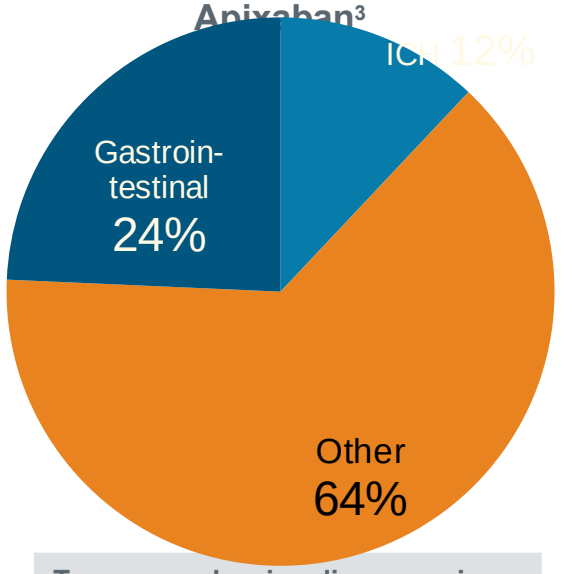
1. Held et al. Eur Heart J 2015;36:1264-72
2. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92
3. Hylek et al. J Am Coll Cardiol 2014;63:2141-47
4. Patel et al. N Engl J Med [Supplementary Appendix] 2011;365:883-91
5. Piccini et al. Eur Heart J 2014;35:1873-80
6. Hankey et al. Stroke 2014;45:1304-12

ICH: intracranial hemorrhage.

Distribuzione delle emorragie maggiori associate agli inibitori FXa



Tasso complessivo di emorragia maggiore: 3,6%anno[2]

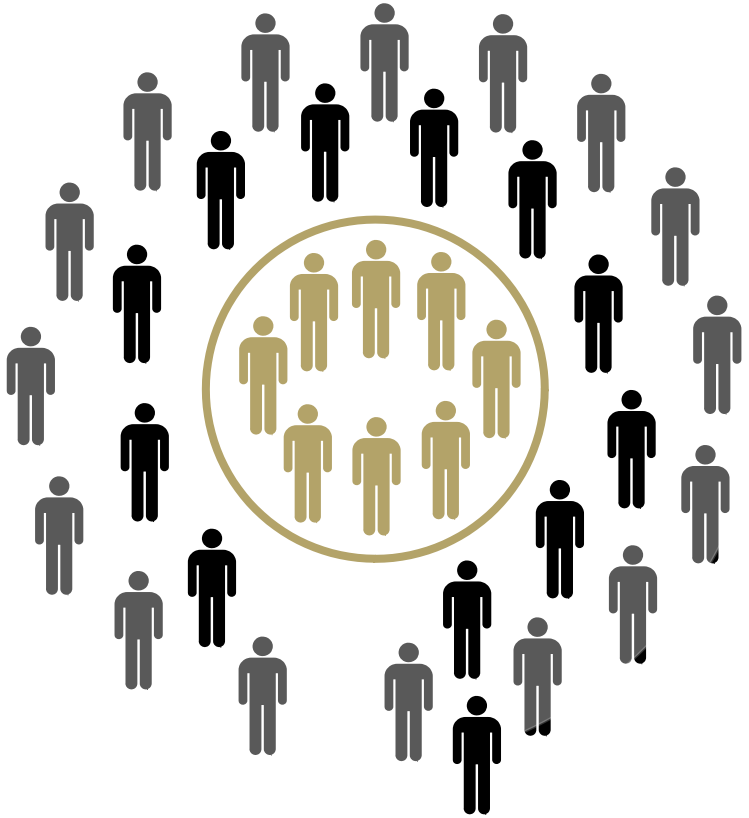


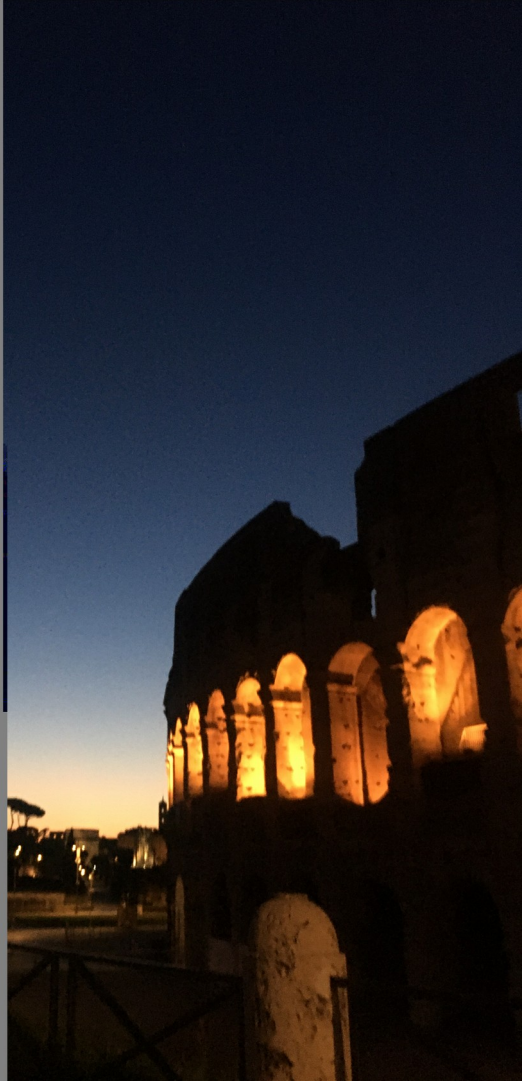
Tasso complessivo di emorragia maggiore: 2,13%anno[3]

I tassi sono calcolati come percentuale di tutte le emorragie maggiori

1. Piccini et al. Eur Heart J 2014;35:1873-80
2. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-91
3. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92

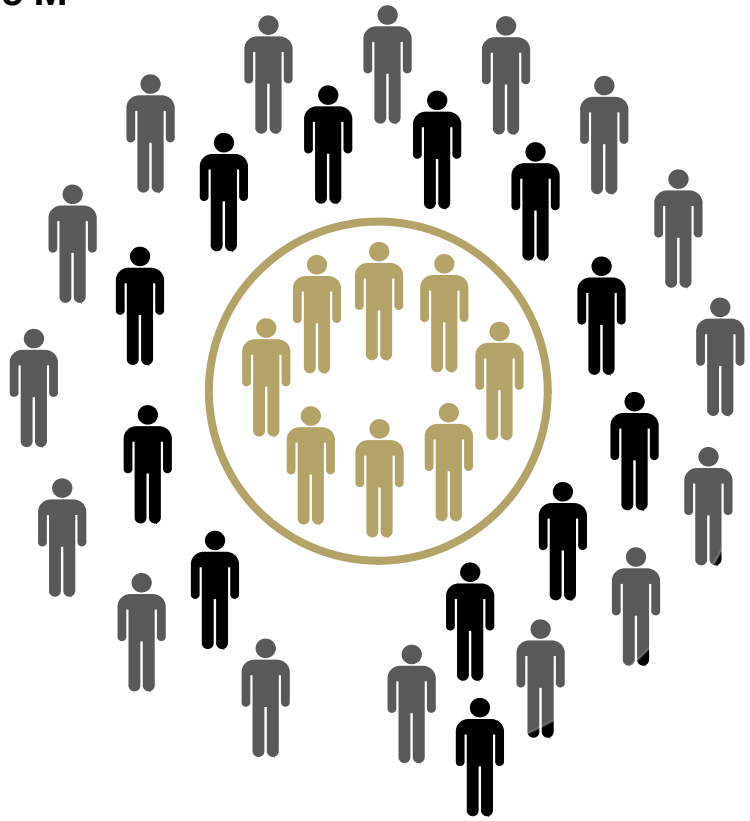
Dati AOSGA

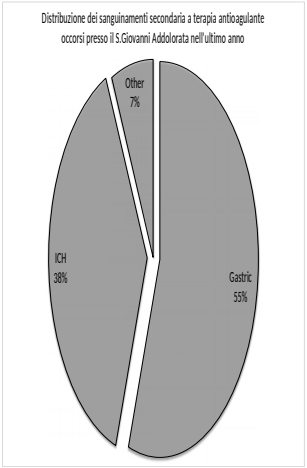


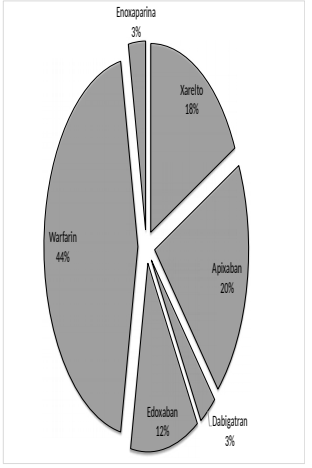


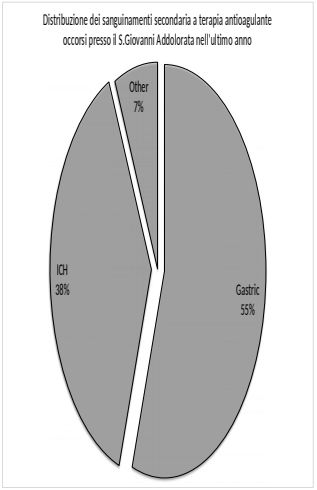
28 pz/yr
13 D
15 M

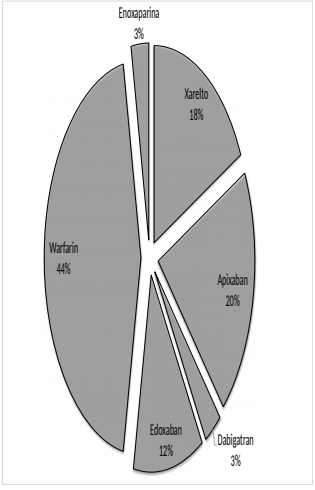
Dati AOSGA







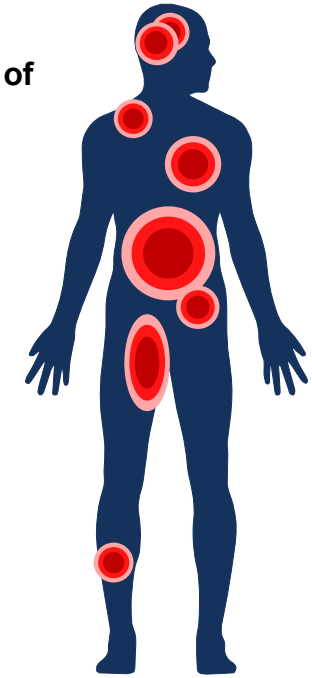




Patients on anticoagulants may require emergency interventions or experience bleeding

Emergency intervention may become necessary for a variety of reasons

- Fractures
- Acute abdominal (e.g. appendicitis)
- Incarcerated hernia
- Infection
- Pacemaker implant
- Acute renal failure



Especially given the high-risk population of patients with AF

- Thrombolysis for acute ischaemic stroke
- Intracranial haemorrhage

Attuali
Trattamenti

Come le abbiamo trattate fino a oggi

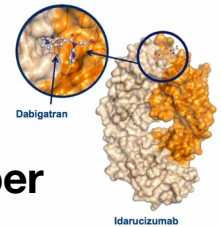
Carbone
Entro 2 ore

Plasma Fresco Congelato

FVII

PCC

C P F P



Idarucizumab per Dabigatran

1. Tummala et al. Int J Cardiol 2016;214:292-8
2. Crowther et al. Kardiol Pol 2019;77:3-11
3. Heidbuchel et al. Europace 2015;17:1467-507
4. Shaw et al. Res Pract Thromb Haemost 2018;2:251-65
5. Hellstern et al. Thromb Res 1999;95:S3-6

Standard di cura

PCC

Approvato per il reverse della carenza acquisita dei fattori della coagulazione indotta dagli antagonisti della Vit K[4]

PCC

Nessun effetto diretto sull'attività anti FXa[2,3]

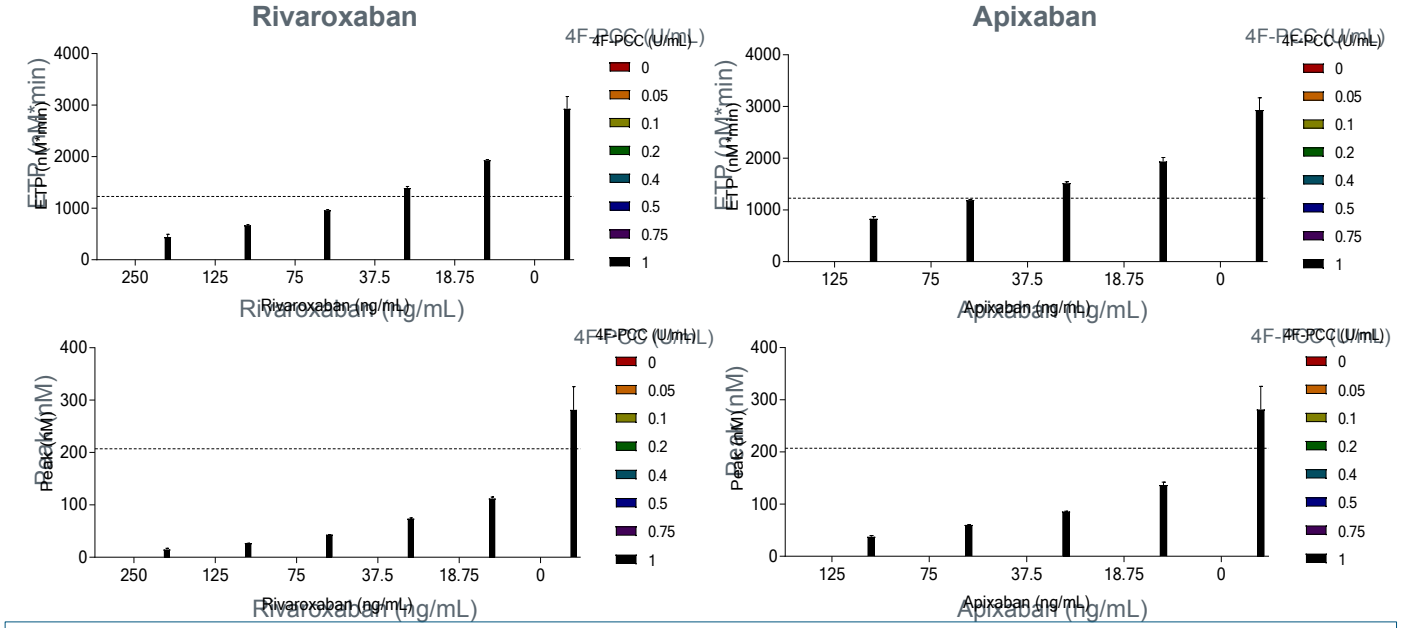
PCC

Non sono stati condotti studi comparativi tra PCC e i 2 antidoti disponibili

Il PCC può presentare altri meccanismi d'azione per l'attività di inversione di FXa che non sono attualmente caratterizzati

1. Hellstern et al. Thromb Res 1999;95:S3-6
2. Lu G, et al. Poster presented at ISTH 2019
3. Dzik WH. J Thromb Haemost 2015;13:S187-94
4. Aifa product labeling “Confidex”

La presenza di inibitori FXa limita il contributo dei 4F-PCC alla generazione di trombina



4F-PCC mostra un effetto sulla generazione di trombina solo quando le concentrazioni dell'inibitore FXa sono basse (<35-75 ng/mL per apixaban e rivaroxaban)

ETP: Potenziale endogeno di Trombina

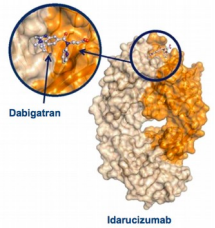
Lu G, et al. Poster presented at ISTH 2019.

- Il plasma umano normale è stato dosato con rivaroxban (0 - 250 ng/mL) + 4F-PCC (0 -1.0 U/mL), o apixaban (0 -125 ng/mL) + 4F-PCC (0 - 1.0 U/mL)
- 1 U/mL di 4F-PCC è approssimativamente equivalente alla dose raccomandata di 50 U/kg

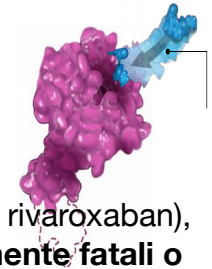
Dove siamo arrivati

PCC

Idarucizumab

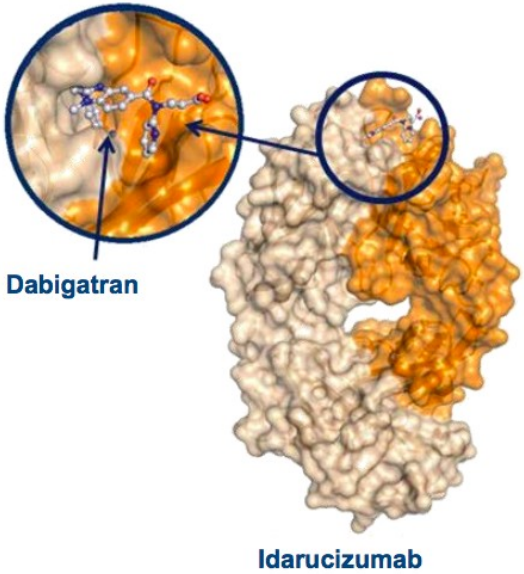


Andexanet



ANDEXANET: Per pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa) (apixaban o rivaroxaban), quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di **emorragie potenzialmente fatali o incontrollate**

Idarucizumab reversal agent specifico per l'attività anticoagulante di dabigatran



- Frammento di anticorpo umanizzato
- Affinità di legame 350 volte superiore a quella di dabigatran per la trombina
- Nessuna attività procoagulante o anticoagulante
- Somministrazione ev in bolo o con infusione rapida, insorgenza d'azione immediata
- Emivita breve, eliminazione renale

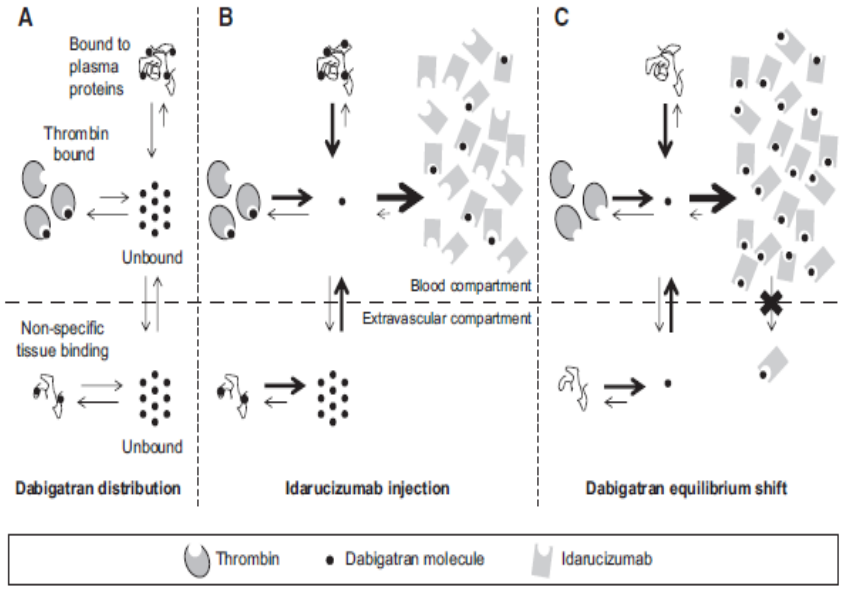
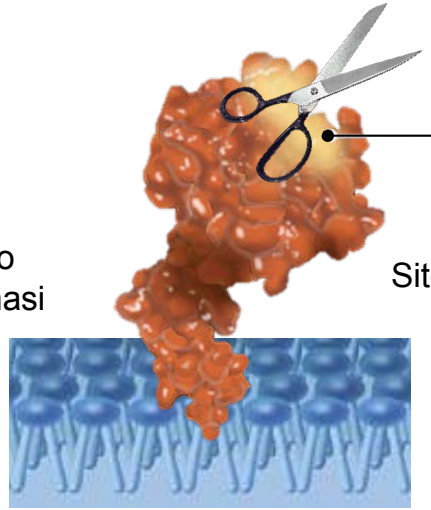


Figure 3. Changes in the distribution of dabigatran after idarucizumab administration. **A**, Circulating dabigatran exists in a state of equilibrium between the plasma and the extravascular compartments. Only unbound dabigatran in the plasma is able to bind thrombin and to inhibit coagulation. **B**, Idarucizumab rapidly binds dabigatran in the plasma. This alters the equilibrium, causing dabigatran in the extravascular compartment to move into the plasma and to potentially dissociate from thrombin (larger arrows). **C**, Because of the high affinity of idarucizumab for dabigatran, thrombin is no longer inhibited, and it regains its capacity to trigger clotting.

Andexanet alfa: Struttura e MdA

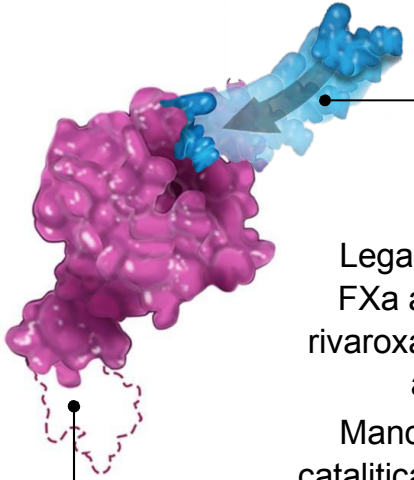
Fxa Umano

Andexanet alfa



Forma il complesso della protrombinasi (Xa/Va) sulla superficie delle piastrine

Sito catalitico



Rimozione del dominio GLA

Lega gli inibitori FXa apixaban e rivaroxaban con alta affinità

Manca l'attività catalitica a causa del cambiamento di una serina in un'alanina

N Engl J Med 2019;380:1326-35.
DOI: 10.1056/NEJMoa1814051
Mda: Meccanismo di azione

Andexanet

Piano di sviluppo

Studi Proof of Concept [1,2]

Studio **12-502** Studio **15-507**

Andexanet Alfa per valutare l'attività di inversione dose-dipendente e la riproducibile attività di inversione degli effetti anticoagulanti

FASE II

Stato: COMPLETO

01

02

ANNEXA A – ANNEXA R[3]

Studi di registrazione di Andexanet Alfa in soggetti anziani sani trattati con **Apixaban** 5 mg PO Q12 (ANNEXA A) o **Rivaroxaban** 20 mg PO QD (ANNEXA R)

FASE III

Stato: COMPLETO

03

ANNEXA 4[4,5]

Studio clinico di conferma di Andexanet Alfa in pazienti trattati con inibitori del fattore Xa con **sanguinamento acuto maggiore** e ultima dose di anticoagulante ≤18 ore prima della somministrazione di andexanet alfa **FASE 3b/4**

Stato: completo

04

Endpoints coprimary di efficacia : **Attività Anti Fxa; Efficacia emostatica** valutato a 12 ore dopo l'infusione di andexanet alfa Outcome primario di sicurezza :**Morte ,Eventi Trombotici, Immunogenicità**

1. Data on File; Alexion Pharmaceuticals, Inc
2. NCT03310021, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03310021. Accessed on Feb 19
3. Siegal DM et al. NEJM 2015;373:2413-2424
4. NCT02329327, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327. Accessed Feb 19, 2021

Connolly et al. NEJM 2019;380:1326-1335

Clinical trials Overview

Ongoing
Estimated Study Completion Date: July 31, 2022

ANNEXA S[1,2]

efficacia e **sicurezza** di **Andexanet Alfa** in pazienti che ricevono un inibitore del fXa e che richiedono un **intervento chirurgico urgente-FASE 3b/4**

Ongoing
12 Centers attivi in Italia

ANNEXA I[1,3]

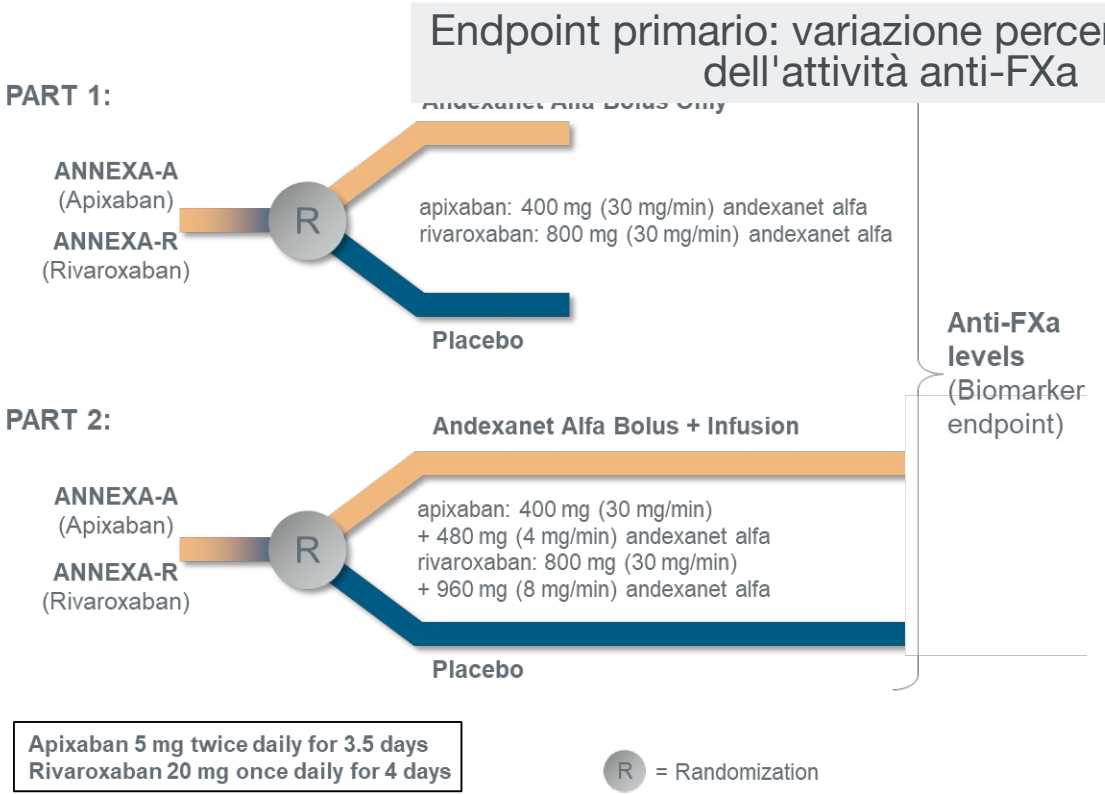
efficacia e **sicurezza** di **Andexanet Alfa vs cure standard** in pazienti che presentano **un'emorragia intracranica acuta** e ricevono un inibitore orale del fattore Xa entro 6 ore
Randomizzato, multicentrico, N=900- **FASE 4**

1. Data on File; Alexion Pharmaceuticals, Inc
2. NCT04233073, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233073. Accessed Feb 19,2021
3. NCT03661528, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661528. Accessed Feb 19, 2021

Dati di efficacia e sicurezza

ANNEXA-A / ANNEXA-R – Studio clinico di Fase III

Study design

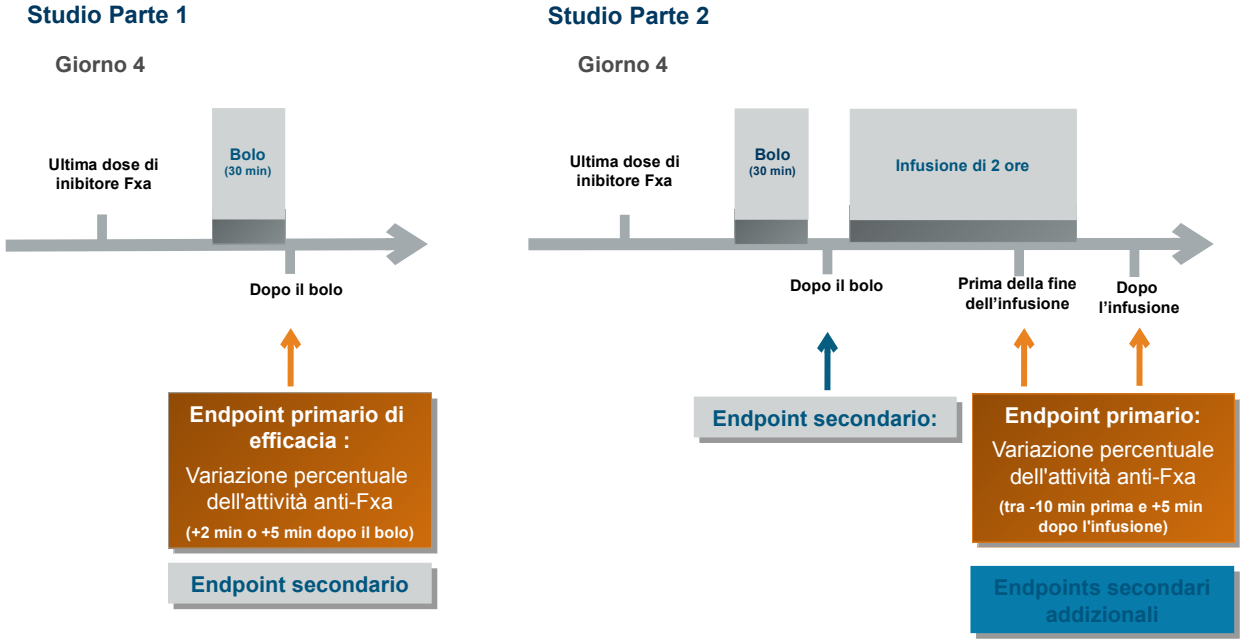


Study design of ANNEXA-A and ANNEXA-R

Siegal DM et al. NEJM 2015;373(25 Suppl)
Siegal et al. N Eng J Med 2015;373:2413-24

ANNEXA-A / ANNEXA-R

Disegno dello studio: tempi di misurazione degli endpoint

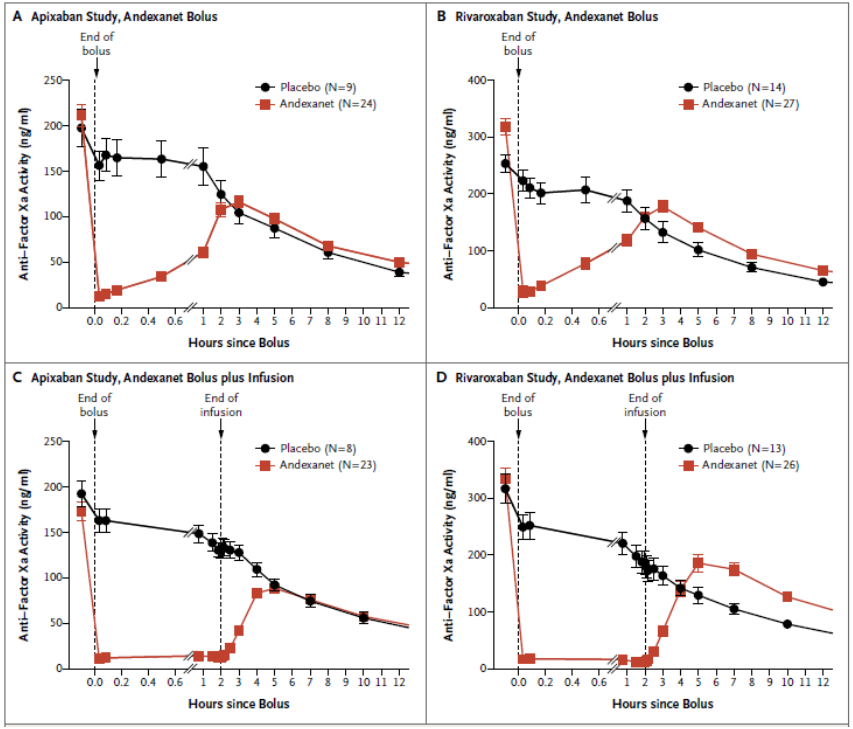


Siegal DM et al. NEJM 2015;373(25 Suppl)

ANNEXA-A / ANNEXA-R

Risultati

- Efficacia di andexanet: Variazione media dell'attività anti-FXa
- Apixaban: riduzione del 94% dopo il bolo
- Rivaroxaban: riduzione del 92% dopo il bolo



Efficacia di andexanet alfa bolo più infusione vs placebo: attività anti-FXa in pazienti precedentemente trattati con Apixaban (ANNEXA-A) o Rivaroxaban (ANNEXA-R)

Siegal et al. N Eng J Med 2015;373:2413-24

ANNEXA-A / ANNEXA-R

Eventi avversi in soggetti sani

Table 1. Drug-Related Adverse Events.*

Event	Apixaban		Rivaroxaban		Placebo (N=44)
	Bolus (N=24)	Bolus + Infusion (N=24)	Bolus (N=27)	Bolus + Infusion (N=26)	
	number of events				
Gastrointestinal disorders	2	2	0	0	0
Constipation	0	2	0	0	0
Dysgeusia	2	0	0	0	0
General disorders and administration-site conditions	3	4	2	0	1
Feeling hot	1	2	0	0	1
Flushing	2	2	2	0	0
Immune system disorders	0	1	1	0	0
Urticaria	0	1	1	0	0

* Data are shown for all adverse events that occurred more frequently with andexanet than with placebo and that occurred two or more times. All these adverse events were nonserious and mild.

Siegal et al. N Eng J Med 2015;373:2413-24

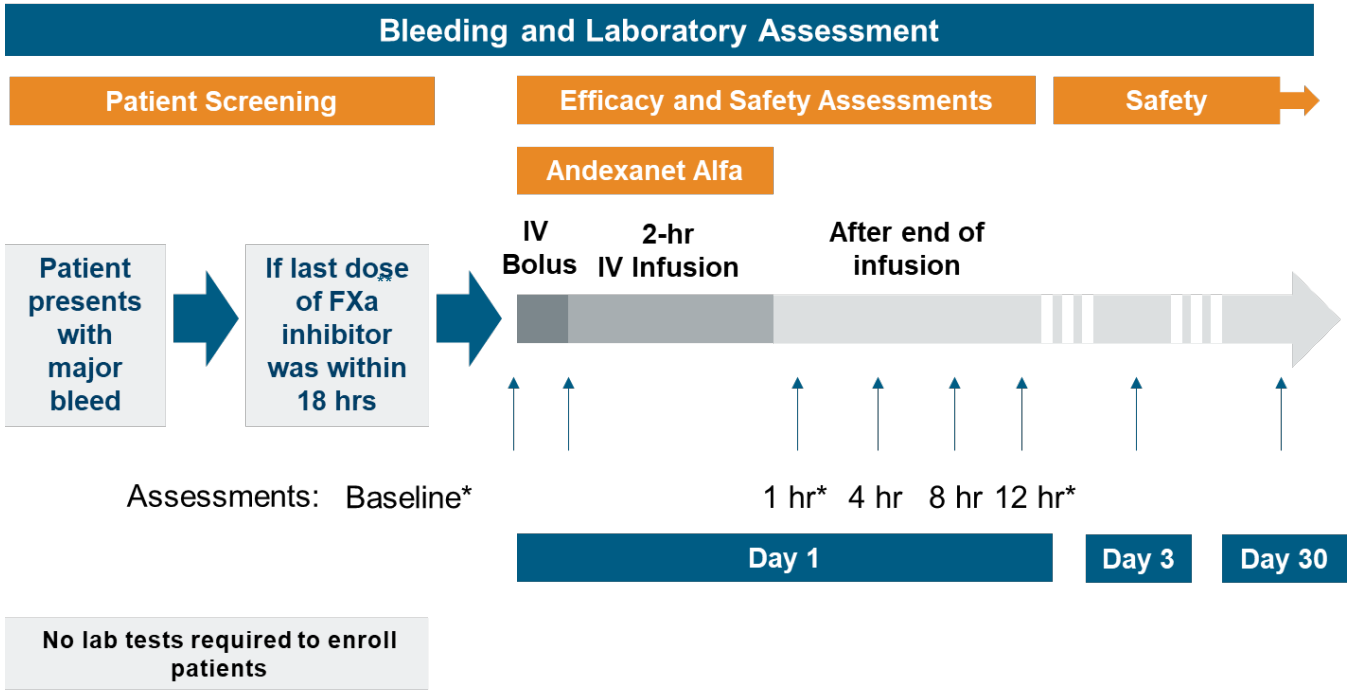
Studi clinici: dati di efficacia e sicurezza

- ANNEXA-4

ANNEXA-4 – Studio clinico di fase IIIB / IV

Disegno dello studio

- Studio prospettico, in aperto, a braccio singolo
- 352 pazienti con emorragia maggiore acuta dopo inibitore FXa**
- Efficacia
- Cambiamento dell'attività anti-FXa
- Efficacia emostatica clinica a 12 ore



* Per i pazienti con emorragia intracranica, le indagini alla testa sono state eseguite al basale, 1 ora dopo l'infusione e 12 ore dopo la fine dell'infusione
** apixaban, rivaroxaban, edoxaban or enoxaparin

Connolly et al. N Engl J Med 2019;375:1131-41

ANNEXA-4 – Studio clinico di fase IIIB / IV

Disegno dello studio

ANNEXA-4: Studio in aperto, braccio singolo	
Pazienti	◆ Emorragia pericolosa per la vita o incontrollata legata all'inibitore FXa che richiede l'inversione dell'anticoagulazione
Definizione di sanguinamento maggiore	◆ Classificazione ISTH
Criteri di inclusione chiave	◆ Sanguinamento acuto evidente che è potenzialmente pericoloso per la vita ◆ Caduta del livello di emoglobina di ≥2 g/dl o emoglobina ≤8 g/dl se non è disponibile un valore di emoglobina al basale ◆ Emorragia acuta in un'area critica o in un organo ◆ Anticoagulante ≤18 ore prima
Criteri di esclusione chiave	◆ Trattamento con VKA, dabigatran, PCC, rFVIIa, sangue intero entro 1 settimana dalla somministrazione prevista ◆ Storia di un evento trombotico entro 2 settimane ◆ Volume ICH >60cc, GCS <7
Sicurezza	◆ Eventi avversi ◆ Anticorpi contro andexanet alfa, FX, FXa ◆ Eventi trombotici ◆ Mortalità a 30 giorni per tutte le cause
Periodo di Follow-up	◆ 30 giorni

Connolly et al. N Engl J Med 2019;375:1131-41

FXa-factor Xa; FX=factor X; MB=major bleed; ISTH=International Society on Thrombosis and Haemostasis; rFVIIa=Recombinant Factor VIIa ;ICH=Intracranial hemorrhage; GCS=Glasgow Coma Scale

ANNEXA-4 – Studio clinico di fase IIIB / IV

Study design: major bleeding classification for study

One of the following			
	Hemoglobin	Bleed Site	Hemodynamic Compromise
Major Bleed	◆ Drop of >2g/dL or ◆ Hemoglobin ≤8 g/dL if no baseline available	Symptomatic bleeding in a critical area or organ: ◆ Intracranial* ◆ Intraspinal ◆ Pericardial ◆ Retroperitoneal ◆ Intra-articular ◆ Epidural ◆ Intramuscular with compartment syndrome	Signs and symptoms include: ◆ Severe hypotension ◆ Poor skin perfusion ◆ Mental confusion ◆ Low urine output that cannot be otherwise explained

*Confirmed by head CT scan or MRI; Patients with non-ICH do not require CT/MRI.

Connolly et al. N Engl J Med 2019;375:1131-41
Data on File, Alexion Pharmaceuticals, Inc.

ANNEXA-4 – Studio clinico di fase IIIB / IV

Disegno dello studio: dosaggio e somministrazione iniziale

Schema di dosaggio di Andexanet Alfa		
Dose	**Bolo Iniziale IV**	**IV successiva**
Tutti i pazienti che ricevono apixaban e quelli che hanno ricevuto rivaroxaban >7 ore prima	400 mg ad un regime target di 30 mg/min	480 mg 4 mg/min per 120 minuti
Pazienti che hanno ricevuto enoxaparina, edoxaban, o una dose di rivaroxaban entro ≤ 7 ore o in un momento sconosciuto* Pazienti che si ritiene abbiano ricevuto un inibitore FXa ma non si sa quale	800 mg ad un regime target di 30 mg/min	960 mg 8 mg/min per 120 minuti

Un totale di 213 pazienti sono stati arruolati secondo queste linee guida, che sono state utilizzate per tutti gli emendamenti fino all'emendamento 3 del protocollo

*Se c'è un ritardo tra la presentazione clinica e l'inizio di andexanet alfa di più di 7 ore, il paziente dovrebbe ricevere la dose di rivaroxaban >7 ore prima

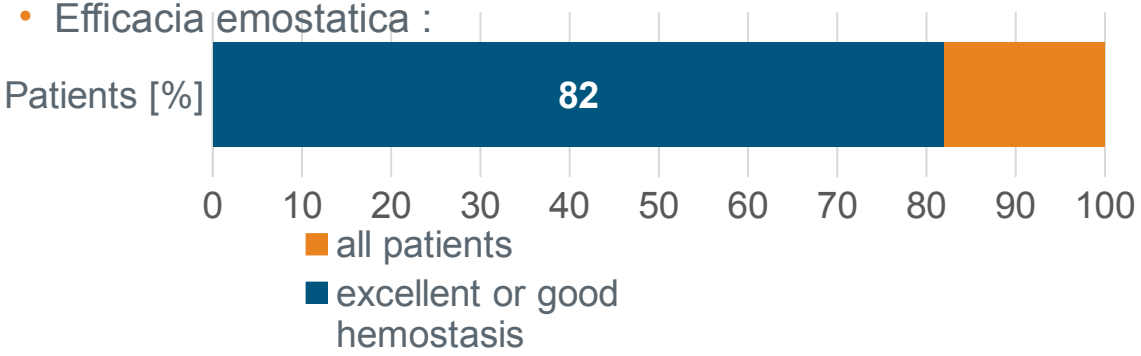
L'uso di andexanet alfa come agente invertitore per edoxaban ed enoxaparina è in fase di sperimentazione

Connolly et al. N Engl J Med 2019 (Suppl);375:1131-41

ANNEXA-4 – Studio clinico di fase IIIB / IV

Risultati principali

- Efficacia emostatica :



Numero di emorragie maggiori valutate	Numero di pazienti che hanno raggiunto un'emostasi eccellente o buona*	Percentuale di pazienti che hanno raggiunto un'emostasi eccellente o buona	Binomiale esatta 95% Intervallo di confidenza
249	204*	82%	77% – 87%

* Dei 204 pazienti con emostasi buona o eccellente

- 171 (84%) hanno raggiunto un'emostasi "eccellente".
- 33 (16%) hanno raggiunto una "buona" emostasi

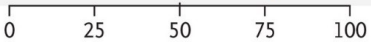
Connolly et al. N Engl J Med 2019;375:1131-41

ANNEXA-4 – Studio clinico di fase IIIB / IV

Risultati principali

- Tassi di emostasi buona o eccellente

Subgroup	No. of Patients/ Total No.	Percent with Excellent or Good Hemostasis (95% CI)
Overall	204/249	82 (77–87)
Drug		
Rivaroxaban	79/99	80 (72–88)
Apixaban	109/131	83 (77–90)
Enoxaparin	13/15	87 (69–100)
Sex		
Male	101/127	80 (73–87)
Female	103/122	84 (78–91)
Site of bleeding		
Gastrointestinal	51/60	85 (76–94)
Intracranial	135/168	80 (74–86)
Other	18/21	86 (71–100)
Age		
<65 yr	23/28	82 (68–96)
65–75 yr	57/66	86 (78–95)
>75 yr	124/155	80 (74–86)
Andexanet dose		
Low	172/208	83 (78–88)
High	32/41	78 (65–91)



Connolly et al. N Engl J Med 2019;375:1131-41

L'uso di andexanet alfa come agente invertitore per l'enoxaparina è sperimentale

ANNEXA-4 – Studio clinico di fase IIIB / IV

Sicurezza - eventi trombotici

Pazienti nell'analisi di sicurezza (N=352)				
	Total	**< 6 giorni dopo il bolo**	**6-14 giorni dopo il bolo**	**15-30 giorni dopo il bolo**
Pazienti con almeno un evento trombotico entro 30 giorni*	34 (10%)	11	11	12
Infarto del miocardio	7	6	1	0
Ictus ischemico o ictus di classificazione incerta	14	5	6	3
Attacco ischemico transitorio	1	0	0	1
Trombosi venosa profonda	13	1	5	7
Embolia polmonare	5	1	0	4

Sicurezza - mortalità

Pazienti nell'analisi di sicurezza (N=352)				
	Totale	**< 6 giorni dopo il bolo**	**6-14 giorni dopo il bolo**	**15-30 giorni dopo il bolo**
Morte per tutte le cause†‡	49 (14%)	8	21	20
Morte per cause cardiovascolari	35	7	15	13
Morte non per causa cardiovascolare	12	1	5	6
Morte per causa incerta	2	0	1	1

Connolly et al. N Engl J Med 2019;375:1131-41

* Alcuni pazienti hanno avuto più di un evento trombotico.
† Come stabilito dal comitato di aggiudicazione indipendente
‡ Due ulteriori decessi si sono verificati durante il follow-up dello studio, ma dopo 30 giorn

ANNEXA-4 – Studio clinico di fase IIIB / IV

Riavvio della terapia anticoagulante ed eventi trombotici

- La terapia con inibitori del fattore Xa è stata immediatamente interrotta in tutti i pazienti al momento dell'arruolamento
- Nei 30 giorni successivi al trattamento con andexanet alfa, 220 (62%) pazienti hanno ricevuto almeno una dose di terapia anticoagulante parenterale o orale
- **Di questi 220 pazienti, 8 hanno avuto un evento trombotico dopo aver ricominciato la terapia anticoagulante**

Connolly et al. N Engl J Med 2019;375:1131-41

Stroke

CLINICAL AND POPULATION SCIENCES

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

Hagen B. Huttner, MD, PhD*; Stefan T. Gerner, MD*; Joji B. Kuramatsu, MD; Stuart J. Connolly, MD; Jan Beyer-Westendorf, MD; Andrew M. Demchuk, MD; Saskia Middeldorp, MD; Elena Zotova, PhD, CCRP; Julia Altevers, MPH; Frank Andersohn, MD; Mary J. Christoph, PhD, MPH; Patrick Yue, MD; Leonhard Stross, PhD; Stefan Schwab, MD

Stroke. 2022;53:532–543. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034572

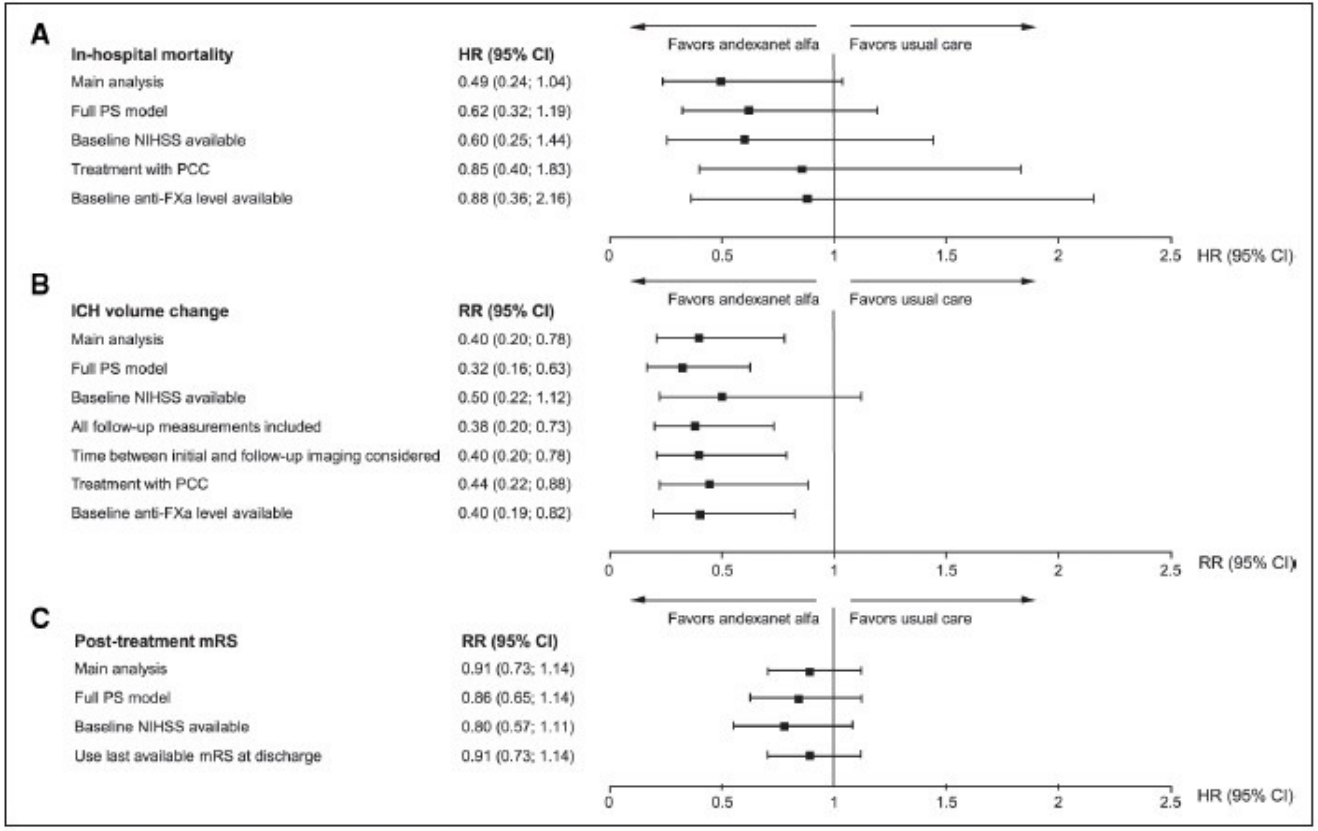


Figure 3. Sensitivity analyses for mortality, intracerebral hemorrhage (ICH) volume change and functional outcome.
In-hospital mortality (**A**), hematoma volume change (**B**), and functional outcome (**C**) in main and sensitivity analyses. The forest plot shows the inverse probability of treatment (IPT) weighted main analysis and all sensitivity analyses for both (**A**) in-hospital mortality, (**B**) mean absolute ICH volume change, and (**C**) functional outcome. Hazard ratios of in-hospital mortality were estimated using IPT weighted Cox-proportional hazard models, and mean absolute ICH volume change was analyzed using IPT weighted least square means mixed models for repeated measurements. Hazard ratios (95% CI) are shown for in-hospital mortality and functional outcome. Relative risks (RRs [95% CI]) are shown for ICH lesion volume change. FXa indicates factor-Xa; HR, hazard ratio; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PCC, prothrombin complex concentrate; and PS, propensity score.

Andexanet alfa: schema posologico

	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	

SMPC Ondexxya 20/5/2021

Conclusioni

Andexanet alfa è una forma modificata, ricombinante e inattiva di FXa umano che lega e sequestra gli inibitori diretti e indiretti del fattore Xa

L'attività dell'anti-fattore Xa è diminuita di circa il 90% alla fine del bolo e alla fine dell'infusione di andexanet alfa

ANNEXA-4 : efficacia emostatica sulla base di alcuni parametri

82% dei pazienti ha raggiunto una buona o eccellente efficacia emostatica

ANNEXA-A-R non si sono verificati eventi trombotici

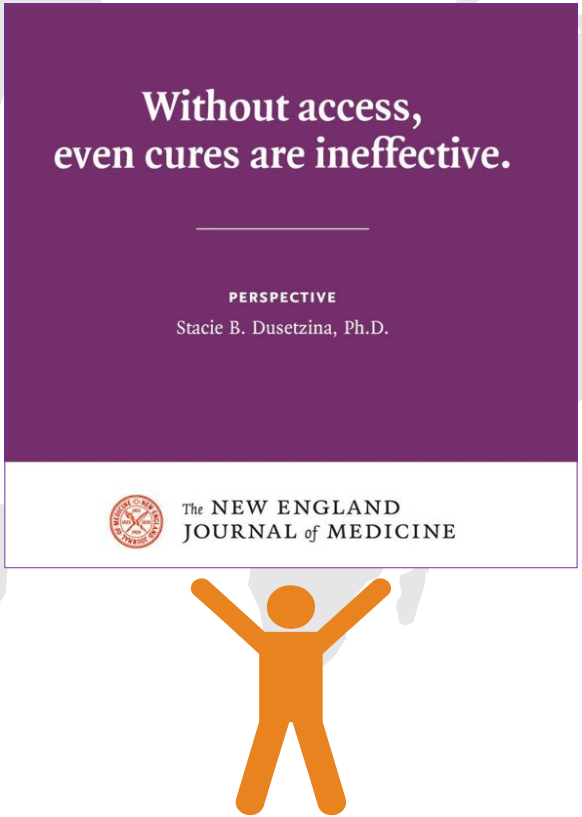
Conclusioni

"The aim of anticoagulation therapy should be to provide the best stroke prevention profile while maintaining the most favourable safety profile"

Avere a disposizione un antidoto significa rapido reverse e quindi: non doversi preoccupare dell'effetto anticoagulante

E' possibile concentrarsi su altri aspetti vitali della gestione del paziente

Conclusioni



NEJM, 10 maggio 2022

«I legami non si sciolgono mai, mai e poi mai quando sono legami di libertà"

XII congresso nazionale

simeu

RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022