

L'emorragia nell'anticoagulato: superiamo i dubbi

Documento ANMCO - SIMEU

Francesco Rocco Pugliese
Direttore DEU Osp. S. Pertini, Roma



L'uso di Doac è aumentato in modo significativo dalla loro approvazione

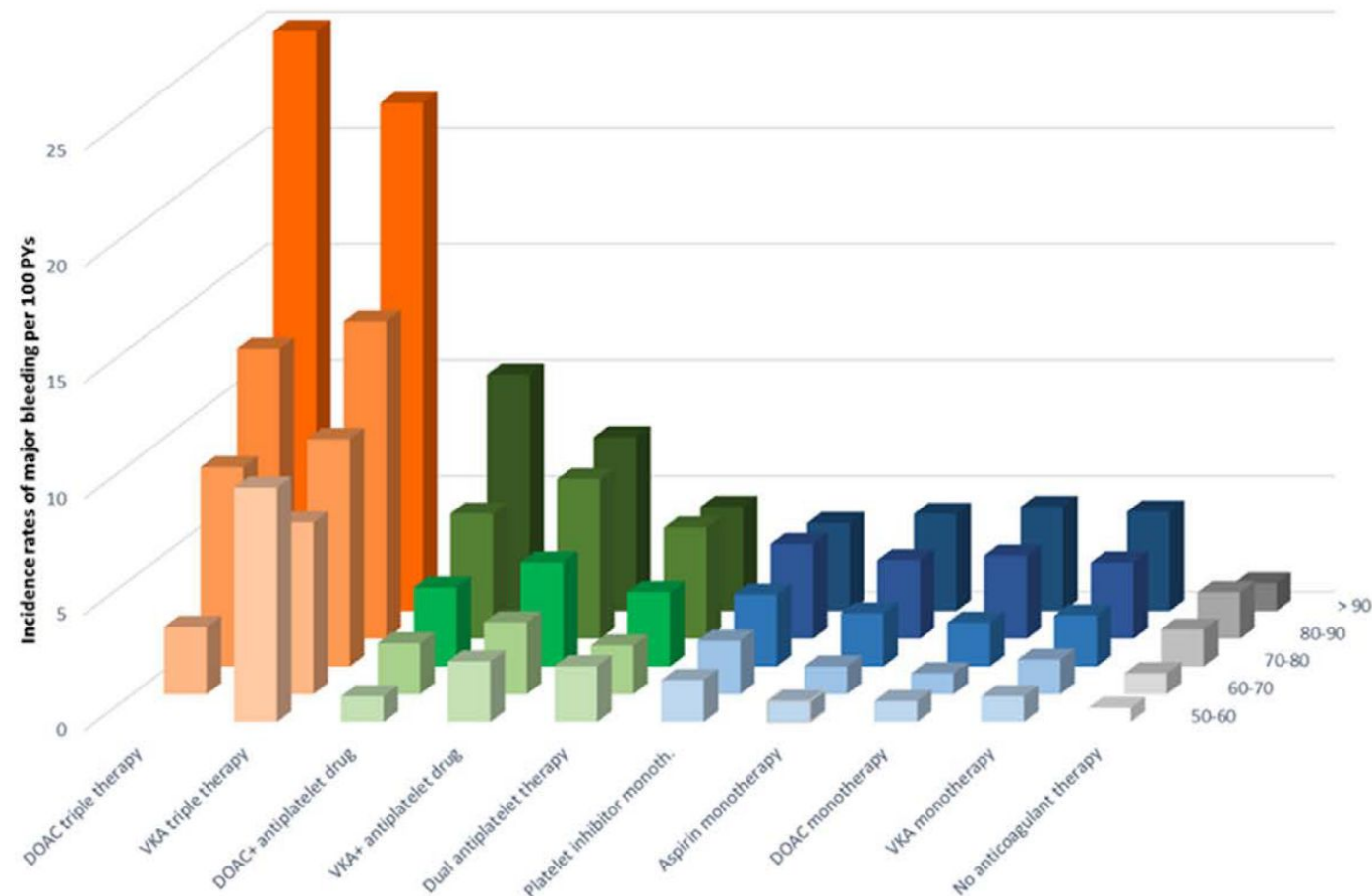
Anticoagulanti, consumo (DDD / 1000 abitanti al giorno) in ITALIA: confronto 2014-2019²

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
DOAC	1,6	3,4	5,3	7,3	9,4	11,7	25,0
EBPM	9,7	9,7	9,5	9,2	8,9	8,7	-2,0
Antitrombotico	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2
Fondaparinux	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	2,6
Eparina ed eparinoidi	0,6	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	-3,1
Antagonisti della vitamina K	6,5	6,1	5,6	5,1	4,6	4,1	-10,6
Anticoagulanti	18,8	20,1	21,4	22,6	23,7	25,4	7,0
enoxaparina	7,5	7,6	7,7	7,3	7,2	7,6	6,0
apixaban	0,2	0,8	1,6	2,3	3,0	3,6	22,2
rivaroxaban	0,6	1,5	2,3	2,8	3,2	4,1	28,9
dabigatran	0,8	1,1	1,4	1,8	2,2	2,4	10,2
edoxaban	0,0	0,0	0,0	0,4	1,0	1,6	51,7
nadroparina calcica	1,4	1,4	1,2	1,2	1,1	0,8	-27,1
fondaparinux	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	2,6
parnaparina	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,3	-50,9
alteplasi	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,2
eparina	0,6	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	-3,0

2. <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-osmed-2019>

Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy

Nationwide cohort study of 272,315 Danish patients with atrial fibrillation ≥50 years of age



DOCUMENTO DI CONSENSO

**Documento di consenso ANMCO/SIMEU
sull'impiego degli agenti di reversione delle terapie
antitrombotiche nei pazienti con sanguinamento
in atto o ad alto rischio di eventi emorragici**

Leonardo De Luca¹, Francesco Rocco Pugliese², Beniamino Susi³, Alessandro Navazio⁴, Marco Corda⁵,
Andrea Fabbri⁶, Pietro Scicchitano⁷, Antonio Voza⁸, Simone Vanni⁹, Claudio Bilato¹⁰, Giovanna Geraci¹¹,
Domenico Gabrielli¹, Massimo Grimaldi¹², Furio Colivicchi¹³, Fabio De Iaco¹⁴, Fabrizio Oliva¹⁵

Patients on Anticoagulants May Require Emergency Interventions or Experience Bleeding

Emergency intervention may become necessary for a variety of reasons

Fractures

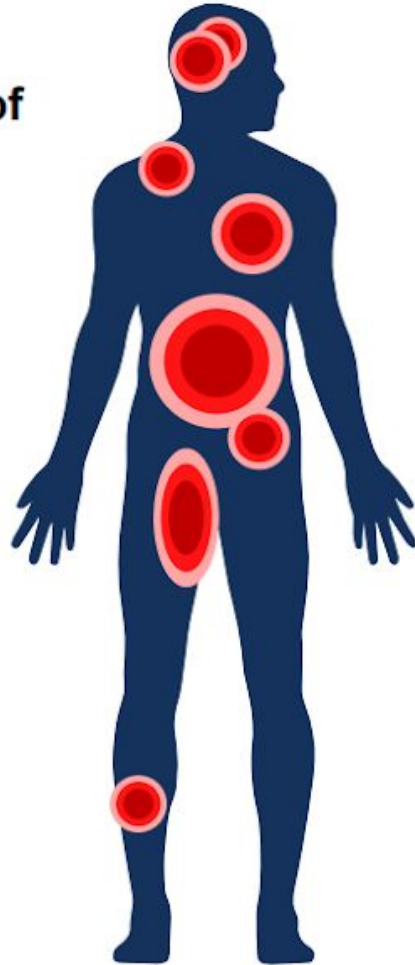
Acute abdominal (e.g. appendicitis)

Incarcerated hernia

Infection

Pacemaker implant / PCI

Acute renal failure



Especially given the high-risk population of patients with AF

Thrombolysis for acute ischaemic stroke

Intracranial haemorrhage

Misure di gestione iniziale dei pazienti con sanguinamento maggiore in atto

Monitorare i parametri vitali, valutare lo stato mentale, identificare la fonte di sanguinamento, sospendere i farmaci antitrombotici e determinarne (se possibile) la tempistica dall'ultima assunzione



Test di laboratorio (emocromo, coagulazione, funzione renale ed epatica), EGA, tromboelastografia e tromboelastometria (se disponibili e necessari)

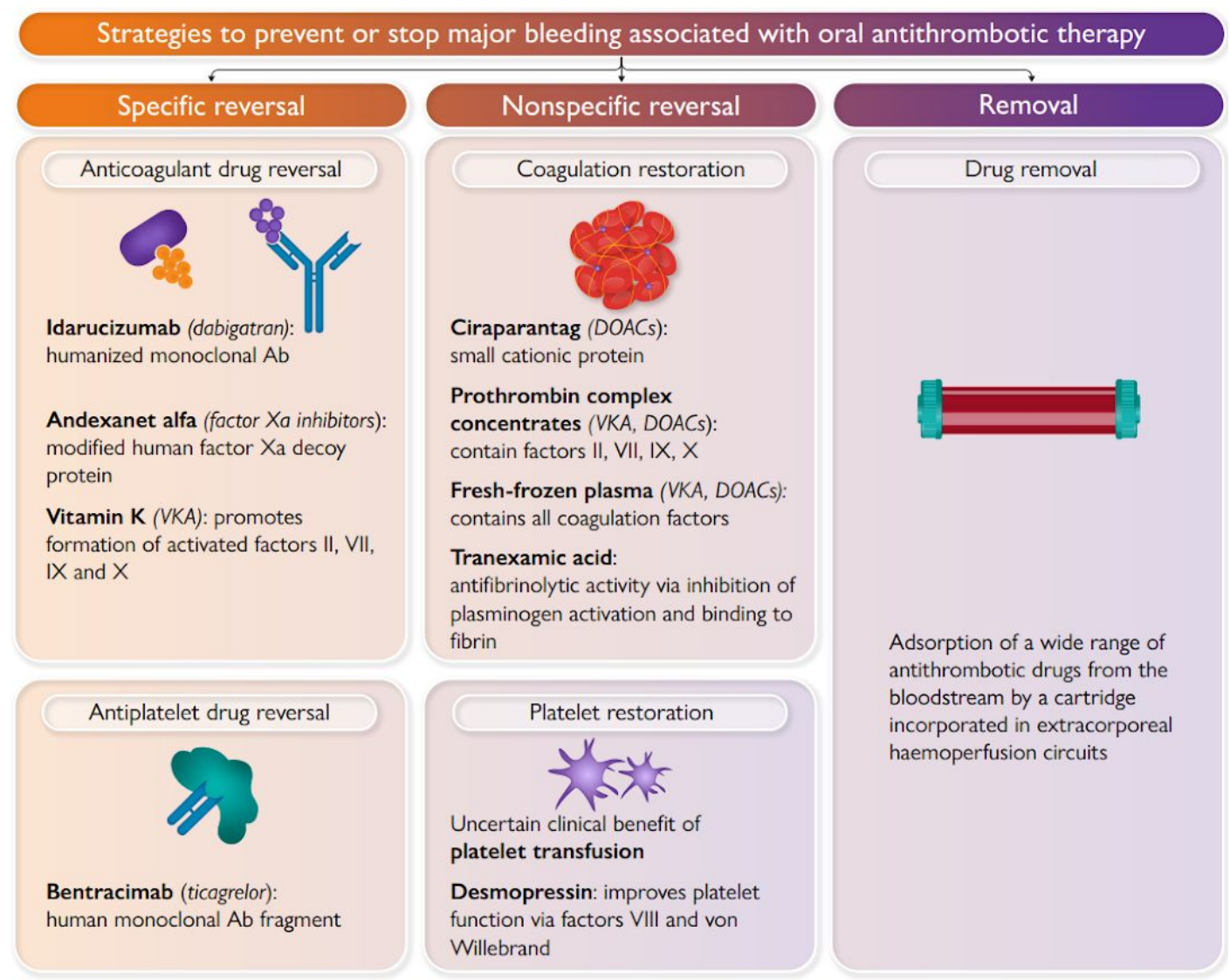


Compressione meccanica, emostasi chirurgica, endoscopica o angiografica (se il sito emorragico è accessibile)

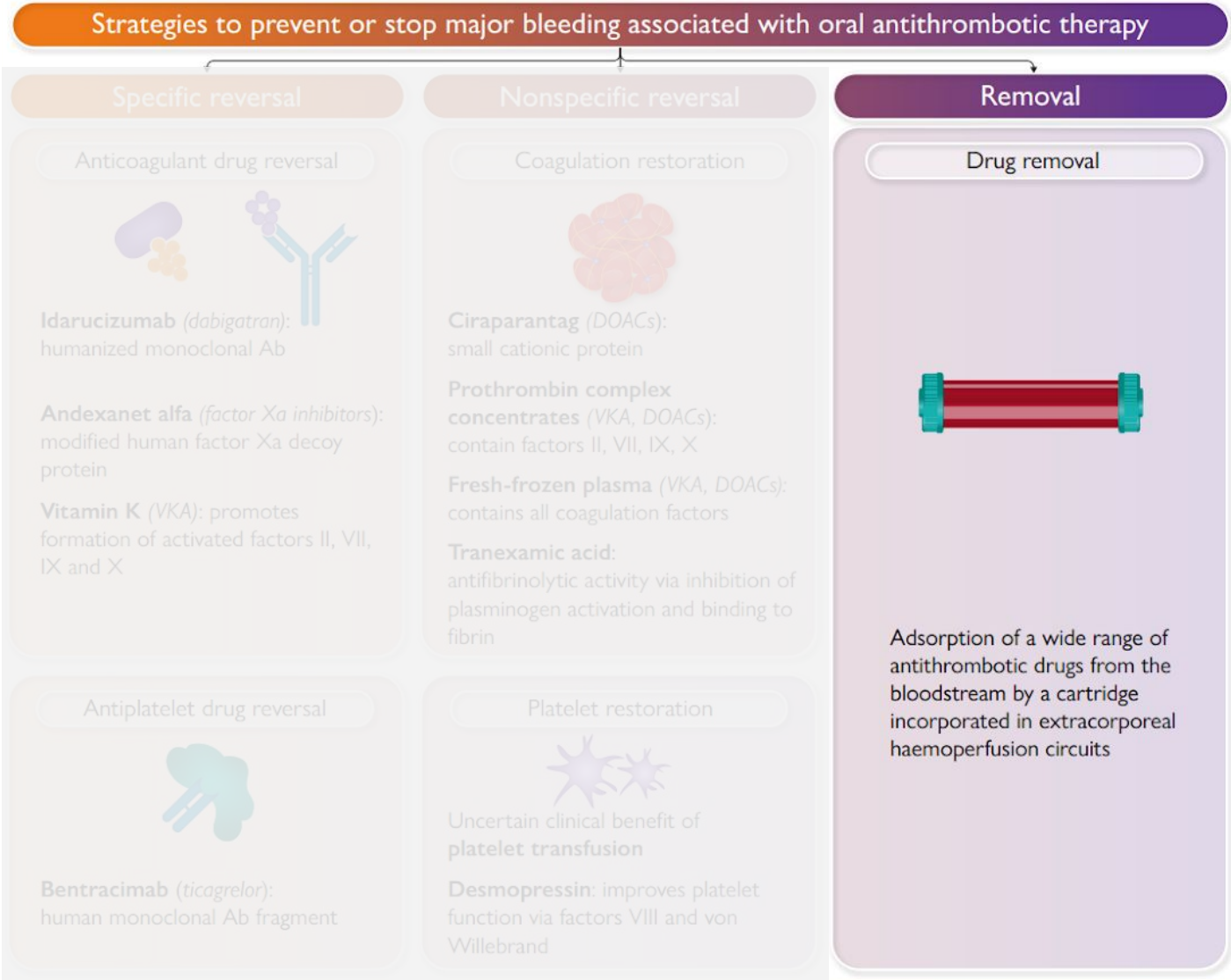


Cristalloidi bilanciati e vasopressori, cristalloidi (<3 L nelle prime 6 h), emocomponenti per mantenere l'Hb >7 g/dl

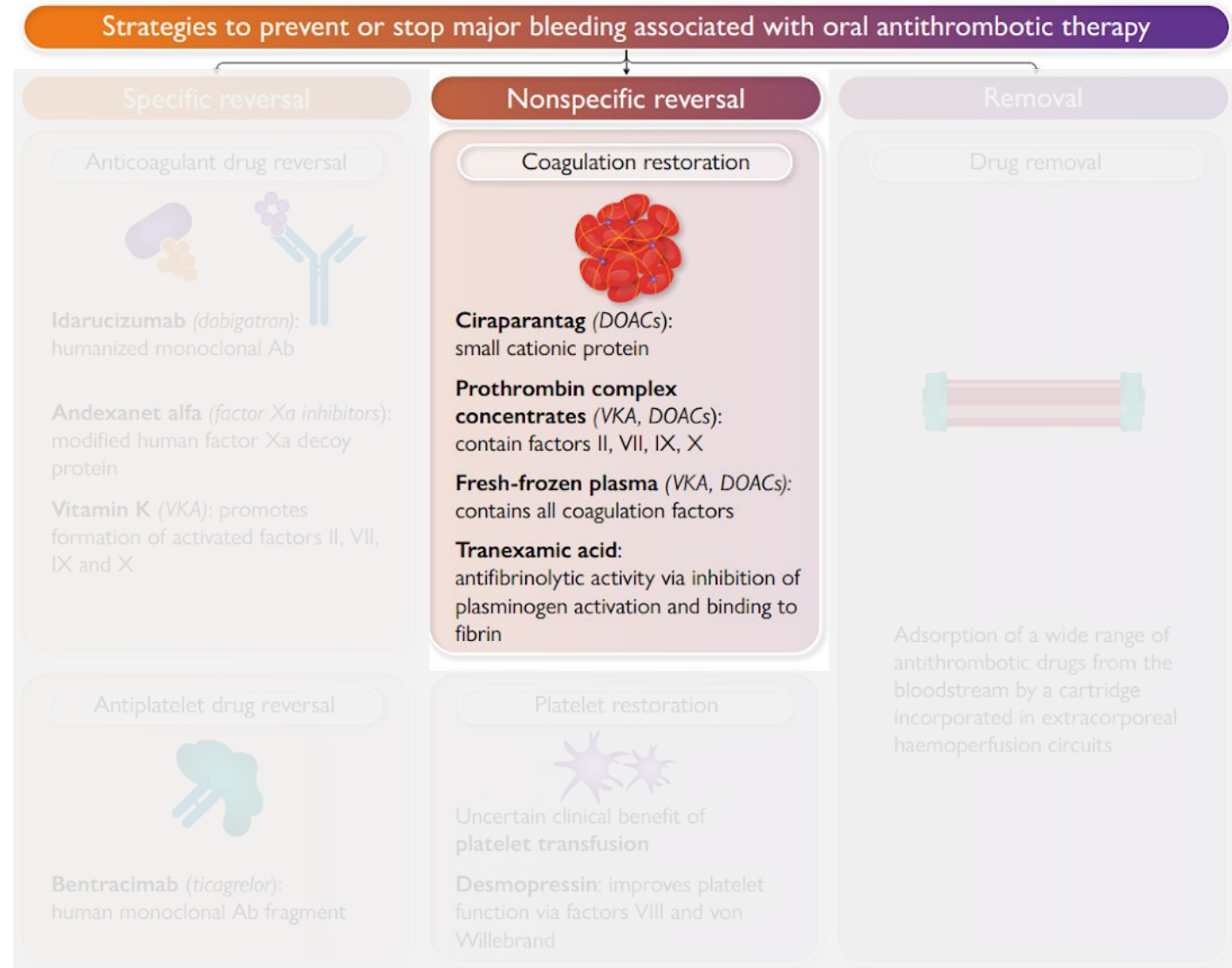
Reversal and removal of oral antithrombotic drugs in patients with active or perceived imminent bleeding



Reversal and removal of oral antithrombotic drugs in patients with active or perceived imminent bleeding



Reversal and removal of oral antithrombotic drugs in patients with active or perceived imminent bleeding



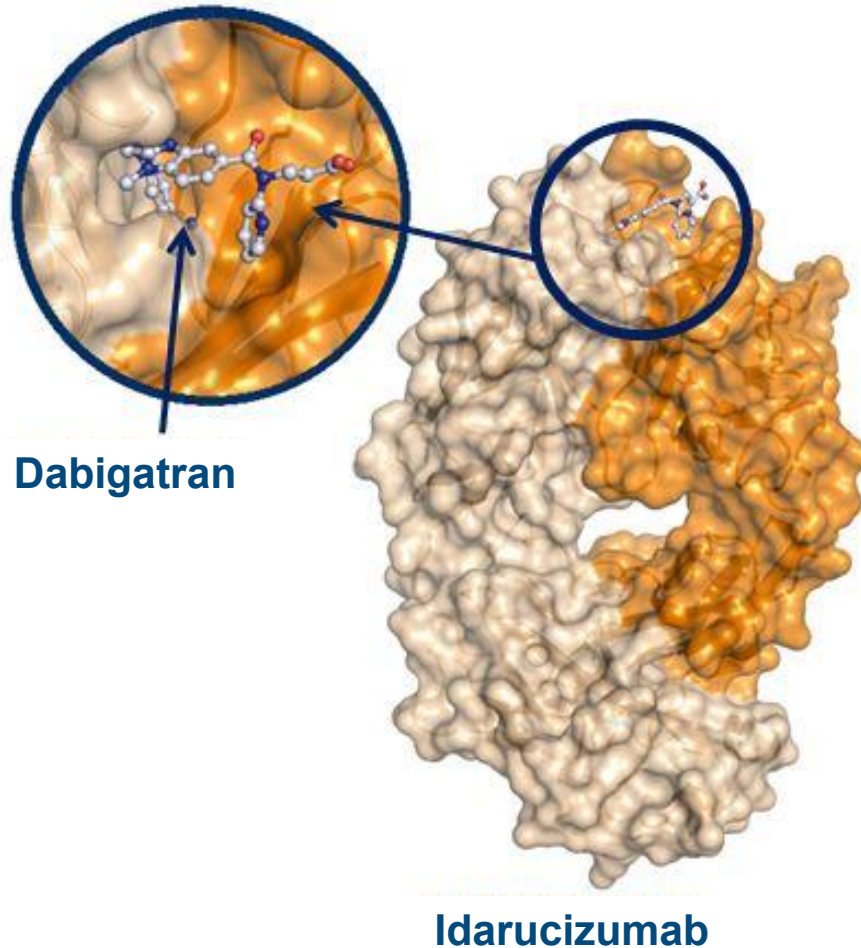
Reversal and removal of oral antithrombotic drugs in patients with active or perceived imminent bleeding



Principali caratteristiche dei nuovi agenti di reversione delle terapie antitrombotiche

Agente di reversione	Farmaco inibito	Dosaggio e tempi	Inizio/fine azione
Andexanet alfa	Inibitori diretti e indiretti del fattore Xa	Dose bassa: 400 mg in bolo (15 min) + 480 mg in infusione (2 h) Dose alta: 800 mg in bolo (15 min) + 960 mg in infusione (2 h)	2 min/12 h
Idarucizumab	Dabigatran	Due boli (separati da non più di 15 min) di 2.5 mg (5-10 min)	5 min/24-72 h

Idarucizumab was designed as a specific reversal agent for anticoagulant activity of dabigatran



Humanized Fab fragment



Binding affinity **~350× higher** than dabigatran to thrombin



No intrinsic procoagulant or anticoagulant activity



IV dosing by bolus or rapid infusion; immediate onset of action

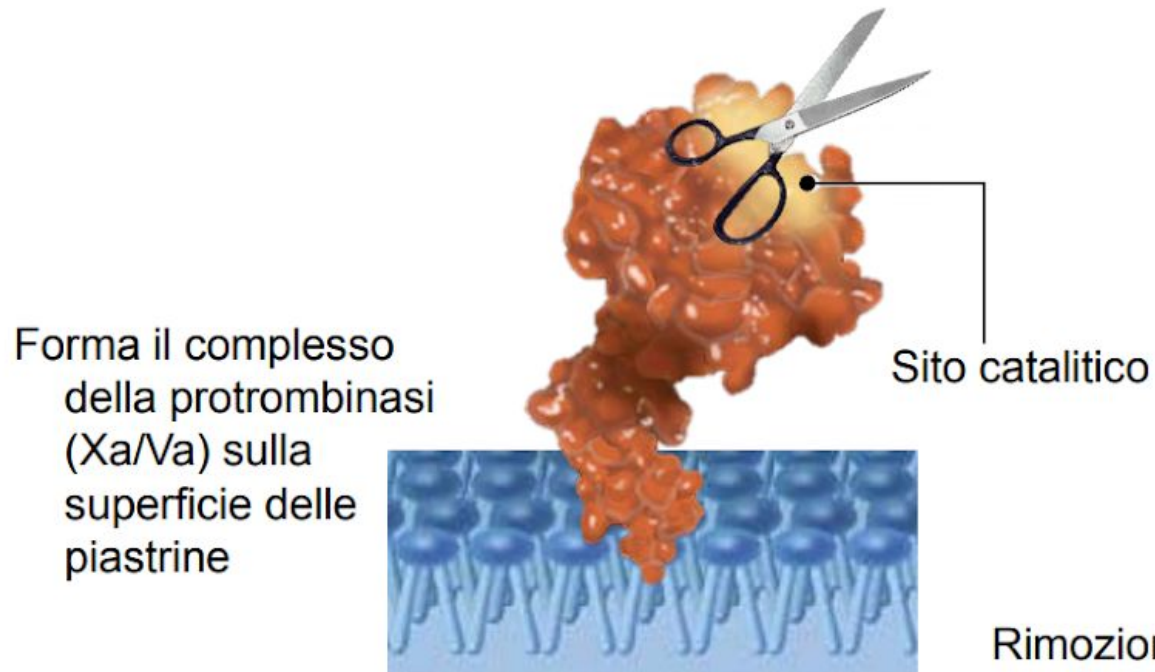


Short half-life

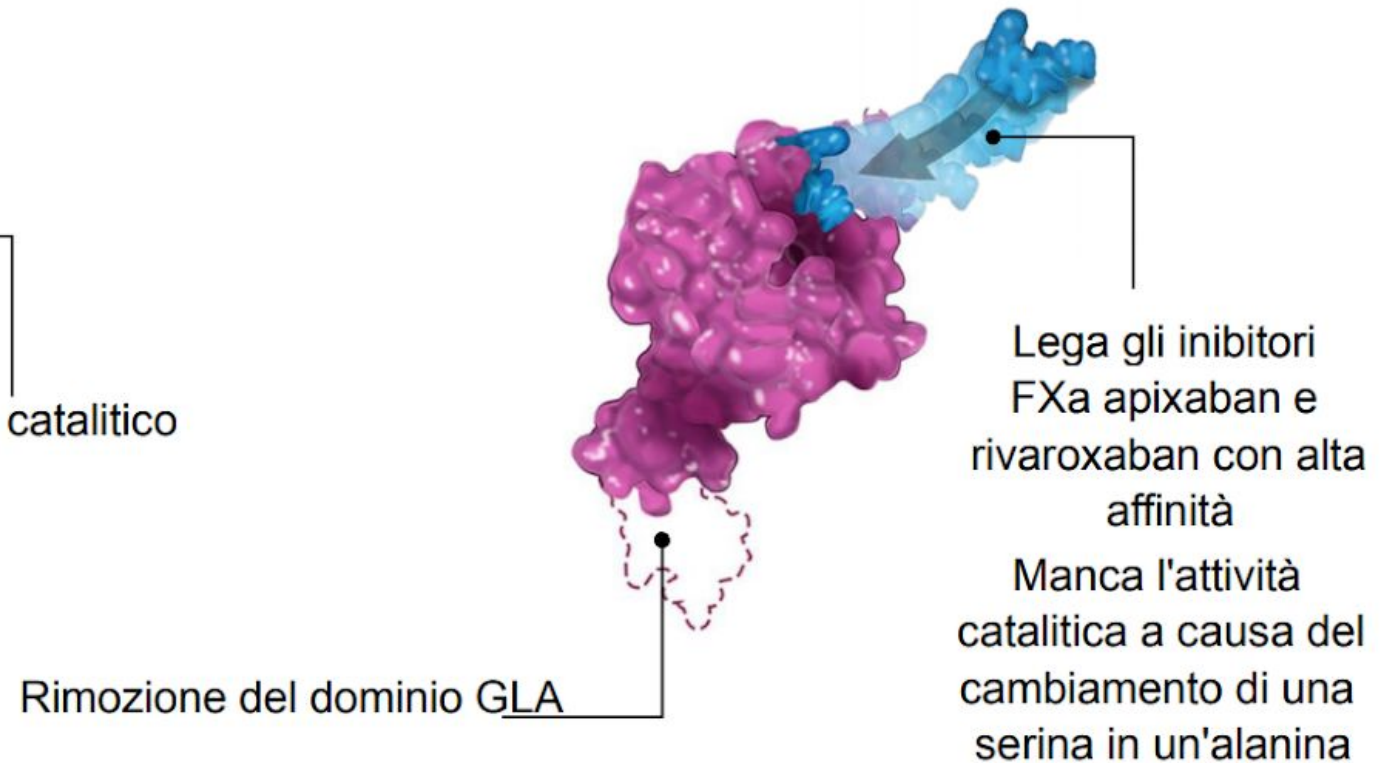
Andexanet Alfa

Struttura e Meccanismo d'Azione

Fxa Umano



Proteina ricombinante umana
modificata del FXa
Andexanet alfa



Impiego e dosaggio degli agenti di reversione in caso di sanguinamento maggiore in atto

Fornire un trattamento emergente / cure di supporto (vedi Fig 1)									
Classe	Inibitore diretto della trombina	Inibitore Xa diretto		Inibizione AT-mediata di Xa	Inibizione della trombina; inattiva indirettamente Xa		Antagonista della vitamina K	ASA / Inibitore P2Y ₁₂	Inibitore P2Y ₁₂
Agente	Dabigatran	Rivaroxaban/ Apixaban	Edoxaban	Fondaparinux	Eparina non frazionata	Enoxaparina/ Dalteparina	Warfarin	Aspirina Clopidogrel/Prasugrel	Ticagrelor
Ultima dose	(<8-12 h) ↓	(<18 h) ↓	(10-14 h) ↓	(17-21 h) ↓	(basato su PTT) (1-2 h) ↓	(3-5 h) ↓	(basato su INR) (20-60 h) ↓	(< 24 h) ↓	(< 12 h) ↓
Livello 1	Idarucizumab 5 mg	Andexanet Alfa Ultima dose DOAC >10/5 mg o assunta <8 h: dose alta (vedi Tab 1) Ultima dose DOAC ≤10/5 mg o assunta ≥8 h: dose bassa (vedi Tab 1)	4F-PCC/aPCC*	4F-PCC/aPCC*	Protamina		Vit K (5-10 mg) & 4F-PCC (25-50 UI/kg sulla base dell'INR)	Trasfusione piastrinica	Bentracimab††
Livello 2	4F-PCC/aPCC* Dialisi	4F-PCC/aPCC* Considera emoassorbimento in caso di intervento chirurgico	Andexanet Alfa† Bolo di 800 mg a 30 mg/min + infusione di 8 mg/min sino a 2 h	4F-PCC/aPCC*		FFP 10-15 ml/kg	Desmopressina	Considera emoassorbimento in caso di intervento chirurgico	
Rivalutare: Clinica Laboratorio Imaging									

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 16/23, 2024

VOL. 390 NO. 19

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute
Intracerebral Hemorrhage

CLAUDE M. HERSH, MD, PhD, ANDREW J. HERSH, MD, PhD, AND CAMERON D. HERSH, MD, PhD

Studio randomizzato per valutare l'efficacia e la sicurezza di andexanet alfa rispetto alle cure abituali nei pazienti con emorragia intracerebrale acuta.

- **endpoint primario era l'efficacia emostatica**
- efficacia emostatica raggiunta se tutti i criteri soddisfatti:
 - una **variazione del volume dell'ematoma** del 20% o meno (eccellente efficacia emostatica) o 35% o meno (buona efficacia emostatica) entro 12 ore
 - un **aumento del punteggio NIHSS** inferiore a 7 punti alle 12 ore,
 - non ricezione di terapie di salvataggio
(andexanet, complesso protrombinico concentrato o intervento chirurgico per decomprimere l'ematoma entro 3-12 ore dalla randomizzazione)

- **Eventi trombotici:**

- in 27 su 263 pazienti (**10,3%**) trattati con **andexanet**
- in 15 pazienti su 267 (**5,6%**) che ricevevano **cure abituali**
- **ictus ischemico** si è verificato in 17 pazienti (**6,5%**) trattati con **andexanet** e in 4 pazienti (**1,5%**) che ricevono **cure abituali**
- **morte** in 73 pazienti (**27,8%**) trattati con **andexanet** e in 68 pazienti (**25,5%**) hanno ricevuto la **cura abituale**

Conclusioni

- **Le innovazioni terapeutiche** nell'ambito delle strategie antitrombotiche ci consentono di gestire al meglio il delicato equilibrio tra la prevenzione degli eventi ischemici e il danno correlato al sanguinamento.
- **Le complicanze emorragiche rimangono frequenti (5%) e potenzialmente pericolose per la vita (20%), maggiori nei pazienti in terapia anticoagulante**
- **Ruolo adeguato del MEU:**
 - dose e ultima assunzione;
 - misure generali:
 - utilizzare bundle of care;
 - utilizzare terapie di prima scelta
 - inversione precoce ma appropriata dell'anticoagulazione
 - timing ripresa anticoagulazione