



Le complicanze in corso di NAO e TAO

Angelo Ghirarduzzi

Direttore Medicina II Cardiovascolare

Angiologia - Centro Emostasi e trombosi - Centro Ipertensione Arteriosa

Agenda

- Effetti Indesiderati
- Cosa intendiamo per emorragie ?
- TAO - NAO e rischio emorragico
- Il Laboratorio
- La terapia delle emorragie

Which Drug Cause preventable admission to hospital ? A Systematic Review

Howard RL et al. Brit J Clin Pharmacol 2006

Drug group	Drug-related admissions	
ASA	16.0%	GE
Diuretics	15.9%	
NSAIDS	11.0%	GE
VKAs	8.3%	Inadequate monitoring / overtreatment
Opiates	4.9%	
NAO ?	?	

Nei trial e nella vita reale una percentuale di pazienti compresa fra il 20% e il 35% dei pazienti interrompe la terapia antitrombotica per l'insorgenza di effetti collaterali

Reazioni "indesiderate o avverse" comuni (> 1:100)

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dispepsia Nausea, Vomito	X	X	X	X	X
Dolori Addominali, stipsi, diarrea	X		X		
Iperbilirubinemia e/o alterazioni FAL y-GT		X	X		X
Astenia, Febbricola, Artralgie, Mialgie	X		X		
Edema di caviglia			X		
Eruzioni Cutanee. Prurito	X		X	X	X

- "So far there is no anticoagulant agent that, across all indications, is safe regarding major hemorrhage"

*Schulman S et al. Chest 2008;
133:257-98*



Agenda

- Effetti Indesiderati
- Cosa intendiamo per emorragie ?
- TAO - NAO e rischio emorragico
- Il Laboratorio
- La terapia delle emorragie

Major bleeding: ISTH definition

S . SCHULMAN and C. KEARON ON BEHALF OF THE SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS

- Fatal bleeding, and/or
- Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or
- Bleeding causing a fall in hemoglobin level of 2 g/dL (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells

CRNMB: Definition according to EMA 2012

CRNMB is defined as acute clinically overt bleeding that is not associated with any additional criteria to be defined as major bleeding but:

- Requires medical attention (Hospitalisation, medical treatment for bleeding)
- Change in antithrombotic treatment (including discontinuation or down-titration)
- Any other bleeding type considered to have clinical consequences for a patient

Different definitions in CRNMB lead to big differences in event rate across trials - focus warfarin arms

WARFARIN ARM	ARISTOTLE ¹	ROCKET AF ²	ENGAGE AF ³	RE-LY ⁴
Clinically relevant non-major bleeding (%/year)	3.0	11.4	10.2	Not investigated
WARFARIN ARM	ARISTOTLE ²	ROCKET AF ¹	ENGAGE AF ³	RE-LY ⁴
Major bleeding (%/year)	3.1	3.5	3.4	3.4
Clinically relevant non-major bleeding (%/year)	3.0	11.4	10.2	Not investigated

MB and NMCRB rate are similar only in ARISTOTLE

¹ Granger et al. 2011 NEJM, ² Patel et al. 2011, NEJM, ³ Guiglano et al. 2013, NEJM, ⁴ Connolly et al., 2009

Definizione di Emorragia (RER)

DEFINIZIONE

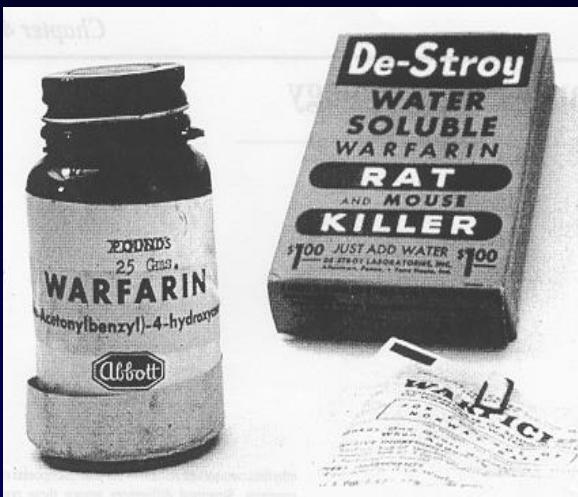
Il Gruppo di Lavoro, in accordo con le indicazioni del British Committee for Standards in Haematology e della Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA), concorda di classificare le emorragie in corso di trattamenti anticoagulanti con AVK e NAO in:

- emorragie minori, che non richiedono provvedimenti terapeutici particolari
- emorragie maggiori non a rischio di vita o di perdita di un organo/funzione, che richiedono provvedimenti terapeutici generali fra cui la sospensione temporanea del farmaco
- emorragie maggiori a rischio di vita o di perdita di un organo/funzione, che richiedono oltre ai trattamenti terapeutici generali anche provvedimenti specifici.

Agenda

- Effetti Indesiderati
- Cosa intendiamo per emorragie ?
- TAO - NAO e rischio emorragico
- Il Laboratorio
- La terapia delle emorragie

Wisconsin Alumni Research Foundation Coumarin



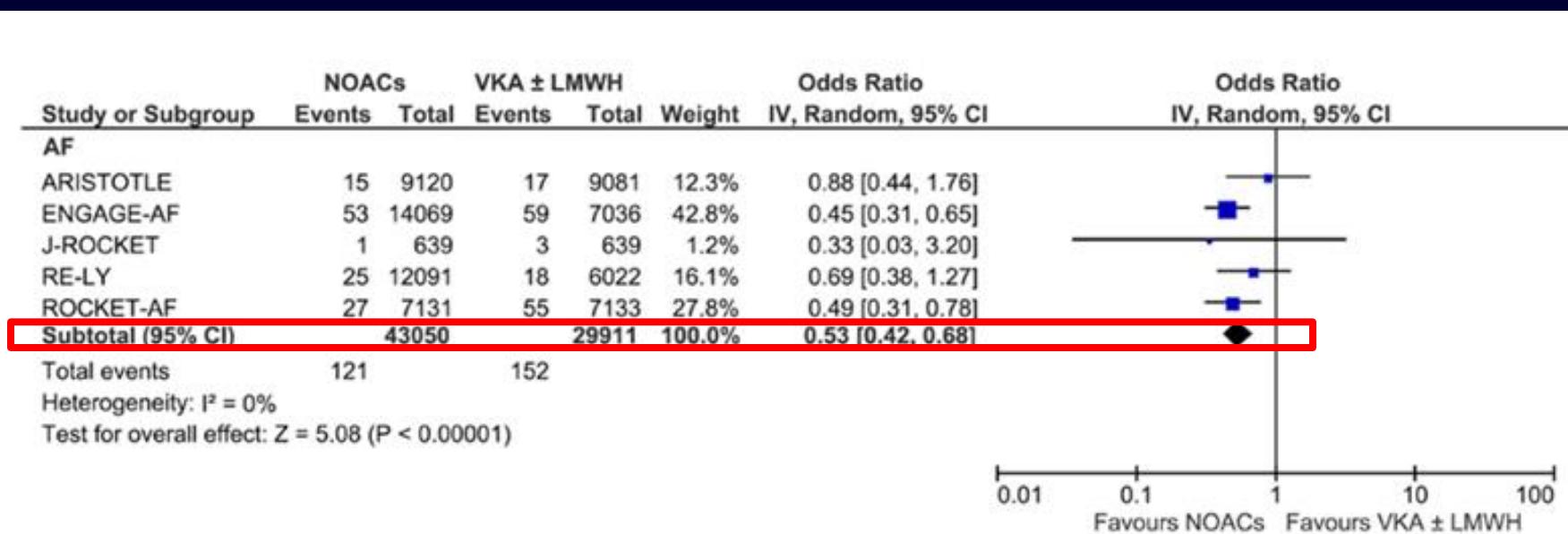
- 1941s: Sintesi Warfarin (Karl Paul Link)
- 1948: Uso come Rodenticida
- 1953: Primo studio Clinica

Interferenza con la sintesi epatica dei fattori II, VII, IX, X
"vitamina K" dipendenti.

	% anni-paziente	8000 (RE)
Emorragie fatali	0.2-0.4%	24 (36)
Maggiori	1.1-4.9%	160 (240)
Maggiori + Clinicamente Rilevanti + Minori	7.2-15%	800 (1200)

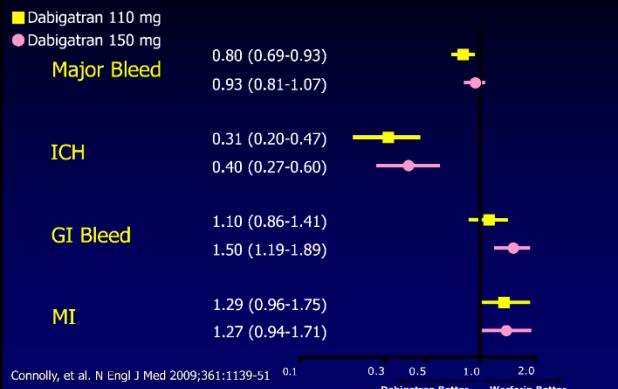
Fatal bleeding across NOACs phase III trial in SPAF

NOACs and major bleeding-related fatality in patients with NVAF: a systematic review and meta-analysis



Forest plot of fatal bleeding incidence in comparison with controls according to condition. AF, atrial fibrillation;.

RE-LY Safety (Dabigatran)



ROCKET AF Safety (Rivaroxaban)

Event	Rivaroxaban (%/yr)	Warfarin (%/yr)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Major and Clinically Relevant Bleed	14.9	14.5	1.03 (0.96-1.11)	0.44
Major Bleed	3.6	3.4	1.04 (0.90-1.20)	0.58
Fatal Bleed	0.2	0.5	0.50 (0.31-0.79)	0.003
ICH	0.5	0.7	0.67 (0.47-0.93)	0.02

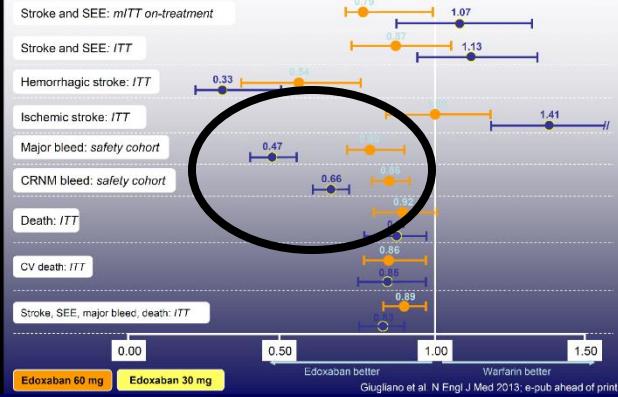
Patel, et al. N Engl J Med 2011; 365(10):883-891

ARISTOTLE Safety (Apixaban)

Event	Apixaban (%/yr)	Warfarin (%/yr)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
ISTH Major Bleeding	2.13	3.09	0.69 (0.60-0.80)	< 0.001
ICH	0.33	0.80	0.42 (0.30-0.58)	< 0.001
GUSTO Severe	0.52	1.13	0.46 (0.35-0.60)	< 0.001
Gastrointestinal	0.76	0.86	0.89 (0.70-1.15)	0.37

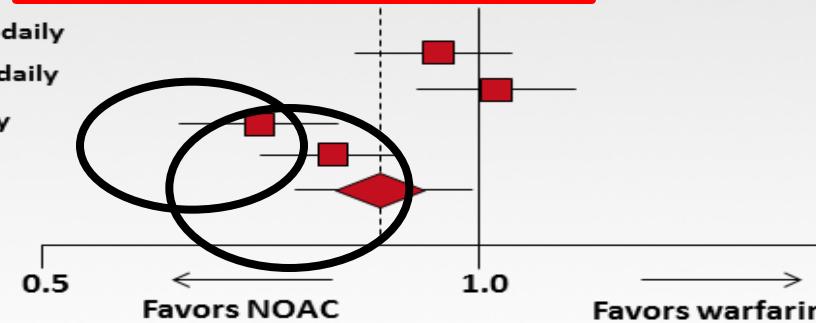
Granger CB, et al. NEJM 2011; 365:981-992

Summary of key outcomes



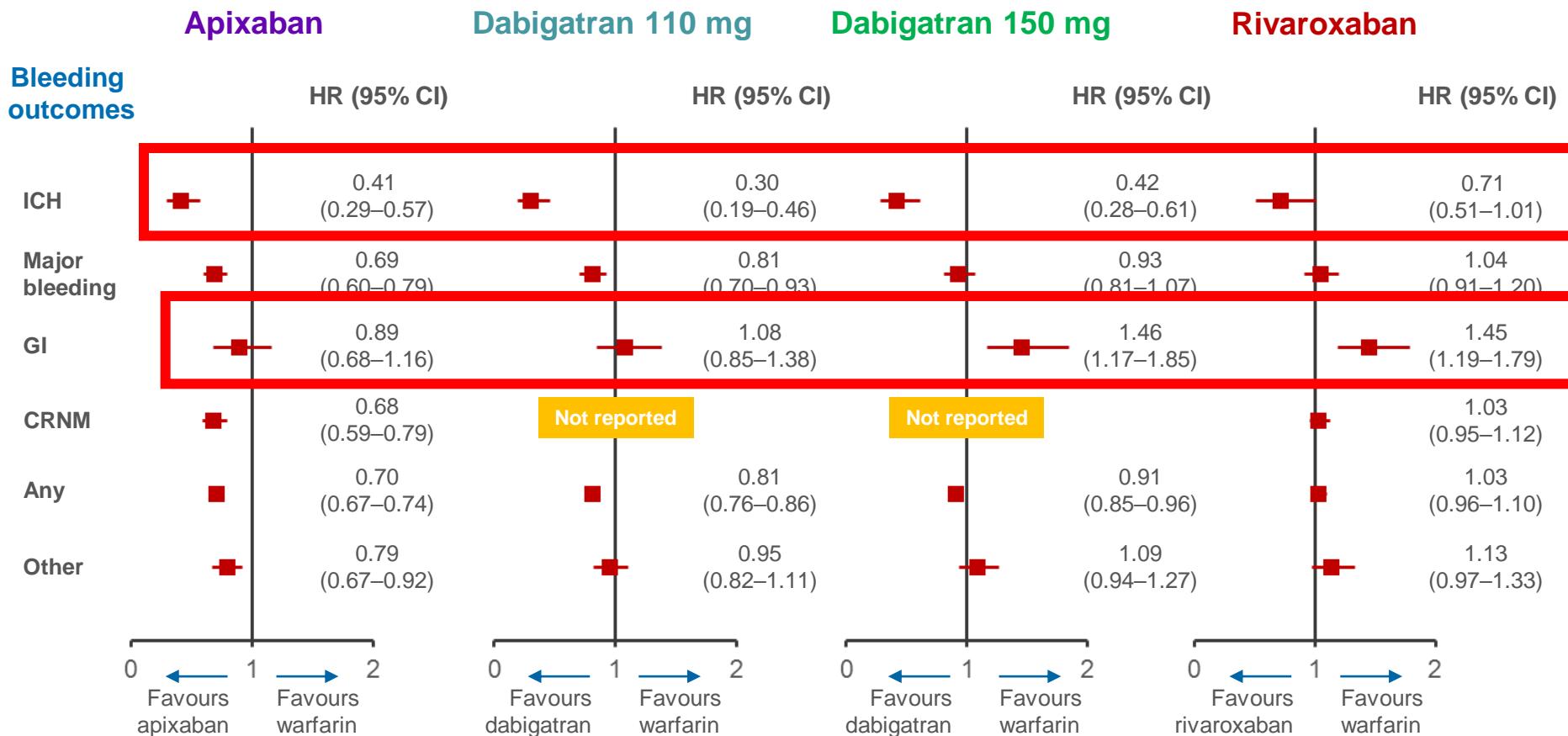
Major Bleeding: Overall ~14% Risk Reduction

- Dabigatran 150 mg twice daily
- Rivaroxaban 20 mg once daily
- Apixaban 5 mg twice daily
- Edoxaban 60 once daily
- Combined (random)



RR (95% CI)	P
0.94 (0.82-1.07)	.34
1.03 (0.90-1.18)	.72
0.71 (0.61-0.81)	<.0001
0.80 (0.71-0.90)	.0002
0.86 (0.73-1.00)	.06

Bleeding risk of NOACs vs. warfarin



Created from Mitchell et al. Clin Appl Thromb Haemost 2013;19:619-31

Major Bleeding in VTE Study

Study	% patients		HR (95% CI)
	NOAC	Heparin/VKA	
RE-COVER™ (pooled) ^{1*} Oral drug treatment only	1.0	1.6	0.60 (0.36–0.99)[†]
EINSTEIN (pooled) ⁴	1.0	1.7	0.54 (0.37–0.79)
EINSTEIN-DVT ⁵	0.8	1.2	0.65 (0.33–1.30)
EINSTEIN-PE ⁶	1.1	2.2	0.49 (0.31–0.79)
AMPLIFY ⁷	0.6	1.8	0.31 (0.17–0.55)

All NOACs are superior vs warfarin in terms of reduction in major bleedings

*NOAC preceded by initial parenteral anticoagulation

†Significant reduction in major bleeding based on upper boundary of 95% CI being <1.0

1. Schulman S et al. Presented at ISTH 2013; 2. Schulman S et al. N Engl J Med 2009;361:2342–52; 3. Schulman S et al. Presented at ASH 2011; 4. Prins MH et al. Thromb J 2013;11:21; 5. The EINSTEIN Investigators et al. N Engl J Med 2010;363:2499–510; 6. The EINSTEIN PE Investigators et al. N Engl J Med 2012;366:1287–97; 7. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013;369:799–808; 8. Hokusai-VTE Investigators.

N Engl J Med 2013;doi:10.1056/NEJMoa1306638

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis

T. VAN DER HULLE,* J. KOOIMAN,* P. L. DEN EXTER,* O. M. DEKKERS,† F. A. KLOK*
and M. V. HUISMAN*

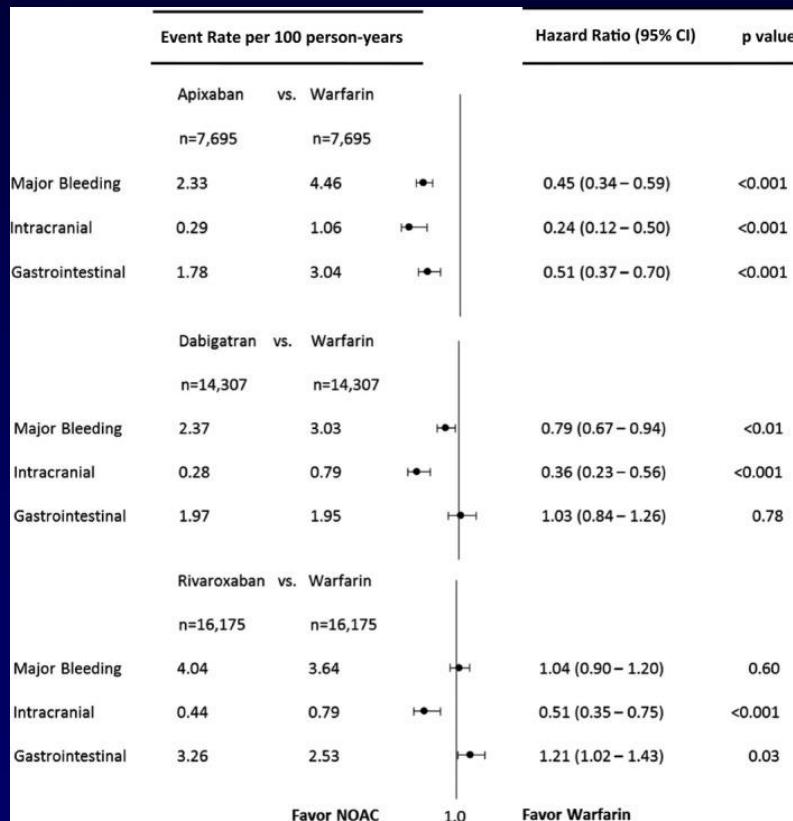
Table 2 Efficacy and safety outcomes

Outcome	NOACs n % Range	VKAs n % Range	Pooled absolute risk difference, % (95% CI)	NNT with NOACs to prevent one event (95% CI)
Recurrent VTE	241/12 151 2.0	273/12 153 2.2	– 0.24 (– 0.60 to 0.11)	417 (167 to – 909)
	1.6–2.4	1.8–3.0		
Fatal PE	9/12 151 0.07	9/12 153 0.07	0.01 (– 0.06 to 0.08)	10 000 (1667 to – 1250)
	0.04–0.10	0.0–0.24		
Overall mortality	290/12 197 2.4	298/12 193 2.4	– 0.10 (– 0.47 to 0.28)	1000 (213 to – 357)
	1.5–3.2	1.7–3.1		
Major bleeding	131/12 197 1.1	211/12 193 1.7	– 0.67 (– 1.13 to – 0.21)	149 (88–476)
	0.6–1.6	1.2–2.2		
Non-fatal bleeding at a critical site	28/12 179 0.23	77/12 193 0.63	– 0.38 (– 0.65 to – 0.10)	263 (153–1000)
	0.08–0.32	0.18–1.08		
Clinically relevant non-major bleeding	806/12 179 6.6	1024/12 193 8.4	– 1.77 (– 3.40 to – 0.15)	56 (29–667)
	3.9–9.5	6.9–9.8		
Non-fatal intracranial bleeding	11/12 179 0.09	31/12 193 0.25	– 0.14 (– 0.31 to 0.03)	714 (323 to – 3333)
	0.00–0.12	0.00–0.42		
Major gastrointestinal bleeding	28/8079 0.35	43/8071 0.53 0.23–0.67	– 0.16 (– 0.42 to 0.11)	625 (238–909)
	0.17–0.71			
Fatal bleeding	7/12 179 0.06	21/12 193 0.17	– 0.09 (– 0.17 to 0.00)	1111 (588–0)
	0.04–0.08	0.07–0.29		

CI, confidence interval; NNT, number needed to treat; NOAC, new direct oral anticoagulant; PE, pulmonary embolism; VKA, vitamin K antagonist; VTE, venous thromboembolism.

Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Xiaoxi Yao, PhD; Neena S. Abraham, MD, MSCE; Lindsey R. Sangaralingham, MPH; M. Fernanda Bellolio, MD, MS; Robert D. McBane, MD; Nilay D. Shah, PhD; Peter A. Noseworthy, MD



Conclusions

In patients with nonvalvular atrial fibrillation, in comparison to warfarin:

- ✓ apixaban was associated with lower risks of both stroke and major bleeding,
- ✓ dabigatran was associated with similar risk of stroke but lower risk of major bleeding,
- ✓ rivaroxaban was associated with similar risks of both stroke and major bleeding

NOAcs

	% anni-paziente	8000 (RE)
Emorragie fatali	0.1-0.2%	12 (-12/24)
Maggiori	0.8-3.6%	120 (-60/120)
Maggiori + Clinicamente Rilevanti + Minori	6.5-13%	720 (-100/480)

Agenda

- Effetti Indesiderati
- Cosa intendiamo per emorragie ?
- TAO - NAO e rischio emorragico
- Il Laboratorio
- La terapia delle emorragie

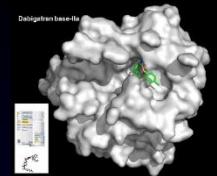
When to measure anticoagulant effect ?

- Before surgery or invasive procedure when a patient has taken a drug in the previous 24 hours (or longer if CrCl < 50ml/min)
 - When a patient is bleeding
 - When a patient has taken an overdose
 - When patient has developed severe renal failure
 - When patient has thrombosis on treatment (to assess whether there is failure of therapy or lack of adherence)
 - Extreme of body weight
 - Patients taken drugs known to affect pharmacokinetics
-
- Which ODI ?; Dose ? When last taken ?, Factors influencing pharmacokinetics ?

Quando effettuare il test ?

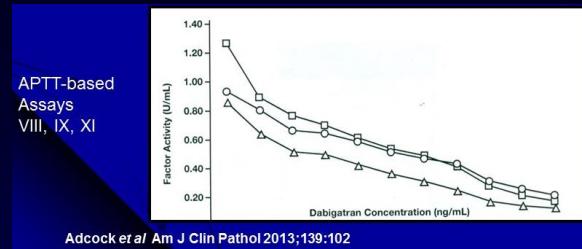
- Dopo due ore dall'assunzione
- Prima della dose successiva

Dabigatran



Test di I livello
(qualitativo)

aPTT ratio
(paziente/pool)
TT (tempo di trombina)

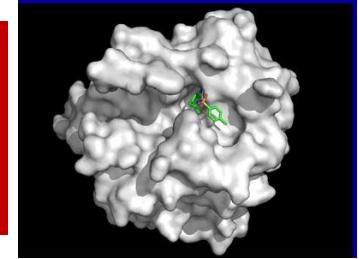


Test di II livello
(quantitativo)

Tempo di trombina
diluito
(concentrazione da
curva di calibrazione)

Characteristic	PT/INR	aPTT	ECT	TT	dTT (Hemoclot)
Sensitivity to presence of drug	Low	Moderate	High	Very high	High
Correlation with drug levels	Moderate	Moderate	Strong	Moderate	Strong
Relationship to drug levels	Linear	Log-linear	Linear	Log-linear	Linear
Clinical utility	Limited	Normal aPTT suggests minimal drug levels	Potentially suitable for monitoring	Normal TT excludes presence of drug	Potentially suitable for monitoring

Rivaroxaban

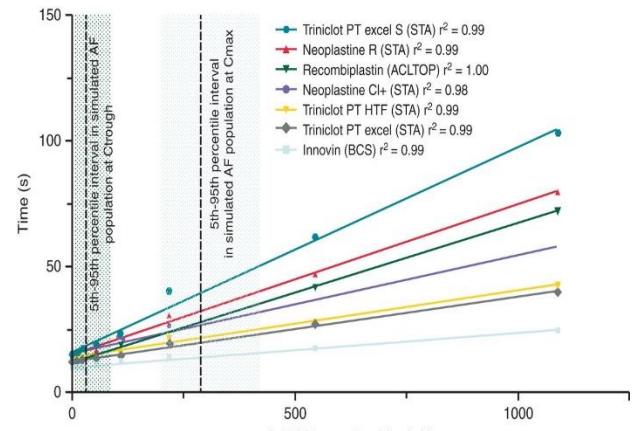


Test di I livello
(qualitativo)

PT ratio
(paziente/pool)
No INR

Test di II livello
(quantitativo)

Anti-FXa
(Cromogenico
Concentrazione da curva
di calibrazione)



Concentrazioni ($\mu\text{g/mL}$) richieste per raddoppiare i tempi di coagulazione

- Recombiplastin
- Neoplastin Plus
- Neoplastin
- Thromborel S
- TriniClot
- Innovin

- 0.30
- 0.30
- 0.42
- 0.50
- 0.45
- 0.70

Farmaco	Punto di valle (prima della assunzione successiva)	Punto di picco (2-3 ore dall'ultima assunzione)
Dabigatran (150 mg/2 volte die)	40-215 ng/ml*	74-383 ng/ml*
Dabigatran (110 mg/2 volte die)	28-155 ng/ml*	52-275 ng/ml*
Rivaroxaban (20 mg/die)	12-137 ng/ml [#]	184 - 343 ng/ml [#]
Rivaroxaban (15 mg/die)	18-136 ng/ml [#]	178-313 ng/ml [#]
Apixaban (5 mg/2 volte die)	22-352 ng/ml [§]	52-486 ng/ml [§]
Apixaban (2,5 mg/2 volte die)	17-25 ng/ml [§]	39-85 ng/ml [§]

Test di Laboratorio (RER)

RACCOMANDAZIONE

In situazioni cliniche di urgenza/emergenza nei pazienti in trattamento certo o presunto con un NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) il GdL raccomanda l'esecuzione di specifici test per conoscere la presenza dell'effetto anticoagulante e misurarne l'entità.

Le principali condizioni di urgenza/emergenza in cui è raccomandabile l'esecuzione di tali test sono:

- emorragia in atto
- eventi trombotici acuti
- valutazione degli effetti dei trattamenti somministrati per la neutralizzazione dell'attività anticoagulante dei farmaci
- valutazione preliminare ad interventi chirurgici in urgenza/emergenza
- valutazione preliminare a manovre invasive (diagnostiche o terapeutiche) in urgenza/emergenza

In queste situazioni il GdL raccomanda di utilizzare test specifici per la misurazione dell'effetto anticoagulante dei NAO:

- per i pazienti in trattamento con **dabigatran**:
⇒ Tempo di Trombina diluito o dosaggio cromogenico dell'attività anti-IIa
- per i pazienti in trattamento con **rivaroxaban e apixaban**
⇒ Dosaggio cromogenico dell'attività anti Xa

Il GdL raccomanda che tali test siano eseguibili in urgenza.

Agenda

- Effetti Indesiderati
- Cosa intendiamo per emorragie ?
- TAO - NAO e rischio emorragico
- Il Laboratorio
- La terapia delle emorragie

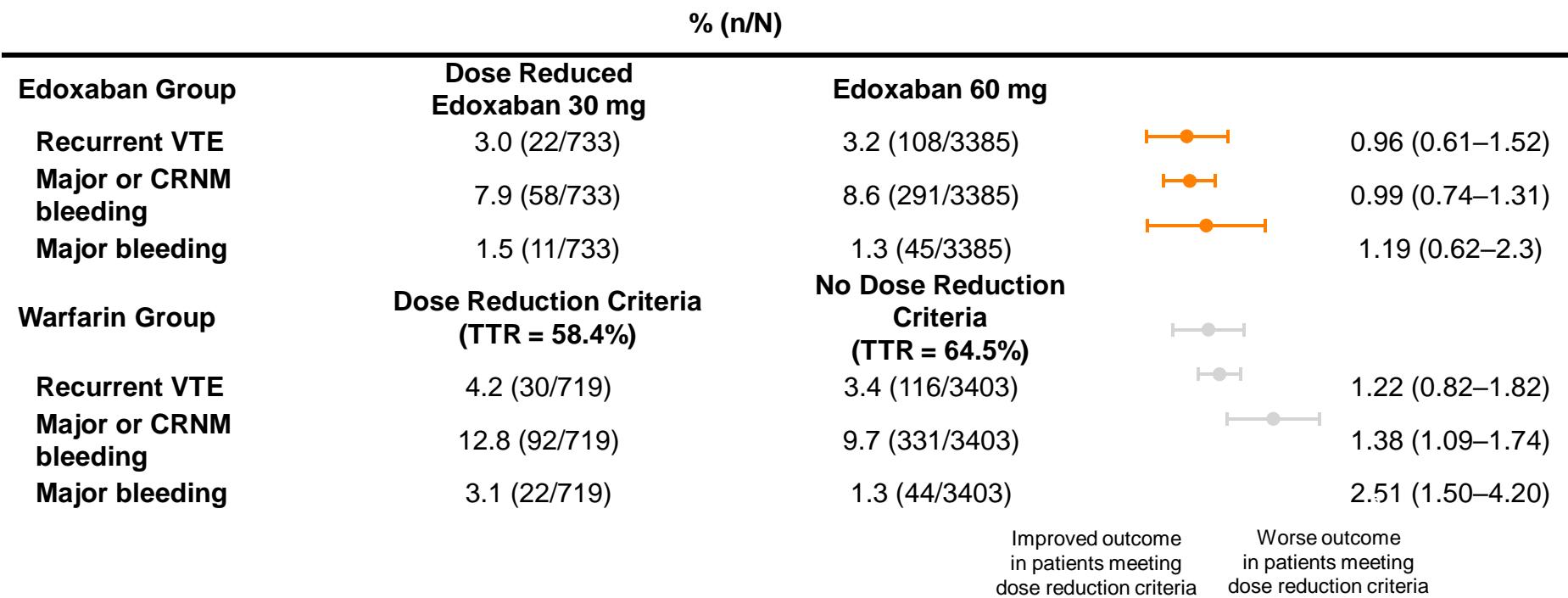
Prevenzione complicanze emorragiche

- Conoscenza dei fattori di rischio e selezione dei pazienti
(applicazione score rischio: OBRI, Kujier, Shireman, HEMORR2HAGES, Kearon, HAS-BLED...)
- Scelta appropriata del farmaco
- Posologia adeguata

Farmacodinamica e Farmacocinetica NAO

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Meccanismo	Inibitore Orale diretto FII	Inibitore Orale diretto FXa	Inibitore Orale diretto FXa	Inibitore Orale diretto FXa
Profarmaco	Si	No	No	No
Tempo al picco (h)	3	3	3	3
Biodisponibilità	6	60-100 (maggiore con cibo)	50	62
Assorbimento con cibo	Nessun effetto	+ 40% Assumere con cibo	Nessun effetto	+ 6-22%
Emivita	12-17	5-13	9-14	5-13 (età dip.)
Eliminazione Renale	80%	33%	25%	50%
Interazione Glicoproteina-P	Si	Si	Si	Si
Interazione CYP3A4	No	Si	Si/No	Si/No
Legame Farmaco-proteico	Basso Eliminabile con dialisi	Alto Non eliminabile con dialisi	Alto Non eliminabile con dialisi	Alto Non eliminabile con dialisi

Clinical Outcomes Stratified by Dose Reduction Criteria



CI = confidence interval; CRNM = clinically relevant nonmajor; HR = hazard ratio; TTR = time in therapeutic range; VTE = venous thromboembolism
Verhamme P et al. *Thromb Haemost*. 2016;116: DOI: 10.1160/TH16-03-0244.

Tempi necessari per raggiungere i valori desiderati di INR utilizzando la sola sospensione dell'anticoagulante orale

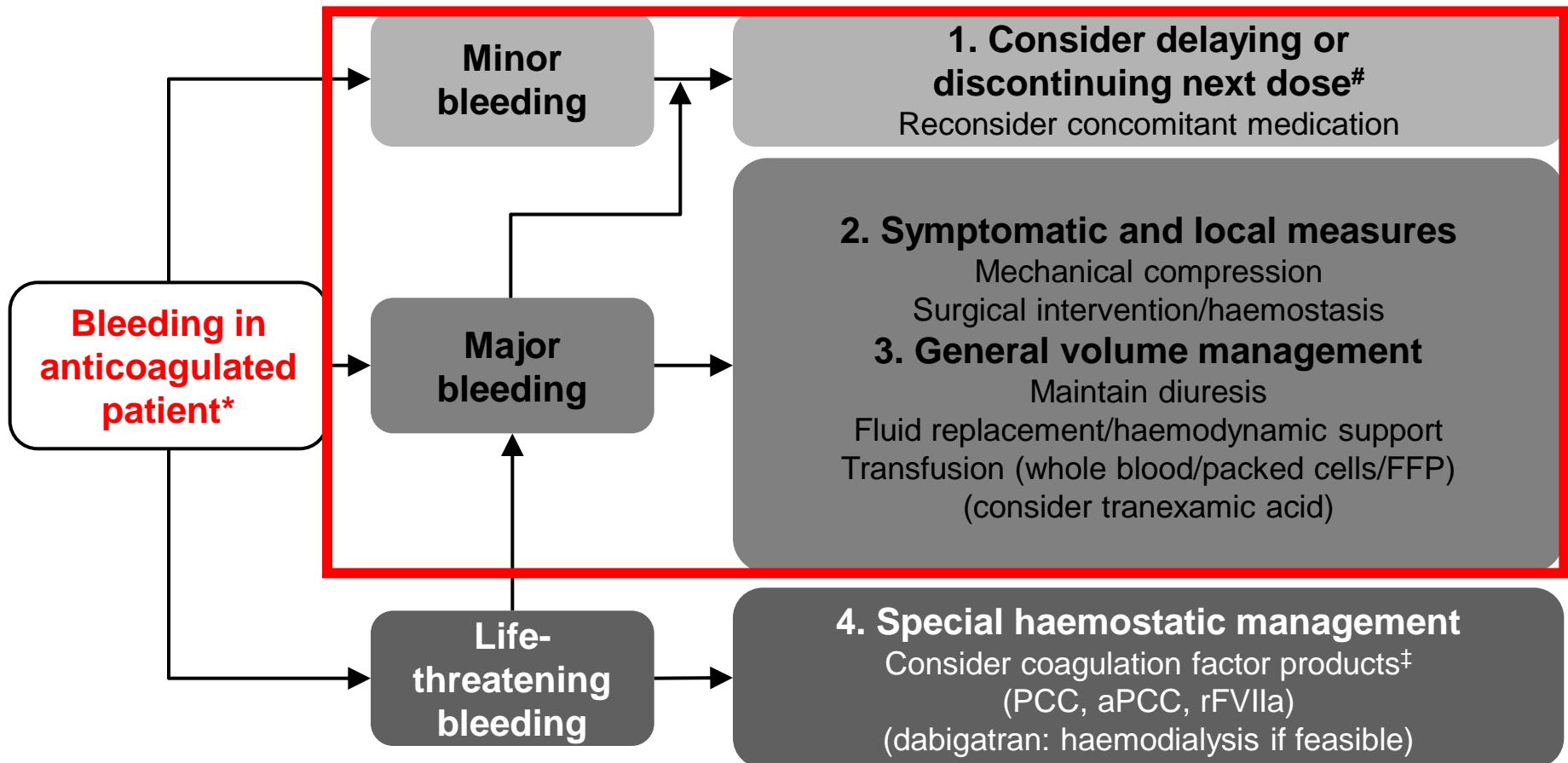
Condizione di partenza	Obiettivo INR	Tempo necessario
INR 2.0-3.5	1.0-1.5	3-4 gg
INR 5.0-8.0	2.0-3.0	3 gg
INR > 8.0	2.0-3.0	4-5 gg

CONDOTTA TERAPEUTICA IN CASO DI SOVRADOSAGGIO e ASSENZA DI RISCHIO EMORRAGICO SIGNIFICATIVO

INR	Riduzione dose	Riduzione dose settimanale	Controllo INR a ...	Konakion
3.5-5.0	50%	10%	7 giorni	NO
5.0-6.0	Sospensione 1 giorno	20%	4 giorni	NO
6.0-8.0	Sospensione 1 giorno	20%	1 giorno	2 mg = 1/5 di fiala po
> 8.0	Sospensione 1 giorno	20%	1 giorno	5 mg = ½ fiala po

- Considerare il rischio individuale: età > 75 anni, recente chirurgia o manovre invasive, ictus o PAD, pregresse emorragie e storia di ulcera peptica
- Nei soggetti in trattamento con acenocumarolo, farmaco con emivita più breve, possono essere considerate dosi inferiori di vitamina K

Bleeding Management Protocols



*Assessment of bleeding should also include location; [#]temporary or permanent discontinuation should always balance the risk of bleeding against the increased risk of thromboembolic events occasioned by the discontinuation; [‡]the clinical efficacy of coagulation factor products in active bleeding has not been established for novel oral anticoagulant agents

Paziente con emorragia maggiore «moderata» da NAO non a rischio di vita

Valutazione Iniziale

RACCOMANDAZIONE

In caso di emorragia maggiore **non a rischio di vita** o di perdita di un organo/funzione in corso di terapia con farmaci anticoagulanti orali il Gruppo di Lavoro raccomanda di adottare le seguenti misure generali di trattamento:

IN CORSO DI TERAPIA CON QUALUNQUE ANTICOAGULANTE:

- ⇒ sospendere il trattamento anticoagulante in corso
- ⇒ effettuare in urgenza i test specifici di laboratorio indicati per il farmaco anticoagulante assunto

⇒ garantire la terapia di supporto

⇒ evadere, quando possibile, le manovre invasive per l'emostasi-mecanica (trattamento endoscopico per effettuare emostasi meccanica in caso di emorragie del tubo gastroenterico e/o delle vie urinarie inferiori, procedure di radiologia interventistica con embolizzazione di vasi arteriosi in caso di emorragia maggiore in sedi retroperitoneali e/o di ematomi muscolari).

IN CORSO DI TERAPIA CON AVK:

- ⇒ somministrare Vitamina K, 10 mg per via endovenosa.

IN CORSO DI TERAPIA CON NAO:

⇒ identificare il farmaco, il dosaggio assunto e l'orario dell'ultima assunzione.

⇒ calcolare la funzionalità renale (VFG)*.

- in caso di VFG>50 ml/min il tempo di dimezzamento plasmatico del NAO consente in genere una completa ripresa della funzione emostatica entro 24 ore dall'ultima assunzione. In questo caso la sola terapia di supporto può essere sufficiente.

- in caso di VFG<50 ml/min il tempo di dimezzamento plasmatico del NAO può essere prolungato in maniera clinicamente rilevante, anche se con differenze fra i vari farmaci. In questo caso può essere necessario ricorrere alle misure indicate al questo 4.

⇒ gastrulsi se assunzione <2 ore

* La formula suggerita per il calcolo del VFG è quella di Cockcroft e Gault

**Stabilizzazione emodinamica
Cercare sede emorragia
Orario ultima dose NAO
Funzione renale**

**Considerare tempi
di normalizzazione
spontanea
emostasi**

Sospensione NAO

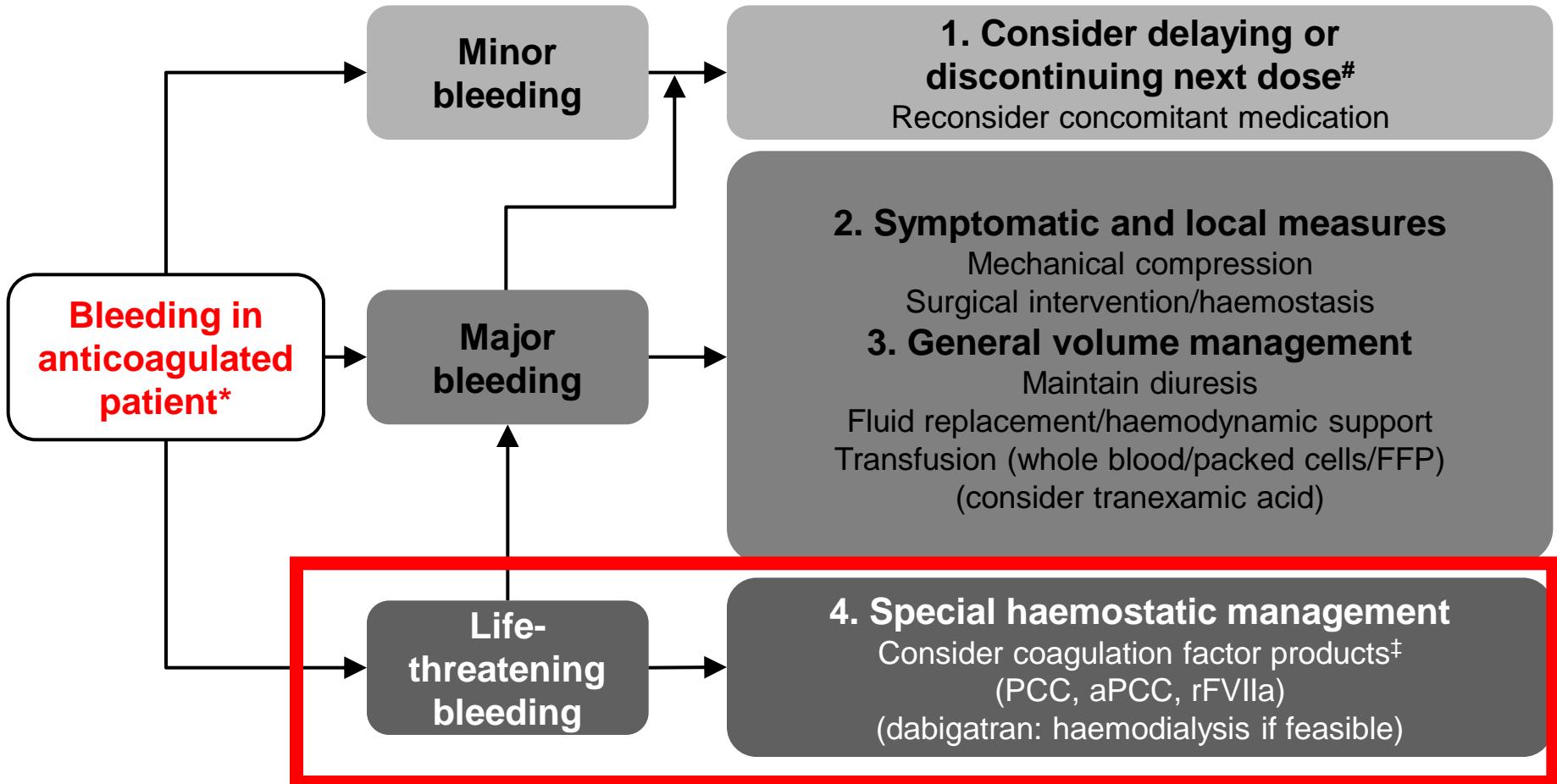
Misure Locali

- Compressione meccanica
- Valutazione emostasi chirurgica o con procedure interventistiche

Stabilizzazione emodinamica

- Controllo volemia, PA (PAM > 65 mmHg) e mantenimento diuresi (> 0.5 ml/Kg/h) = cristalloidi.
- Trasfusioni: Emazie Concentrate (Hb <7g/dl), PLT (< 50 x1000/ul)
- Considerare antifibrinolitico

Life threatening bleeding



*Assessment of bleeding should also include location; [#]temporary or permanent discontinuation should always balance the risk of bleeding against the increased risk of thromboembolic events occasioned by the discontinuation; [‡]the clinical efficacy of coagulation factor products in active bleeding has not been established for novel oral anticoagulant agents

1. Heidbuchel H et al, *Europace* 2013;15:625–651; 2. Makris M et al, *Br J Haematol* 2012;160:35–46;

3. Peacock WF et al, *Clin Cardiol* 2012;35:730–737

How to counteract anticoagulation ?

Non-specific support of haemostasis

- Procoagulants

1. Prothrombin complex concentrate (PCC)
2. Activated Prothrombin complex concentrate (aPCC)
3. Recombinant Factor VIIa (rFVIIa)
4. Fresh Frozen Plasma (FPP)

- Antifibrinolytics

Restore coagulation:

- Reversal agents (Idarucizumab / Andexanet)

CONDOTTA TERAPEUTICA IN CASO DI EMORRAGIE MAGGIORI DA TAO

1[^] Tappa

Rapida e completa normalizzazione della coagulazione.
Interrompere la somministrazione di warfarin. Somministrare 5 mg di Vitamina K1 endovenosa (mezza fiala in 5', ripetibile).

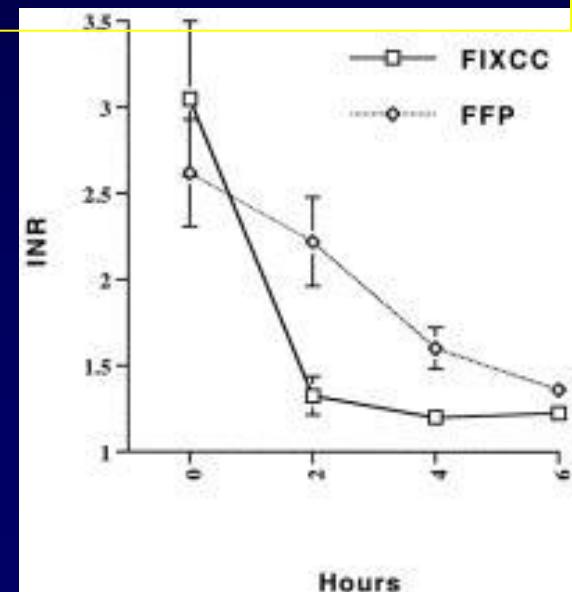
2[^] Tappa

Concentrati Complesso Protrombinico (Protromplex TIM 3, Uman Complex D.1 1 fiala 500 UI) alla dose di 20-50 U/Kg.

In alternativa = FFP alla dose di 15 ml/Kg di peso corporeo.
800-3500 cc per avere INR < 1.4.

- Fattore II, VII, IX, X, proteina C, S, Z
- Correzione più rapida rispetto al plasma
(Boulis, 1999, Makris, 1997, Fredriksson, 1992)

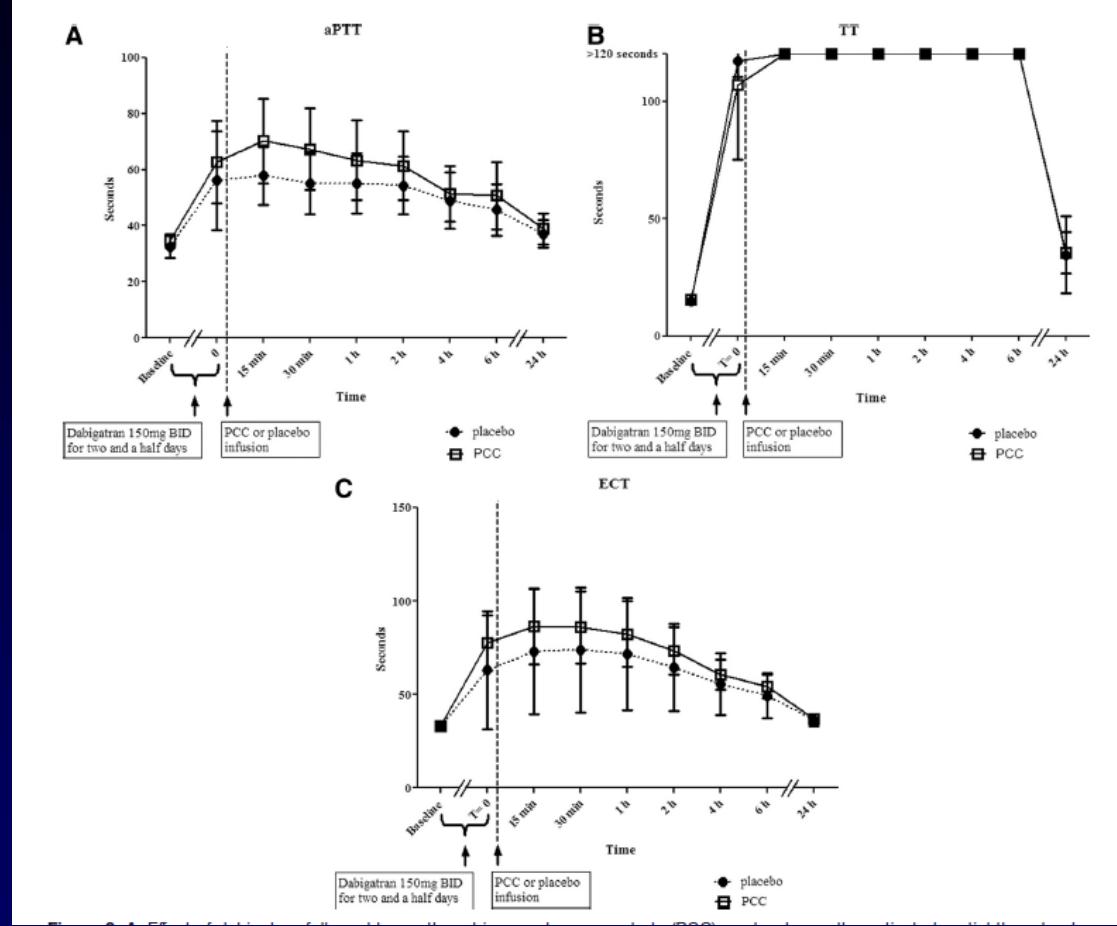
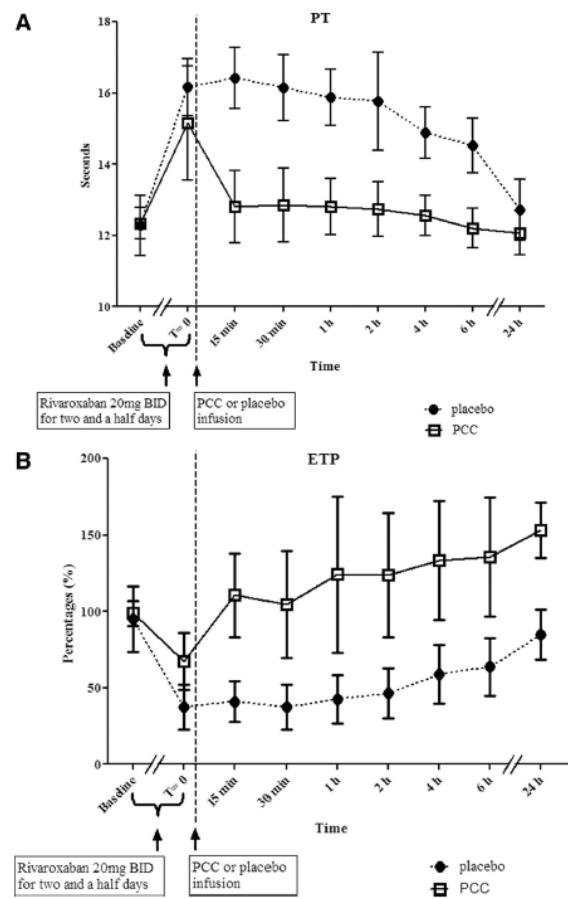
- INR < 2.0 = 20UI/Kg
- INR 2.0 - 4.0 = 30UI/Kg
- INR > 4.0 = 50UI/Kg



What is the evidence for PCCs to support haemostasis ?

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
PCC				
Animal models	✓	✓	✓	
Ex vivo samples	✓	✓	✓	
Human volunteers	✓	✓	✓	✓
Case reports	✓	✓		

Effetto di PCC su Rivaroxaban / Dabigatran



- ❖ PCC Volontari sani: efficaci con Rivaroxaban ed Edoxaban (non efficaci con Dabigatran)

Eeremberg ES, Circ 2011; 124:1573

Emorragia Maggiore a Rischio di Vita (RER)

RACCOMANDAZIONE

In caso di emorragia maggiore a rischio di vita o di perdita di organo/funzione in corso di trattamento con NAO il GdL suggerisce, pur in assenza di evidenze solide, di adottare i seguenti provvedimenti specifici (in aggiunta alle misure generali di trattamento indicate nella Raccomandazione 2):

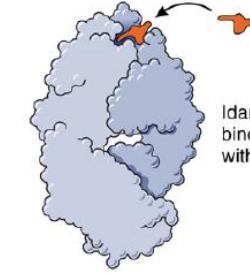
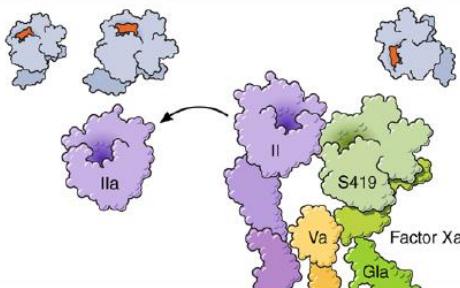
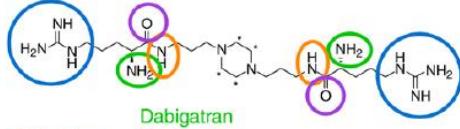
- somministrare concentrati del complesso protrombinico alle dosi di 25 UI/kg eventualmente ripetibili 1-2 volte dopo attenta valutazione del rischio trombotico;
- somministrare acido tranexamico alle dosi di 15 mg/kg 3 volte al dì per via endovenosa oppure 25 mg/kg 3 volte al dì per os fino al controllo dell'emorragia;
- in caso di emorragia non responsiva ai precedenti trattamenti considerare la possibilità di una somministrazione di concentrati del complesso protrombinico attivati (FEIBA[®]) alle dosi indicative di 50 UI/kg fino a un massimo di 200 UI/kg al giorno;
- solo per dabigatran: valutare l'opportunità di dialisi classica in emergenza o emoperfusione con filtri a carbone.

Queste misure sono da attuare per concentrazioni di farmaco al di sopra del limite inferiore di riferimento del test di laboratorio, o nel caso in cui il valore del test di laboratorio non sia ottenibile in tempi compatibili con la situazione clinica del paziente.

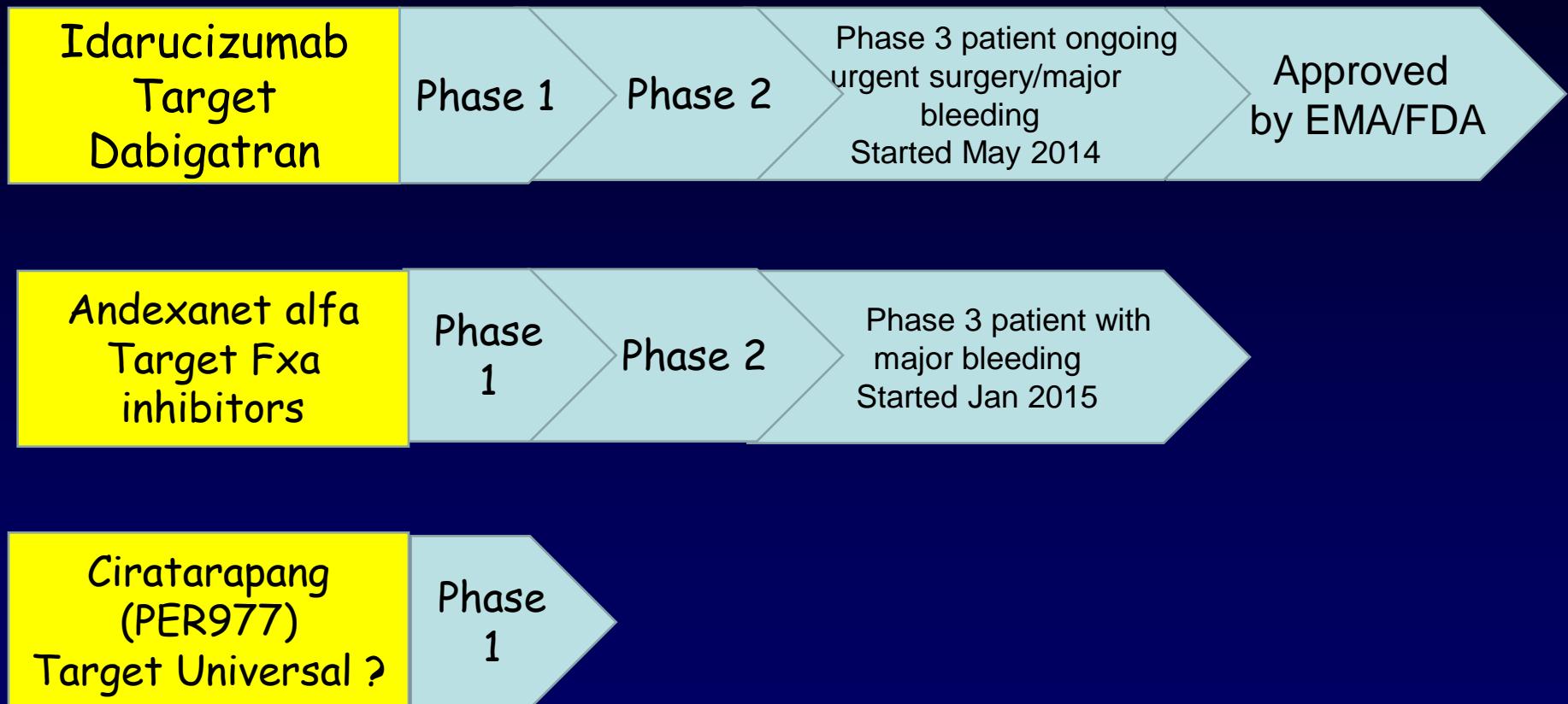
PCCs o FFP o FVIIIr ?

- PCC(a) correggono la coagulazione più rapidamente del FFP. PPC: 25-50 U/kg (dose doppia con dabigatran se TTd molto alto oppure IR severa)
- PCC a 4 fattori sono probabilmente preferibili a quelli a 3 fattori
- FFP da considerare se PCC non disponibili = 15-20cc/Kg. FFP come plasma expander
- Fattore VIIIr attivato: 90 U/kg, effetto anticoagulante variabile, no studi clinici
- PCC/FEIBA: aumentato rischio di trombosi

NAO: antidoti specifici

NOAC reversal agent	Target	Mechanism
Idarucizumab	Dabigatran	 Idarucizumab binds Dabigatran with high affinity
Andexanet alpha	Factor Xa inhibitors II S419 Va Gla Factor Xa	 Andexanet alpha binds to Factor Xa inhibitors II and S419, Va, Gla, and Factor Xa on a phospholipid membrane
Cirparantag (PER977)	Apixaban Argatroban Edoxaban Dabigatran Rivaroxaban UFH LMWH Fondaparinux	 <p>Computer-aided energy minimization modeling predicts 8 non-covalent binding sites on cirparantag for NOACs or heparins</p>

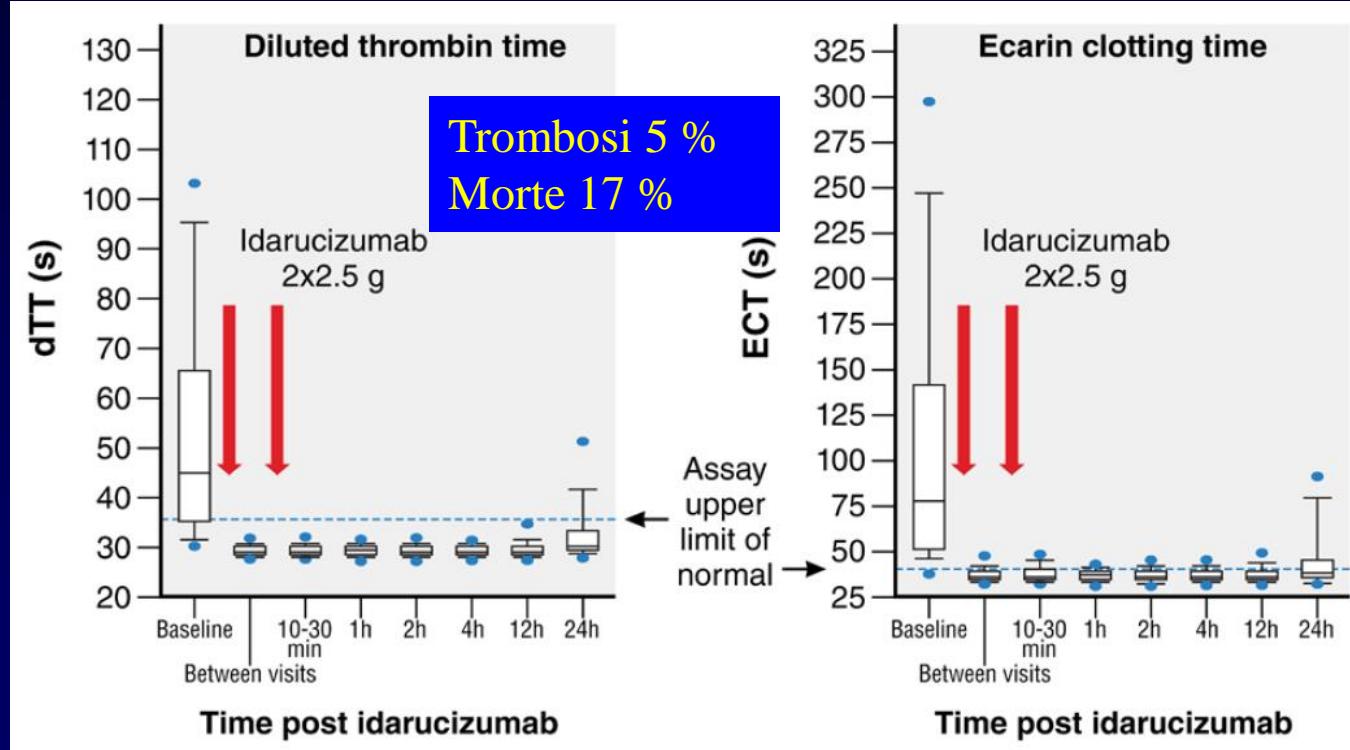
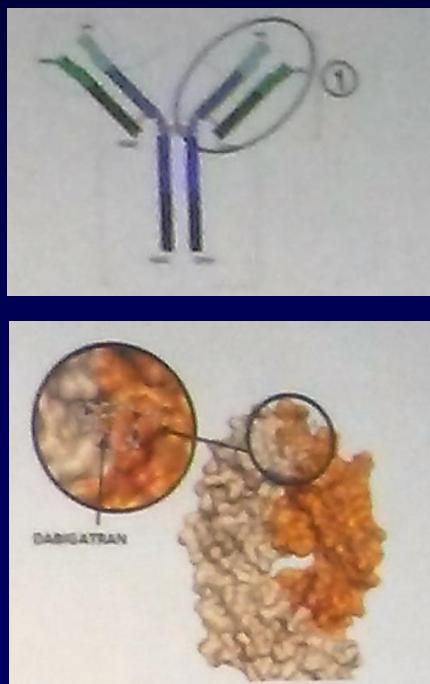
DOAC Reversal Agent



	Idaracizumab	Andexanet alfa	Cirparantag
Alternate names	aDabi-Fab, BI655075	PRT064445	Aripazine, PER977
Company	Boehringer Ingelheim	Portola Pharmaceuticals	Perosphere Inc.
Chemical structure	Humanized monoclonal antibody fragment	Recombinant truncated human factor Xa variant (decoy)	Synthetic water-soluble cationic small molecule consisting of 2 L-arginine units connected with a piperazine-containing linker chain
Molecular mass	47 766 Da	39 000 Da	512 Da
Binding	Noncompetitive binding to dabigatran	Competitive binding to direct factor Xa inhibitors or to indirect factor Xa inhibitor–activated antithrombin	Covalent hydrogen bonding
Target affinity	≈350× greater affinity for dabigatran than factor IIa	Affinity for direct factor Xa inhibitors similar to that of native factor Xa	Not reported
Onset	<5 min	2 min	5–10 min
Half-life	Initial: 47 min Terminal: 10.3 h	Terminal: ≈6 h	Duration of action 24 h
Elimination	Kidney (protein catabolism)	Not reported	Not reported
Anticoagulant(s) reversed	Dabigatran	Direct and indirect factor Xa inhibitors*	Dabigatran Argatroban Low-molecular-weight heparins Unfractionated heparin Oral and parenteral factor Xa inhibitors
Route and dose in clinical studies	5 g administered as 2 doses of 2.5 g IV over 5–10 min, 15 min apart (repeat dosing can be considered if recurrent bleeding or require second emergent procedure if elevated coagulation parameters)	400–800 mg intravenous bolus (30 mg/min) followed by infusion of 4–8 mg/min†	100–300 mg intravenous bolus
Storage	Refrigerated	Refrigerated	Room temperature

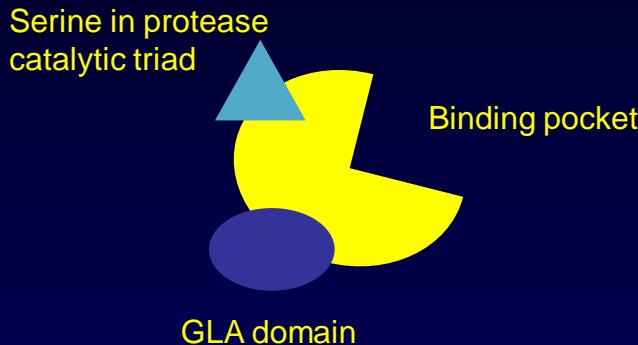
Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,



Andexanet alfa (PRT064445; ANNEXA™) – universal Factor Xa inhibitor reversal agent

Normal Factor Xa molecule



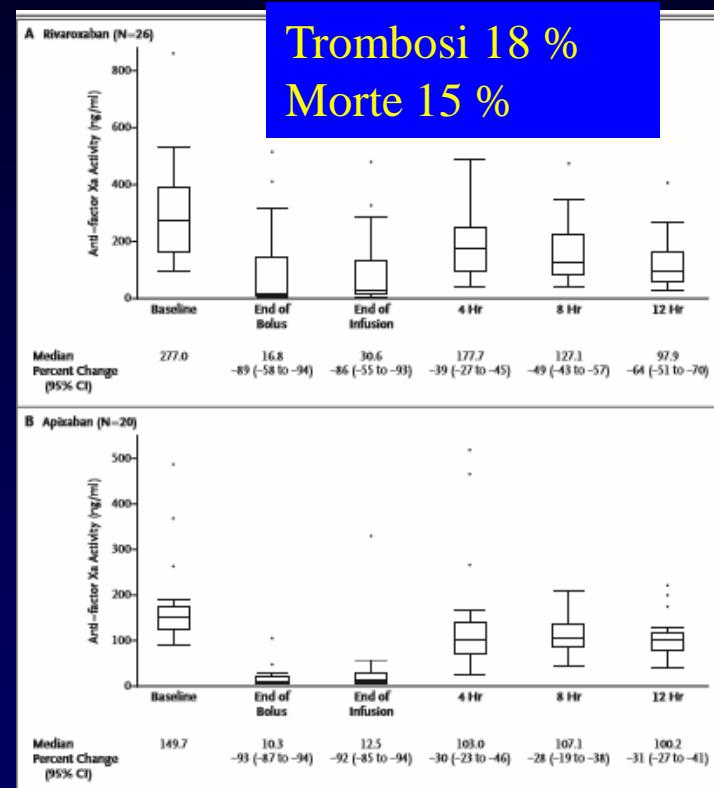
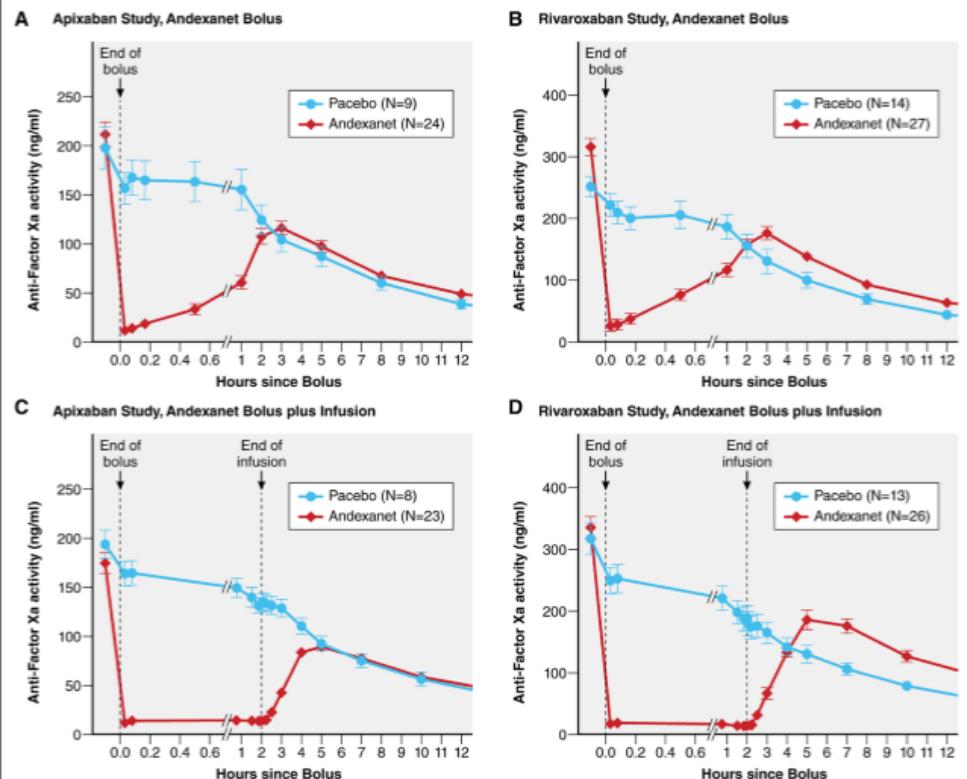
PRT064445



- Andexanet alfa reduces the non-protein-bound free fraction of the Factor Xa inhibitor \Rightarrow anticoagulant effect caused by a direct Factor Xa inhibitor is rapidly neutralized by administration of andexanet alfa
- Andexanet alfa is inactivated Factor Xa
 - Lower molecular weight owing to truncated chain
 - No GLA domain
 - Mutated serine
 - Active binding site to Factor Xa substrates
- The molecule has no catalytic activity and does not bind to the protaminase complex
- Intact binding site allows binding to:
 - Direct Factor Xa inhibitors, e.g. rivaroxaban
 - ATIII activated by LMWH or fondaparinux

Effetto anticoagulante di Andexanet

ANNEXA-A -R -4



Stop Emorragia: 79 % a 12 ore

ANNEXA-4, NEJM 2016, 30 settembre

Conclusioni (1)

- I NOACs sono una alternativa “sicura” al Warfarin nella gestione del tromboembolismo
- Non è necessario un monitoraggio di laboratorio di routine. I Tests sono da riservare a situazioni selezionate
- I sanguinamenti maggiori a rischio di mortalità / fatali sono «non comuni» con i NOACs (< 50% rispetto a TAO)
- Molti sanguinamenti possono essere prevenuti (evitare i FANS !)
- Per la maggior parte delle emorragie è semplicemente necessario sospendere la terapia anticoagulante, aspettare la clearance del farmaco e mettere in atto misure di supporto

Conclusioni (2)

- I PCCs sono gli agenti di 1[^] scelta come «reversal»
- Gli antidoti specifici possono trovare campo di utilizzazione in particolari situazioni: traumi, chirurgia urgente, stroke richiedente fibrinolisi...overdose...)
- La terapia antitrombotica può essere ripresa nella maggior parte dei pazienti che hanno avuto una emorragia maggiore ? ? ?

GRAZIE DELL'ATTENZIONE !

