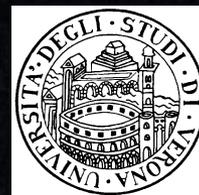




U.O.C. Pronto Soccorso
Polo Confortini



Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata
Verona



GLI ANTIDOTI DEI DOACs

ANTIDOTES IN DEPTH 2019 CLINICAL TOXICOLOGY, SUBSTANCES OF ABUSE AND
CHEMICAL EMERGENCIES, Pavia 11-13 Novembre 2019

QUANDO?

NELLE EMORRAGIE MASSIVE: perdita del 50% del volume ematico circolante in circa 3 ore o una perdita approssimata di 100-150 ml/minuto

Uomo 70 Kg → perdita di ~ 2000 ml in 3 ore = emorragia massiva



SETTING:

- Trauma
- Chirurgia vascolare/Cardiovascolare
- Trapianti
- Terapia intensiva
- Cardiologia
- Chirurgia generale
- Ostetricia
- NCH



EMERGENZE EMORRAGICHE NEL PAZIENTE SCOAGULATO

- Emorragia intracranica
- Emorragia non intracranica: ematoma retroperitoneale, emoperitoneo, emotorace, ematoma spinale, ematemesi/melena, shock emorragico di qualunque causa, emorragie con necessità di chirurgia o manovre invasive
- Altre condizioni di emergenza (non emorragica): necessità di chirurgia immediata, politraumi non emorragici alla presentazione



KEY POINTS

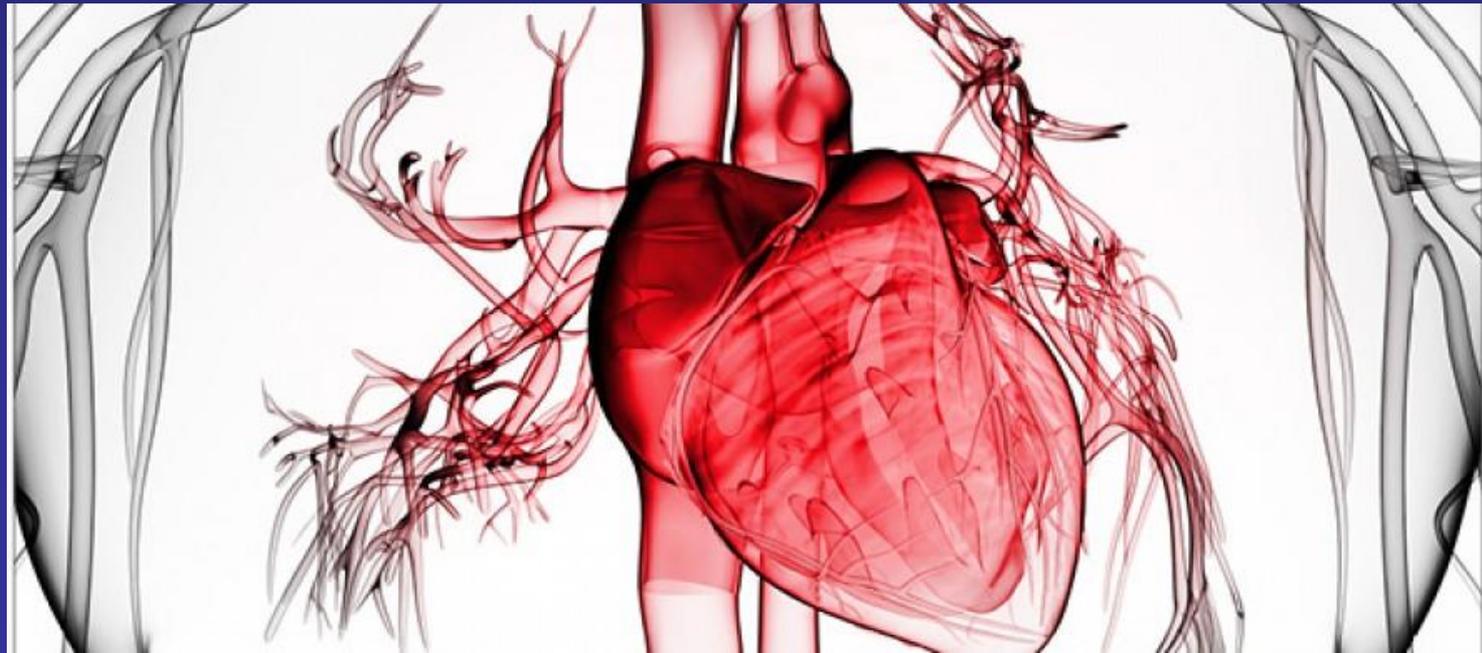
Trasfusione massiva

Concentrati di fattori coagulazione

Antifibrinolitici



- Limitare infusione di cristalloidi, evitare i colloidi
- rapporto GRC:PFC:PTLS = 1:1:1
- Mantenere una Pressione Arteriosa Media 65-70 mmHg (90-100 mmHg in caso di Trauma Cranico con innalzamento della Pressione Intracranica)
- Temperatura Corporea > 35 °C
- Ph >7,2 e Lattati <4 mmol/L
- PLT > 50.000 (>100.000 in caso di Trauma Cranico)



COMPLICANZE EMOTRASFUSIONE MASSIVA

Sovraccarico circolatorio → ALI

Ipotermia → Acidosi (circolo vizioso)

IperK: GRC vecchi, sangue γ -irradiato

Deplezione PTLS e Fattori
coagulazione (specialmente
dopo infusione di alti volumi di
cristalloidi)

Reazioni trasfusionali, infezioni....



Rapid Anticoagulation Reversal

Non ci sono tuttora evidenze di grado elevato che possa migliorare la sopravvivenza

E' possibile che possa ridurre il sanguinamento



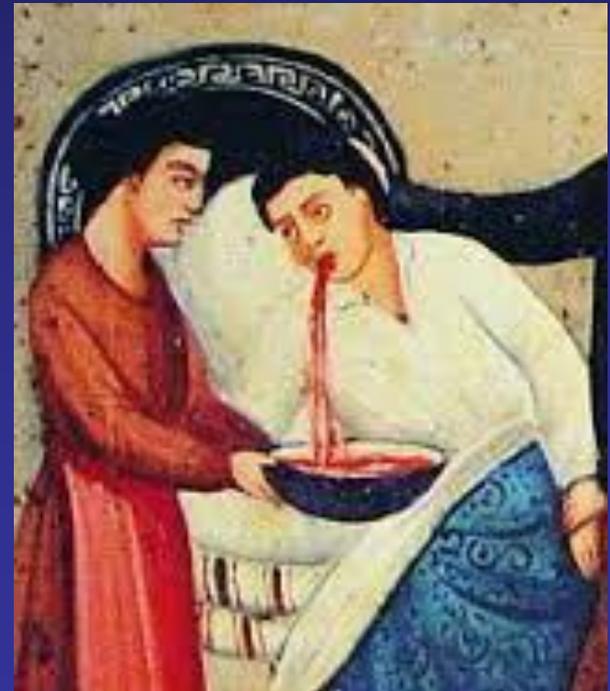
Sicuramente può consentire una procedura invasiva urgente con maggiore sicurezza

La rapidità della correzione dell'INR non correla necessariamente con l'outcome

Un INR alterato non significa necessariamente una emostasi inadeguata

La terapia procoagulante non è esente da complicazioni

Anche negli ED degli USA il trattamento procoagulante non è molto popolare (36% trattati) (Liotta EM, 2012)



Strategie (incontestabili....) per la TAO Reversal

Sospensione della TAO

Trattamento supportivo



Compressione meccanica

Acido Tranexamico (TXA):

ha un concreto impatto sugli outcome (Crash2 e Matter)

1g ev. entro 3 ore dal trauma; 1 altro grammo da infondere nelle successive 8 ore

Crioprecipitato:

Se fibrinogeno < 100 mg/dl.

1U ogni 10Kg; in media 6-8 U



- PFC
 - Negli USA, con la vit. K, ancora lo "standard of care"
 - Bassa concentrazione di fattori della coagulazione, quindi necessari grandi volumi (10-20 ml/Kg)
 - Rischio in anziani, cardiopatici, dializzati
 - Rischio biologico, reazioni da trasfusione anche gravi ("transfusion-related acute lung injury " TRALI)
- Tempi lunghi per disporre, scongelare e infondere
- Rispetto ai CPC
 - Più lento nel reverse, meno efficace nel ridurre il sanguinamento (Demeyere R, 2010)
 - Non differenze significative di outcome
 - Meno costoso, ma probabilmente di più, per anno di vita guadagnato (Guest JF, 2010)



• Complessi Protrombinici Concentrati

- Sicuramente efficaci nel ridurre l'INR
- 3 fattori (II, IX e X)
- 4 fattori (II, VII, IX, X)

- Ricavati dal plasma umano con riduzione virale (HIV, HBV, HCV, parvovirus B19) malgrado la potenziale trasmissione di prioni
- La concentrazione dei fattori è ~25 volte maggiore che nel PFC
- Possono essere immediatamente e rapidamente infusi con basso volume (2 ml/kg)
- Per lo più inattivati (contengono piccole quantità di UFH e/o antitrombina per prevenire l'attivazione)
- Spesso contengono anche alcune proteine anticoagulanti (C, S e Z) che dovrebbero attenuare il rischio trombotico (?)

CPC: EVENTI AVVERSI

- Reazioni da ipersensibilità
 - Anafilassi, brividi, febbre, ipercoagulabilità, CID
- Trombocitopenia da eparina nei soggetti sensibili
- No TRALI
 - Il procedimento di preparazione elimina gli anticorpi triggering
- Gravi eventi trombotici
 - TVP, CID, IMA, trombosi microvascolare
 - Incidenza ~1,8% nei 4 fattori e 0,7 nei 3 fattori (Dentali F 2011)
 - Effetto diretto o smascheramento di un preesistente stato trombofilico?

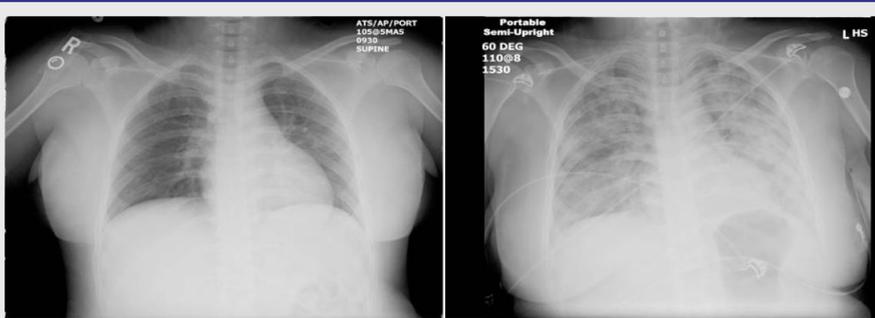


Fig 1: Pre and Post transfusion X-rays of our patient with TRALI. Bilateral Lung infiltrate with pulmonary edema is an essential criteria for the clinical diagnosis of TRALI.

3 fattori (II, IX e X)

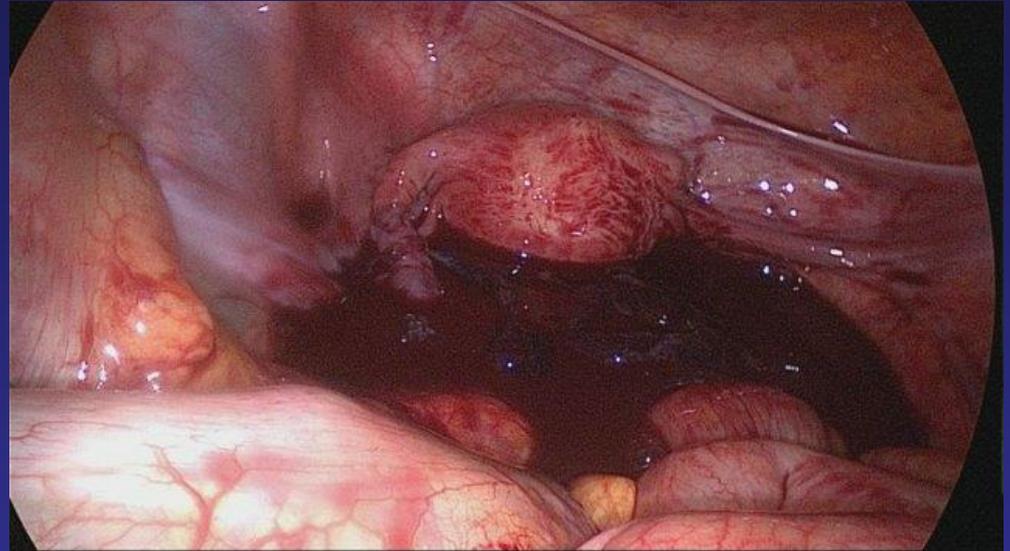
4 fattori (II, VII, IX, X)

Dosaggio:

20 UI/Kg di peso corporeo se
INR < 2

30 UI/Kg di peso corporeo se
INR 2-4

50 UI/Kg di peso corporeo se
INR > 4



Plasma fresco congelato (PFC) 15 ml/Kg di peso corporeo, in alternativa e solo se il CPC non è disponibile

DOACs: EMERGENZE EMORRAGICHE

- Rischio emorragico simile (*RE-LY, 2009*) tra loro: attenzioni ad anziani con IRC (Dabigatran) (*Harper PY, 2012*)
- Dabigatran antagonizza fattore IIa
 - Monitorizzabile con ECT ($<x3$), aPTT, dTT (<200 ng/ml 0 <65 sec)
- Rivaroxaban antagonizza fattore Xa
 - Monitorizzabile con PT, TT, aFXa

(aFXa in apixaban 2/die: 91-321 $\mu\text{g/L}$)



COSA CHIEDERE AD UN REVERSAL AGENT?

Nessun
effetto
procoagulante

Facile da
usare

DOACs come
target
specifico

Prevedibile

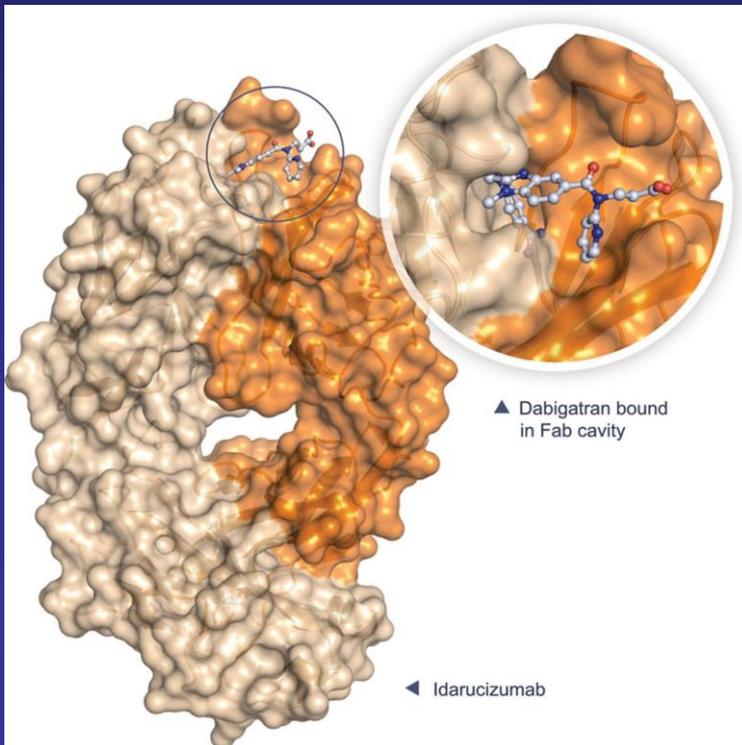
Effetto
immediato

Prolungato nel
tempo

Un reversal agent non aiuterà a fermare
la causa del sanguinamento!!

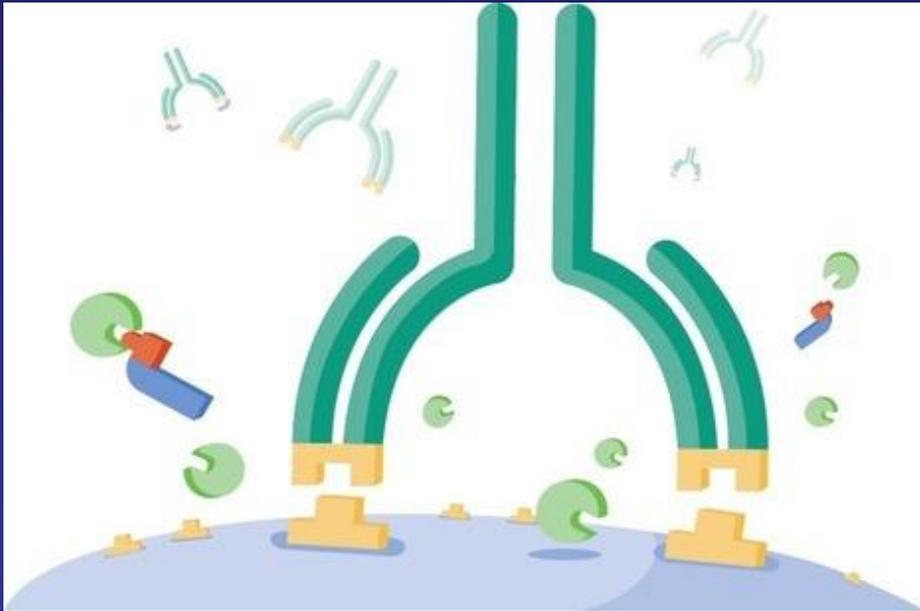
Idarucizumab è un frammento anticorpale (Fab) umanizzato che si lega a dabigatran con affinità 350 volte maggiore rispetto al legame Dabigatran-trombina

non esplica effetti procoagulanti o anticoagulanti



emivita ~ 6 ore. Picco entro 5 minuti, pressoché completamente eliminato nelle urine entro 4 ore

Dabigatran determina un'alterazione di dTT (Tempo di Trombina diluito) e ECT (ecarin-clotting time): questi parametri rappresentano uno specchio dell'attività farmacologica.



due dosi di Idarucizumab da 2,5 g/50 mL in bolo in 15 minuti per un totale di 5 g in 30 minuti → normalizzazione dei valori di dTT ed ECT nell'arco di pochi minuti, rapido decremento della concentrazione plasmatica del Dabigatran libero

ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D.,
John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D.,
Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D.,
Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Chak-Wah Kam, M.D.,
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,
Gordon Royle, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D.,
Thorsten Steiner, M.D., Peter Verhamme, M.D., Bushi Wang, Ph.D.,
Laura Young, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

This article was published on July 11,
2017, at NEJM.org.

METHODS

We performed a multicenter, prospective, open-label study to determine whether 5 g of intravenous idarucizumab would be able to reverse the anticoagulant effect of dabigatran in patients who had uncontrolled bleeding (group A) or were about to undergo an urgent procedure (group B). The primary end point was the maximum percentage reversal of the anticoagulant effect of dabigatran within 4 hours after the administration of idarucizumab, on the basis of the diluted thrombin time or ecarin clotting time. Secondary end points included the restoration of hemostasis and safety measures.

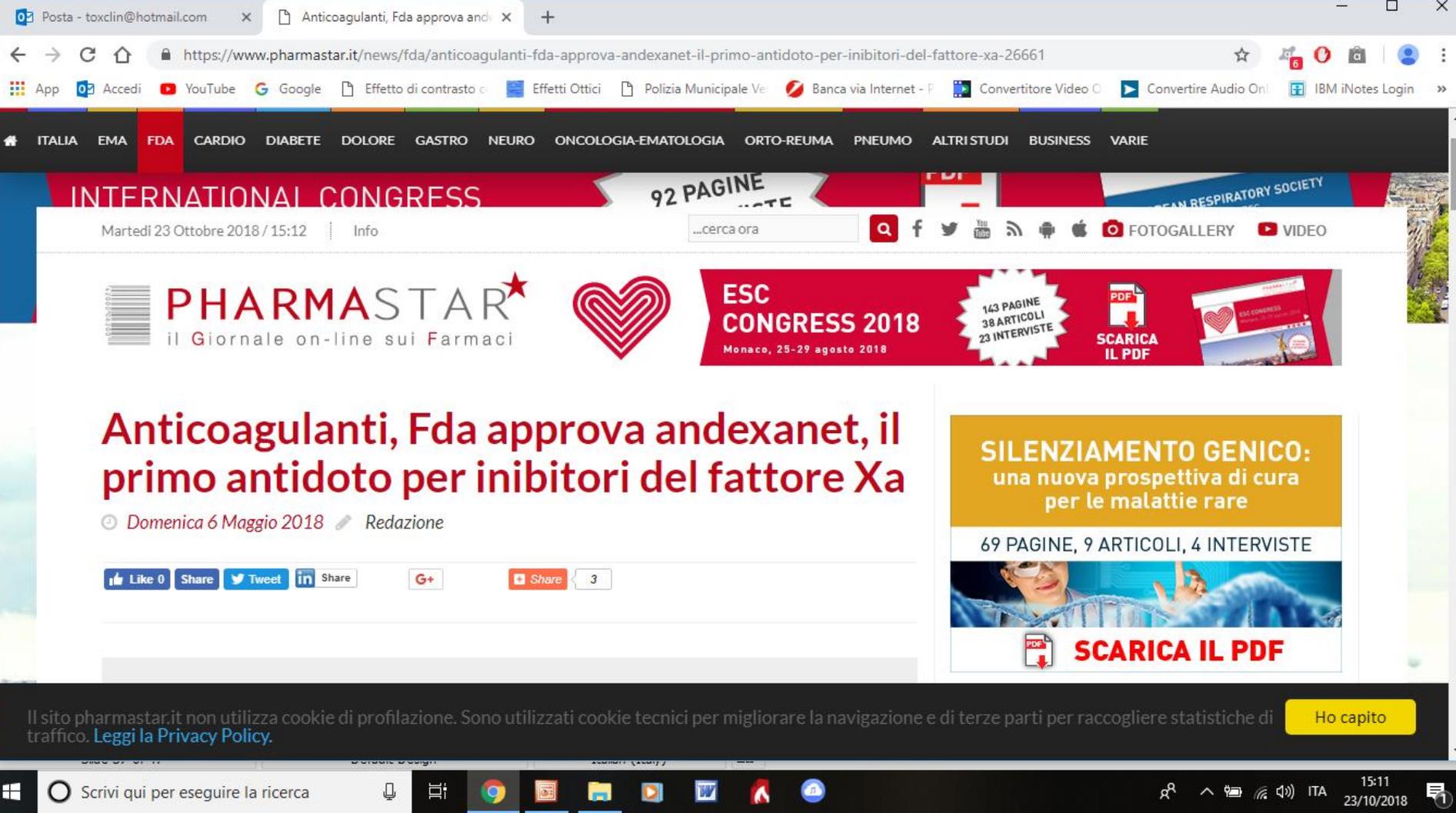
RESULTS

A total of 503 patients were enrolled: 301 in group A, and 202 in group B.

CONCLUSIONS

In emergency situations, idarucizumab rapidly, durably, and safely reversed the anticoagulant effect of dabigatran. (Funded by Boehringer Ingelheim; RE-VERSE AD ClinicalTrials.gov number, NCT02104947.)

- 5 g of idarucizumab resulted in immediate, complete and sustained reversal of dabigatran anticoagulation
- Median time to cessation of extracranial bleeding in Group A was 2.5 hours after reversal
- Median time to invasive procedure after reversal was 1.6 hours
- Intraoperative hemostasis was “normal” in 93% of Group B patients
- Prompt re-initiation of antithrombotic therapy post-procedure was safe
- No safety concerns identified to date



Andexanet agisce come un fattore Xa che lega e isola gli inibitori diretti del fattore Xa nel sangue. Una volta legati ad andexanet, questi ultimi non sono più in grado di legarsi e inibire il fattore Xa fisiologico che potrà, pertanto, prender parte al processo di coagulazione e ripristinare l'emostasi

Lega e sequestra rivaroxaban e apixaban. In più, Andexanet inibisce l'attività del Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)

Onset rapido (5 minuti), emivita di 1 ora

Poi, i livelli degli anti-Xa ricrescono (entro 2 ore)



Gli anti-Xa non sono eliminati dall' andexanet, a differenza dell'idarucizumab che ha una attività chelante

Ondexxa 200 mg polvere per soluzione per infusione : dopo ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di andexanet alfa



prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO)

L'unico a non esserne contento è, probabilmente, il criceto.

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	

Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors (ANNEXA-4)

Stuart J. Connolly, M.D., Mark Crowther, M.D., John W. Eikelboom, M.D., C. Michael Gibson, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., John H. Lawrence, M.D., Patrick Yue, M.D., Michele D. Bronson, Ph.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Ph.D., Jeannot Schmidt, M.D.,

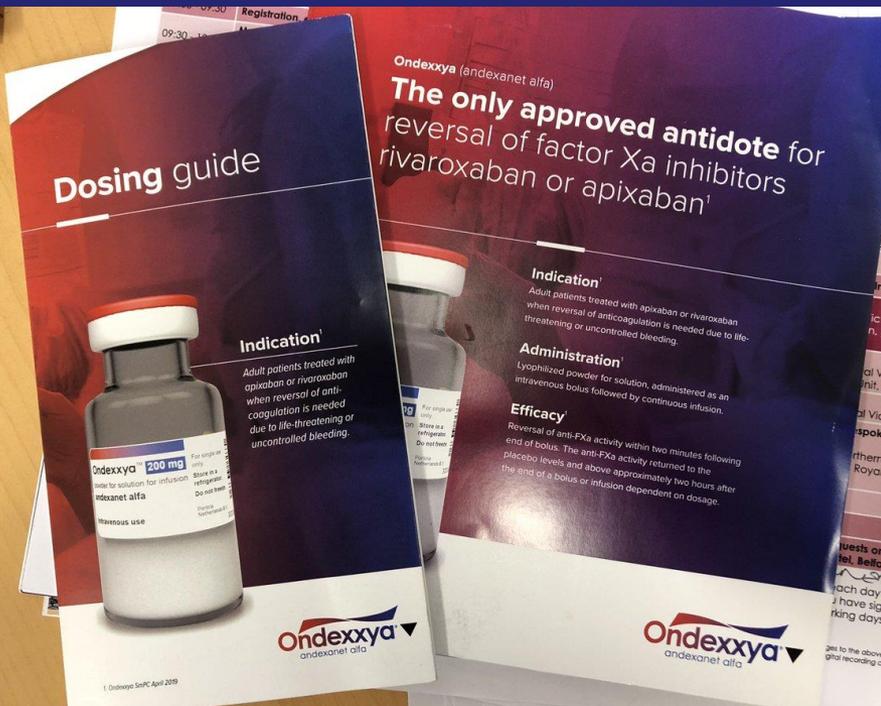
N Engl J Med 2019; 380:1326-1335 April 4, 2019

Inibitore del FXa	Ultima dose	Tempo dall'ultima dose prima dell'inizio di Ondexxya	
		< 8 ore o non noto	≥ 8 ore
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Dose bassa	Dose bassa
	> 10 mg/ non nota	Dose elevata	

Posologia	Bolo iniziale	Infusione e.v. continua	N° di flaconi da 200 mg necessari
Dose bassa	400 mg a 30 mg/min	4 mg/min per 120' (480 mg)	5
Dose elevata	800 mg a 30 mg/min	8 mg/min per 120' (960 mg)	9

Costo: Dose bassa 24,750 \$, Dose elevata 49,500 \$

La sicurezza di andexanet alfa non è stata valutata in pazienti che ricevevano concentrati di complesso protrombinico, fattore VIIa ricombinante o sangue intero nei sette giorni precedenti l'evento emorragico, perché sono stati esclusi dagli studi clinici



Il trattamento con CPC a 3 o 4 fattori, fattore VIIa ricombinante, PFC e sangue intero deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario, a causa della mancanza di dati in combinazione con questi trattamenti

PROBLEMI APERTI

Tempistica

Disponibilità di laboratorio attrezzato

Quale soglia "accettabile"?



RACCOMANDAZIONI

Utilizzo "alla cieca" nei casi tempo-dipendenti

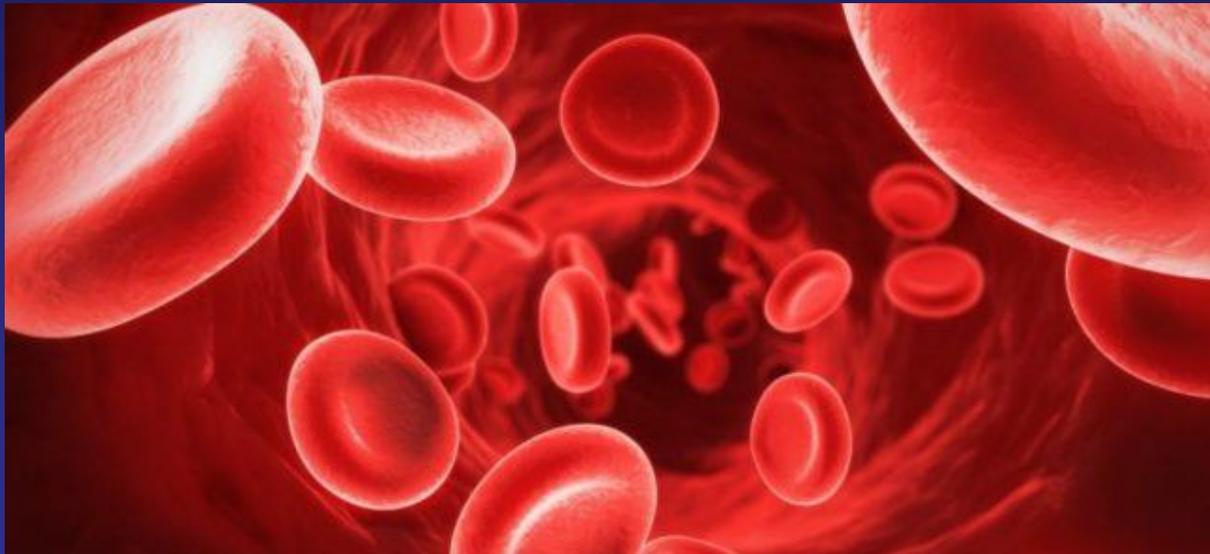
Inserimento in fascia 1 nel prontuario antidoti regionale

Contestualizzare le scorte di prodotto alle singole realtà



CONCLUSIONI

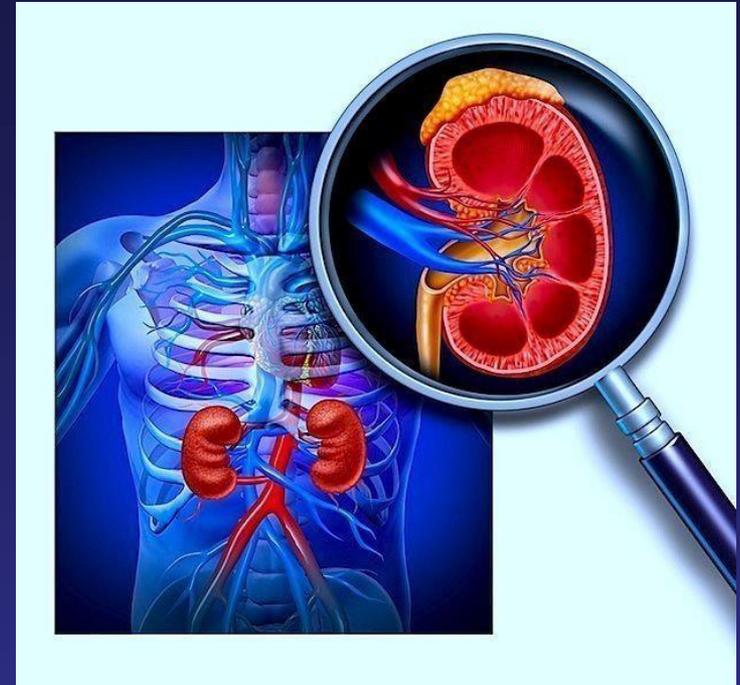
Le strategie terapeutiche non specifiche per il ripristino della coagulazione sono gravate da rischio trombotico, in alcuni casi molto elevato



In caso di chirurgia di emergenza, i ritardi possono portare ad un incremento della mortalità, ad un aumento delle complicanze, ad un peggioramento dell'outcome clinico

DOACs e anziano:

Attenzione alla funzionalità renale
(fattore dinamico!)



DOACs e anziano:

Attenzione alla funzione cognitiva
(compliance terapeutica!)

TAKE HOME MESSAGES

Forse il rapid reversal non è così decisivo...ma è certamente utile

Usiamo serenamente il CPC, ma attenzione se dobbiamo poi somministrare l'andexanet

Lasciamo perdere, se possibile, il PFC



Ricordiamoci degli antidoti

Il problema ci sarà anche in futuro (maggiore?)

E' ora di pensionare il Warfarin?

A close-up shot of the rear of a green truck. The truck has a chrome bumper and a license plate that reads "SHIT HAPPENS". Above the bumper, there is a chrome trim piece with three circular lights. The truck is parked on a wet street in front of a brick building with an arched doorway. A yellow car is visible in the background, and a trash can is on the right side of the frame.

SHIT HAPPENS

LET ME THROUGH, I'M A
TOXICOLOGIST

GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!!

