



10. Anästhesie Forum Linz 2024

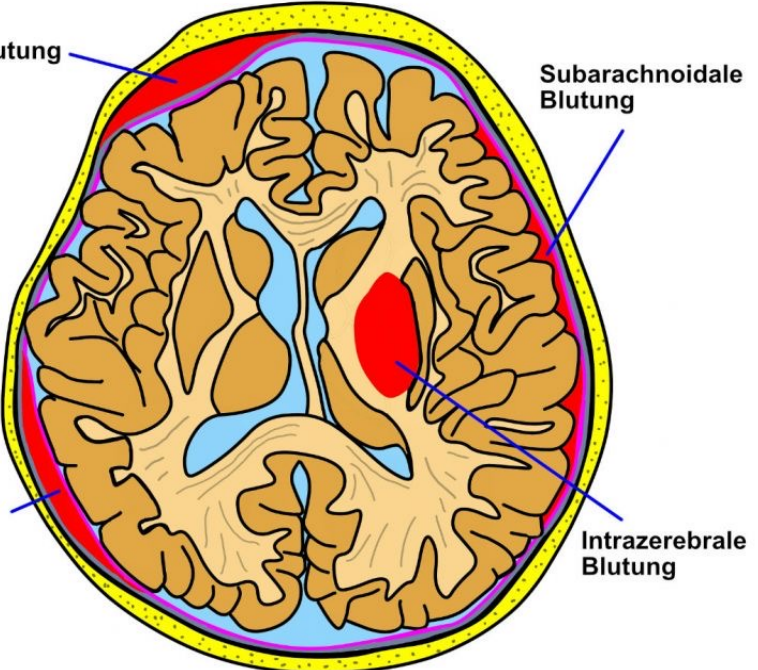
Blutungs- und Gerinnungsmanagement unter oraler Antikoagulation

Lutz Kaufner

Klinik für Anästhesiologie
und Intensivmedizin
Charité Universitätsmedizin Berlin
CCM / CVK

Klinikdirektorin:
Univ.-Prof. Dr. C. Spies

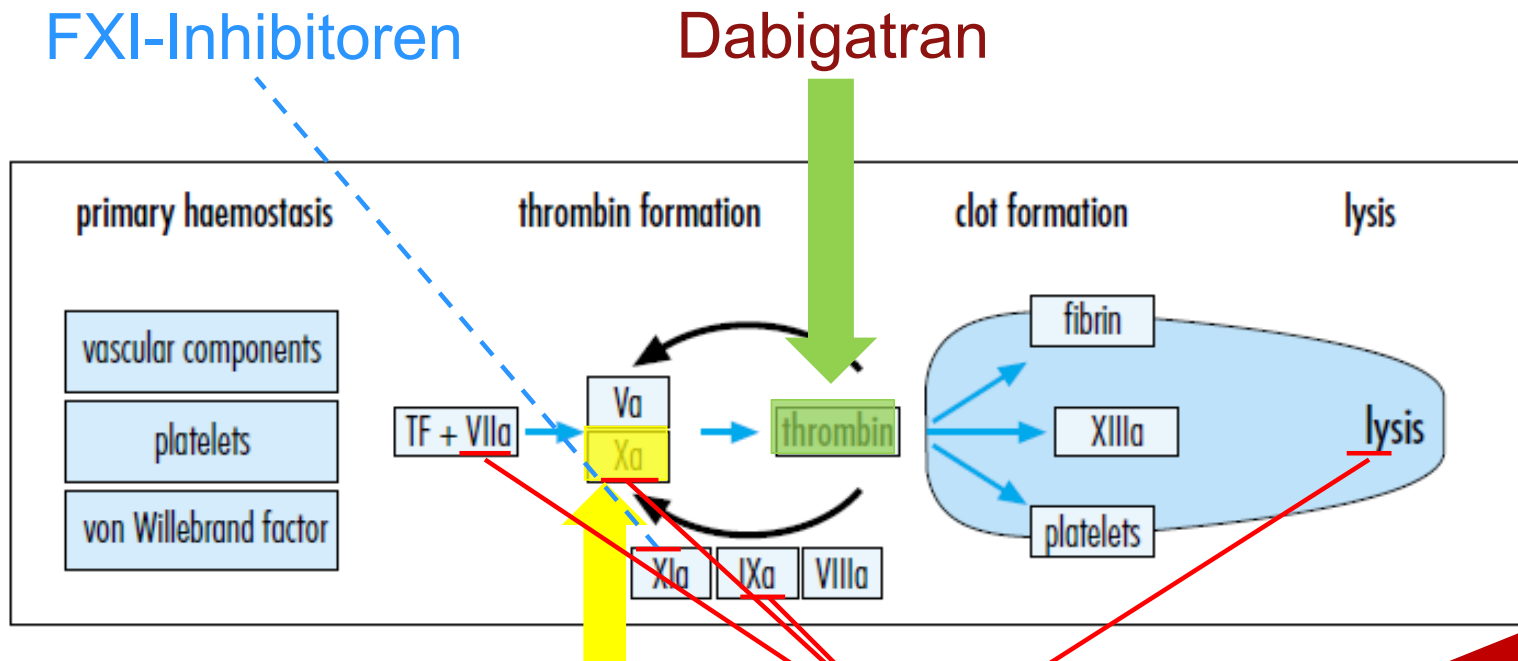
Berlin- Linz



	ISTH	BARC (Class IIIA-C, V)	TIMI
Mortality	Fatal bleeding ^a	Fatal bleeding ^a	Fatal bleeding ^a
Hemoglobin drop	≥2 g/dL	≥3 g/dL	≥5 g/dL
Site of bleed	<ul style="list-style-type: none"> • Intracranial • Tamponade • Intraocular • Intra-spinal • Intra-articular • Intra-muscular with compartment syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> • Intracranial • Tamponade • Intraocular 	<ul style="list-style-type: none"> • Intracranial • Intraocular
Transfusion	≥2 packed red blood cells	Any transfusion	
Other		Surgical intervention Vasopressor requirement	

^a Fatal bleeding was defined in this study by death within 30 days of patient presentation with anticoagulant-associated bleed. [Thrombosis Research 213 \(2022\) 57–64](#)

Orale (plasmatische) Antikoagulanzen



Rivaroxaban

Apixiban

Edoxaban

Vitamin K-
Antagonisten

Einsetzen der Wirkung von VKA wird durch die Halbwertszeit der zu hemmenden Gerinnungsfaktoren (Prothrombin 48-60 Stunden) bestimmt.

FXI- Inhibitoren

- FXII-Mangel kein erhöhtes Blutungsrisiko
- FXI-Mangel (Hämophilie C): Blutung nur nach schweren Traumen/OP
- Faktoren über Kontaktaktivierung zwar essenziell für die Gerinnung aber für die Blutstillung eher unwichtig
- Knock-out-Mäusen: Das »Ausschalten« von FXI o. FXII verhinderte venöse und arterielle Thrombosen, ohne die Blutungszeit zu verlängern.



ca. 150 Patente zu FXI(a)-Inhibitoren

- Hemmung FXI(a) antithrombotisch, Hämostase normal
- Acht FXI(a)-Inhibitoren in Phase-II- und -III-Studien:
- Aktuell: VTE-Prophylaxe nach Kniegelenkersatz:
vs. Enoxaparin: Blutungsrisiko↓ + bessere Wirksamkeit↑?
- primär anvisierten Anwendungsgebiete:
NI mit HD, Schlaganfall, venöse Embolien (Tumor)
- Phase-III-Studien folgen

	Monoclonal antibodies	Antisense oligonucleotides	Small molecules	Aptamers
Mechanism of action	Block FXI activation or FXIa activity	Degrade FXI mRNA and reduce FXI biosynthesis	Block FXIa activity	Block FXI activation or FXIa activity
Administration	IV or SC	SC	IV or PO	IV or SC
Onset	Hours	Weeks	Minutes to hours	Minutes to hours
Offset	Weeks	Weeks	Minutes to hours	Minutes to hours
Renal clearance	No	No	Yes	No
Hepatic metabolism	No	No	Yes	No
Examples	Abelacimab, xisomab, osocimab, MK-2060	IONIS-FXI _{rx} and FXI-LICA	Asundexian and milvexian	FELIAP, 12.7, 11.16
Clinical consequences	+ ↑ Compliance due to infrequent dosing + No need for bridging + Usage in ESRD + ↓ Risk for drug interactions - Slow reversal if bleeding or surgery	+ ↑ Compliance due to infrequent dosing + Usage in ESRD + ↓ Risk for drug interactions - Slow reversal if bleeding or surgery - Need for bridging	+ PO availability + No need for bridging + Fast reversal if bleeding or surgery - ↓ Compliance due to daily dosing - Dose adjustments or no use in ESRD - ↑ Risk for drug interactions	+ No need for bridging + Fast reversal if bleeding or surgery + Usage in ESRD + ↓ Risk for drug interactions - ↓ Compliance due to daily dosing

DOAKs

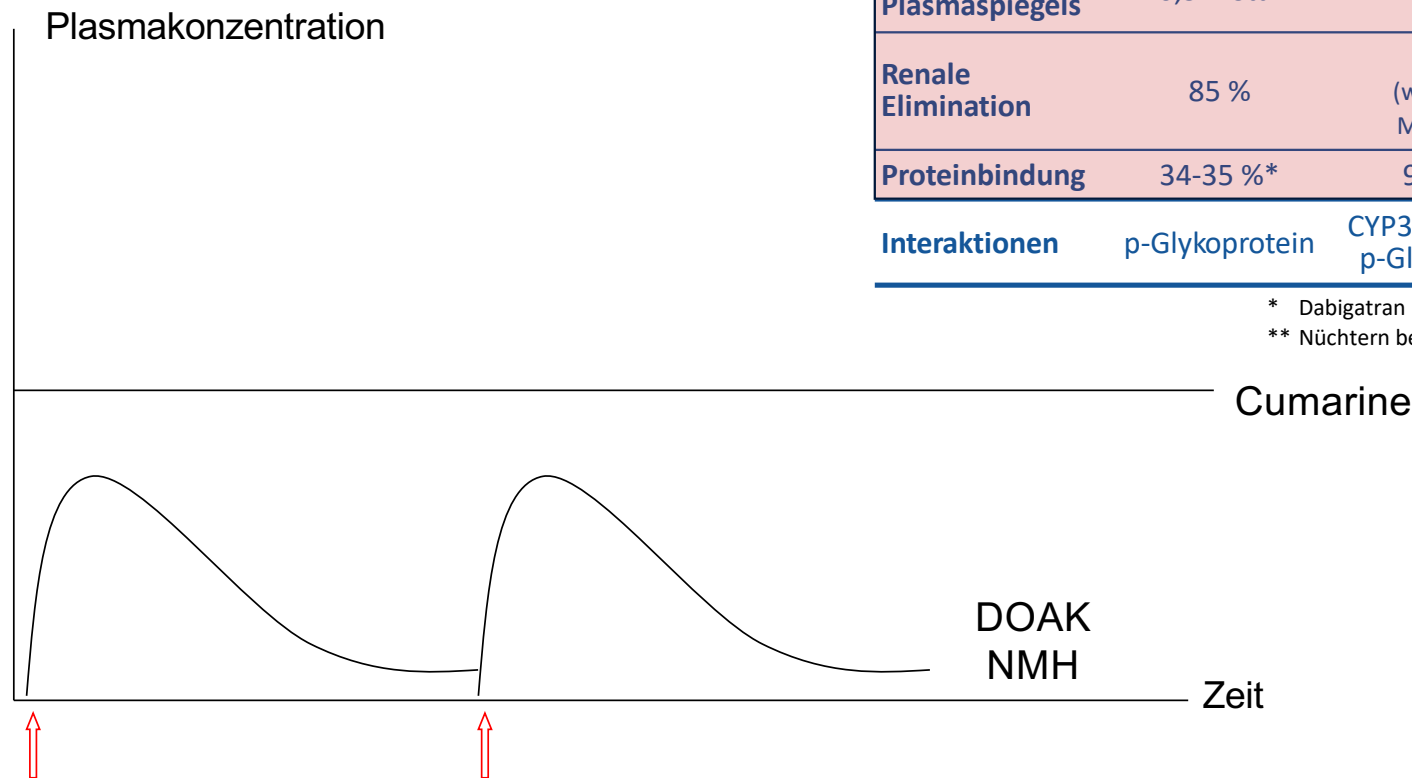
Indikation	Kreatinin-Clearance (ml/min) ⁽¹⁾	Tages-Dosierung			
		Dabigatran (Pradaxa [®])	Apixaban (Eliquis [®])	Edoxaban (Lixiana [®])	Rivaroxaban (Xarelto [®])
Primärprophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) nach elektivem Gelenkersatz	≥ 50	1. Dosis: 110 mg (1-4 h post-op), danach 1 x 220 mg/d ^(1,17)	1. Dosis: 2,5 mg (12-24 h post-op), danach 2 x 2,5 mg/d	Nicht zugelassen	1. Dosis: 10 mg (6-10 h post-op, nachdem die Hämostase eingesetzt hat), danach 1 x 10 mg/d
	30-49	1. Dosis: 75 mg (1-4 h post-op), danach 1 x 150 mg/d ⁽¹⁷⁾	1. Dosis: 2,5 mg (12-24 h post-op), danach 2 x 2,5 mg/d		1. Dosis: 10 mg (6-10 h post-op, nachdem die Hämostase eingesetzt hat), danach 1 x 10 mg/d
	15-29	Kontraindiziert	Mit Vorsicht (evtl. erhöhtes Blutungsrisiko)		Mit Vorsicht (evtl. erhöhtes Blutungsrisiko)
	< 15	Kontraindiziert	Nicht empfohlen		Nicht empfohlen
	Modulatoren der Dosis (außer Niere und Komedikation)	Alter (> 75) ⁽²⁾			
Nicht-valvuläres Vorhofflimmern (VHFli) (d.h. keine moderate oder schwere Mitralklappenstenose und keine mechanische Herzklappe)	≥ 50	2 x 150 mg/d ^(3,4)	2 x 5 mg/d ⁽⁷⁾	1 x 60 mg/d ^(8,9)	1 x 20 mg/d ⁽¹⁰⁾
	30-49	2 x 150 mg/d ^(3,4,5)	2 x 5 mg/d ⁽⁷⁾	1 x 30 mg/d	1 x 15 mg/d ⁽¹⁰⁾
	15-29	Kontraindiziert	2 x 2,5 mg/d		
	< 15	Kontraindiziert	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen
	Modulatoren der Dosis (außer Niere und Komedikation)	Alter (75 - < 80) ⁽³⁾ Alter (≥ 80) ⁽⁴⁾	Alter (≥ 80) ⁽⁷⁾ , Gewicht (≤ 60) ⁽⁷⁾ , Serum-Kreatinin (≥ 1,5) ⁽⁷⁾	Gewicht (≤ 60) ⁽⁸⁾	
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE) ⁽¹⁴⁾	≥ 50	2 x 150 mg/d ^(3,4,6)	Erste 7 Tage: 2 x 10 mg/d, danach 2 x 5 mg/d	1 x 60 mg/d ^(8,9)	Erste 21 Tage: 2 x 15 mg/d ⁽¹⁰⁾ , danach 1 x 20 mg/d ⁽¹⁰⁾
	30-49	2 x 150 mg/d ^(3,4,5,6)	Erste 7 Tage: 2 x 10 mg/d, danach 2 x 5 mg/d	1 x 30 mg/d ⁽⁹⁾	Erste 21 Tage: 2 x 15 mg/d ⁽¹⁰⁾ , danach 1 x 20 mg/d ^(10,11)
	15-29	Kontraindiziert	Mit Vorsicht (evtl. erhöhtes Blutungsrisiko)		
	< 15	Kontraindiziert	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen
	Modulatoren der Dosis (außer Niere und Komedikation)	Alter (75 - < 80) ⁽³⁾ Alter (≥ 80) ⁽⁴⁾			Gewicht (≤ 60) ⁽⁸⁾
Sekundärprophylaxe von Venenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE) ^(14,15)	≥ 50	2 x 150 mg/d ^(3,4)	2 x 2,5 mg/d	1 x 60 mg/d ⁽⁹⁾	1 x 10 mg/d ⁽¹²⁾
	30-49	2 x 150 mg/d ^(3,4,5)	2 x 2,5 mg/d	1 x 30 mg/d	1 x 10 mg/d ⁽¹²⁾
	15-29	Kontraindiziert	Mit Vorsicht (evtl. erhöhtes Blutungsrisiko)		
	< 15	Kontraindiziert	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen
	Modulatoren der Dosis (außer Niere und Komedikation)	Alter (75 - < 80) ⁽³⁾ Alter (≥ 80) ⁽⁴⁾			
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach ACS, bei KHK, bei pAVK (+ Thrombozytenhemmer)	≥ 50				2 x 2,5 mg/d ⁽¹⁴⁾
	30-49	Nicht zugelassen	Nicht zugelassen	Nicht zugelassen	2 x 2,5 mg/d ⁽¹⁴⁾
	15-29				Mit Vorsicht (evtl. erhöhtes Blutungsrisiko)
	< 15				Nicht empfohlen

DOAC: Pharmakokinetik „Pulsatile“ Plasmasiegel

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban ¹
Zielenzym	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Bioverfügbarkeit	ca. 6,5 %	66 %**	ca. 50 %	62 %
Prodrug	ja	nein	nein	nein
Halbwertszeit	12-14 Std.	7-11 Std.	12 Std.	9-14 Std.
Eintritt des max. Plasmaspiegels	0,5-2 Std.	2-4 Std.	3-4 Std.	1-2 Std.
Renale Elimination	85 %	33 % (wirksamer Metabolit)	27 %	50 %
Proteinbindung	34-35 %*	92-95 %	87 %	40-59 % ²
Interaktionen	p-Glykoprotein	CYP3A4, CYP2J2, p-Glykoprotein	CYP3A4, p-Glykoprotein	CYP3A4, p-Glykoprotein

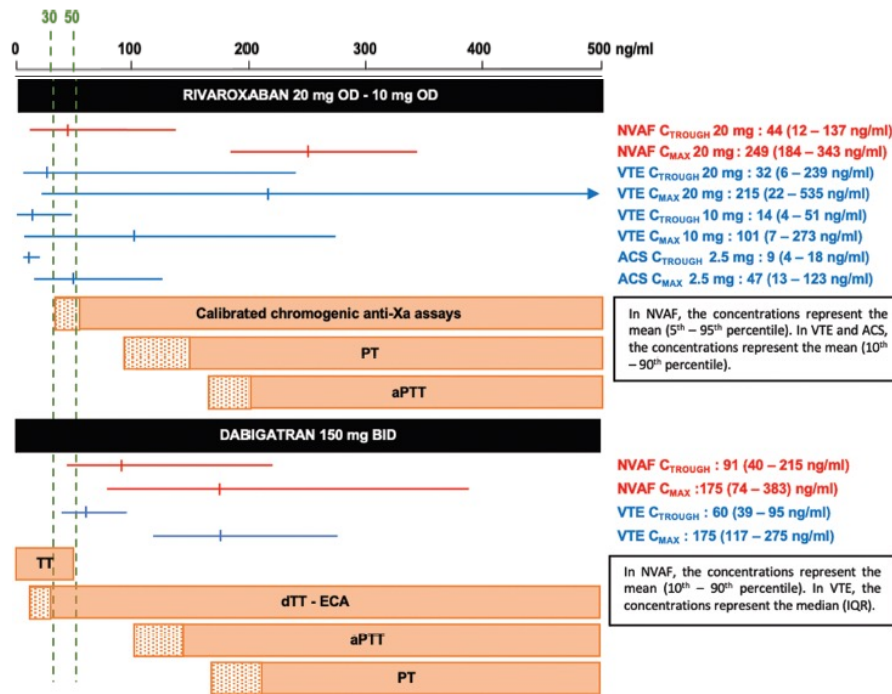
* Dabigatran ist dialysierbar

** Nüchtern bei Einnahme von 20 mg; mit Mahlzeit steigt die AUC um 39 %

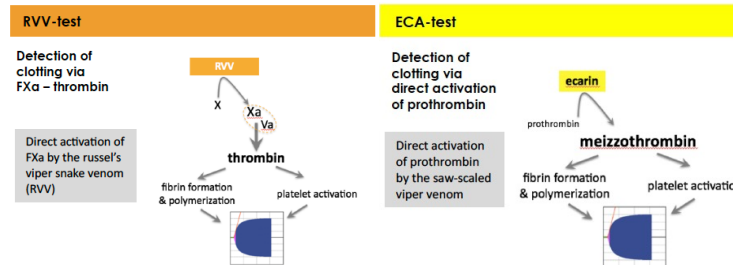


DOAK: Messen?

2021 Update of ICSH Recommendations for DOACs Measurement

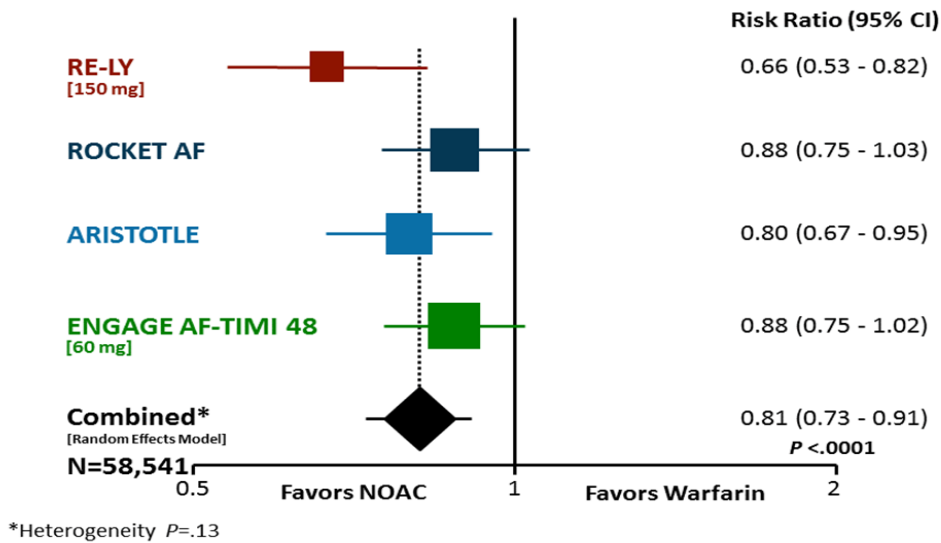


- Keine gute Korrelation von Standardgerinnungstests und Plasmaspiegeln sowie Blutungsrisiko und Plasmaspiegeln
- aXa-Aktivität misst Plasmaspiegel, nicht die antikoagulatorische Wirkung!
- Standardgerinnungstests: Nur qualitative Entscheidungen möglich (ja/nein)

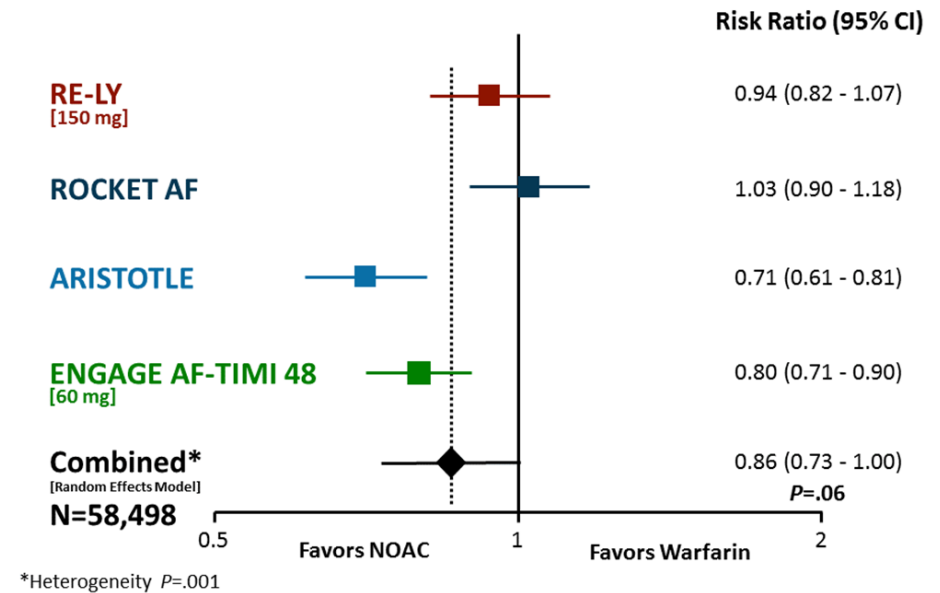


DOAK vs. Vit-K Antagonisten

Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien



Größere Blutungen



#: Bitte beachten Sie unterschiedliche Pateintenpopulationen und Definitionen von Blutungen in den verschiedenen Zulassungsstudien

* Random-Effects Modell, Heterogenität: $I^2 = 83\%$; $p = 0,001$.

Gepoolter Effekt; Heterogenität: $I^2 = 32\%$; $p = 0,22$.

^a Gepoolter Effekt; Heterogenität: $I^2 = 74\%$; $p = 0,009$.

DOAK: Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen, VKA: Vitamin-K-Antagonist, KI: Konfidenzintervall

Nach: Ruff C et al. Lancet 2014; 383:955-962

DOAK vs. Vit-K Antagonisten

Anticoagulant therapy and home blood pressure-associated risk for stroke/bleeding events in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: the sub-cohort study of ANAFIE Registry

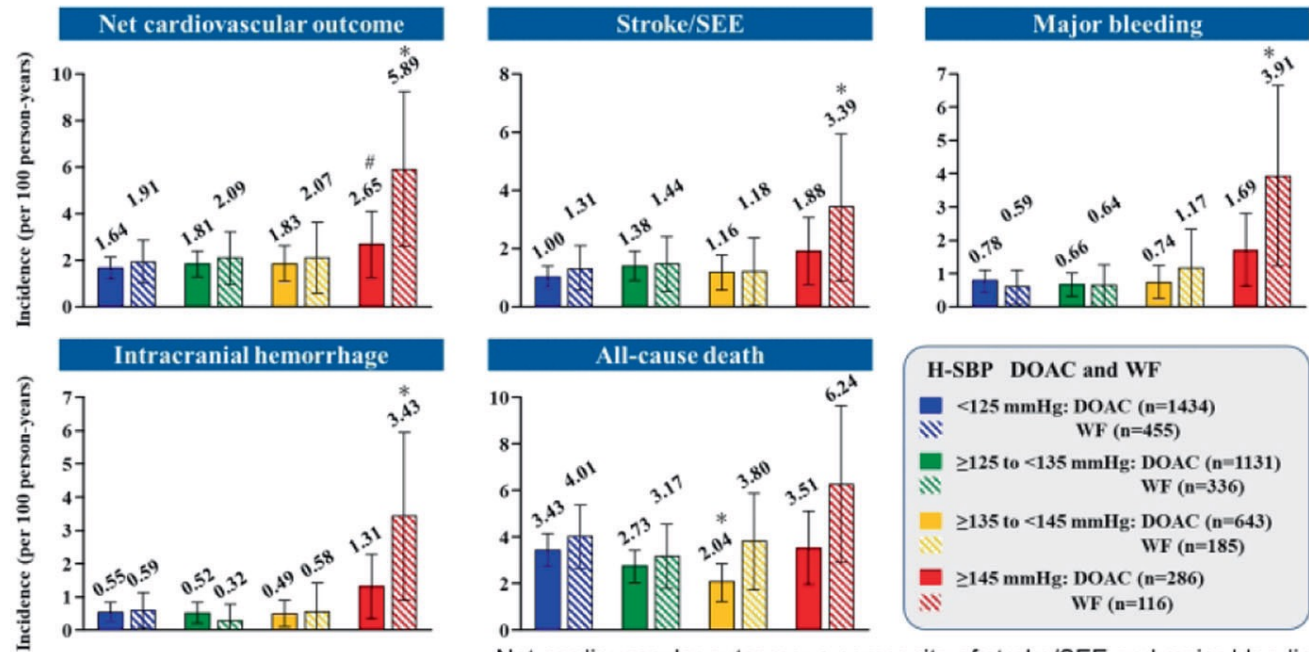
4933 elderly non-valvular atrial fibrillation patients (aged ≥ 75 years)



Home blood pressure (H-BP) measurements - twice in both the morning and the evening, for 7 days

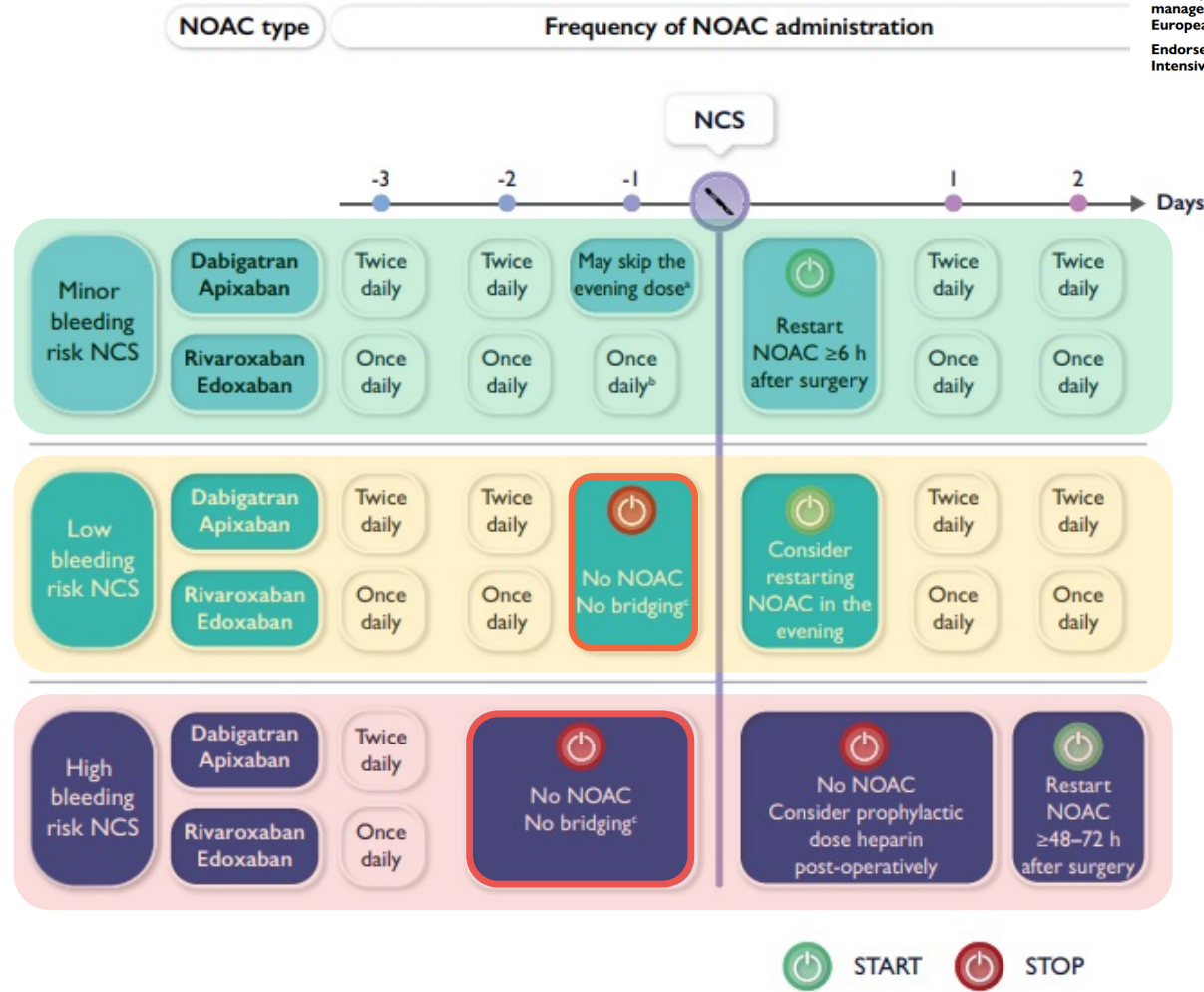


- 4 Systolic H-BP categories (according to the JSH 2019 guidelines)
 - Incidence rates of clinical outcomes by the H-BP category and anticoagulants



Net cardiovascular outcome: a composite of stroke/SEE and major bleeding

Management von DOAKs perioperativ



2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery

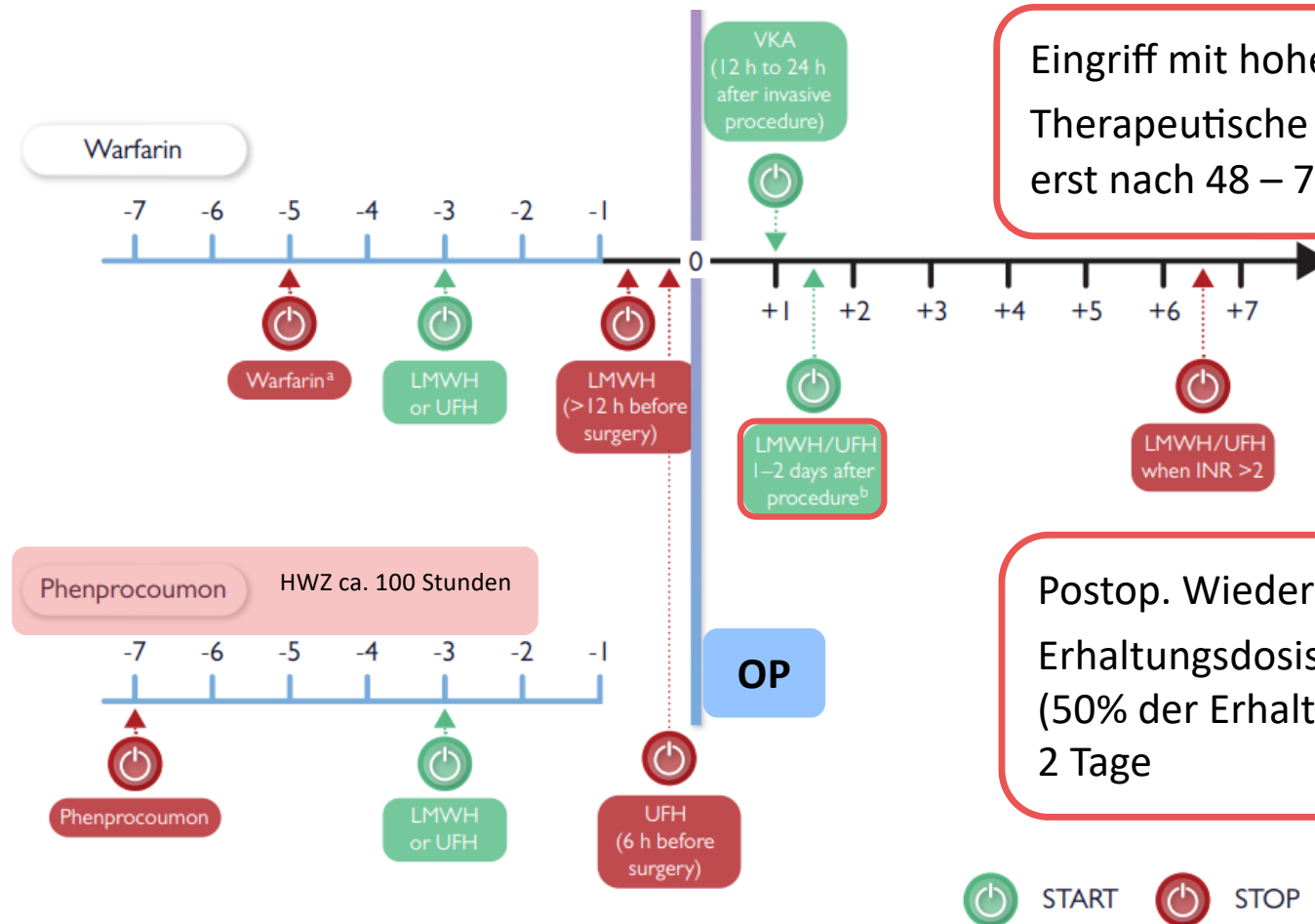
Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)



- Bridging erhöht das perioperative Blutungsrisiko!
- NI: bis zu 4d präop + 3d post op
- Ggf. Bridging bei:
 - Thrombembolie < 3 Monate
 - Z. n. thrombembolischem Ereignis bei Unterbrechung der DOAK-Therapie

Praktisches Vorgehen: Perioperatives Bridging von VKA



Eingriff mit hohem Blutungsrisiko:
Therapeutische Antikoagulation erst nach 48 – 72 Stunden

Postop. Wiederbeginn VKA:
Erhaltungsdosis + „Booster-Dosis“ (50% der Erhaltungsdosis) für 2 Tage

2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery

Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC)
Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)

Empfehlungen zum Bridging von VKA

Bridging nur bei **sehr hohem thrombembolischen Risiko** bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko!

- Mechanischer Mitralklappenersatz
- Mechanischer Aortenklappenersatz + weiterer Risikofaktor
- Schlaganfall < 3 Monate
- Hochrisiko-Thrombophilie (Protein C-/Protein S-/Antithrombin-Mangel)
- LV-Thrombus
- Vorhofflimmern mit CHA_2DS_2 -VaSc >6

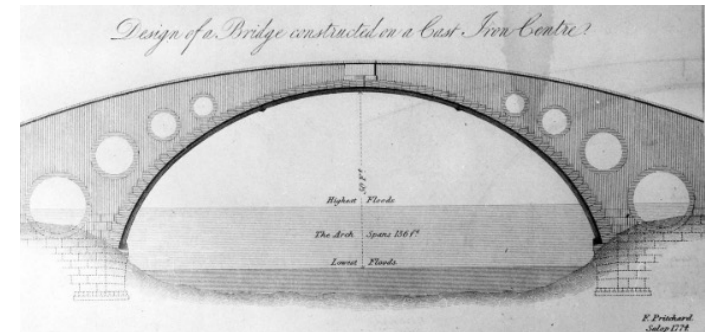


Foto: <https://www.english-heritage.org.uk>

Blutung unter VKA: Antagonisierung



Faustregel:
1 Einheit/kg Körpergewicht
hebt den Quick-Wert um 1%

- Vitamin K-Gabe oral oder i.v.
(2 – 10 mg in Abhängigkeit INR)

→Orale Gabe:

INR-Reduktion in 18-24 h

→i.v. Gabe:

INR-Reduktion in 4-6 h

- Notfalleingriffe: PPSB-Gabe (FII, FVII, FIX, FX)

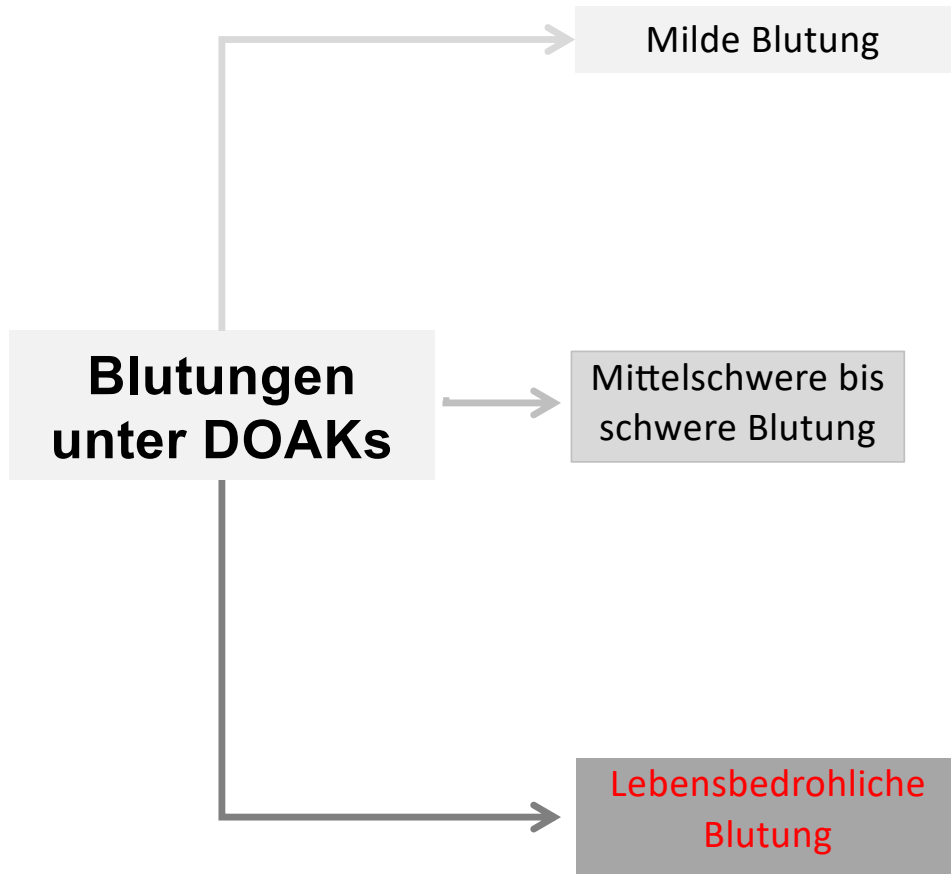
→INR 2-4: 25 U/kg

→INR 4-6: 35 U/kg

→INR >6: 50 U/kg

(5000 IE bei 100 kg KG nicht überschreiten)

Blutungen unter DOAK: Therapieoptionen



Lebensbedrohliche intrakranielle/epidurale/intraspinale Blutung bei DOAK-Einnahme ohne infauste Prognose, RR syst. < 140 mmHg
 (+ nicht beherrschbare persistierende Blutung anderer Ursache nach Rücksprache mit dem hämostaseologischen Rufdienst (z.B. Trauma, GIT-Blutung))

Vor der Gabe des Antidots sollte dringend der Gerinnungsdienst unter Tel. XXX konsultiert werden

Blutentnahme: Kreatinin (GFR), Leberwerte, BB, Quick/INR, PTT, TZ (für Dabigatran), Fibrinogen, D-Dimere + Anti-Xa-Akt. (+ spez. Anforderung im LBB-Channel unter Lupe: *AXA*: Apixaban o. Rivaroxaban wählen)
Beachte: Blutentnahme vor Therapie, Therapie kann aber ohne Vorliegen der Werte initiiert werden

Anamnese (verpflichtende Erhebung):
 Gesicherte Einnahme von direkten FXa Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban) oder direktem Thrombininhibitor (Dabigatran) < 24h + Ausschluss anderer begleitender Gerinnungsstörungen oder begleitende Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Nachweis/Ausschluss durch Quick/aPTT und ggfs. *AXA* Apixaban o. Rivaroxaban (kein "Cutt-Off" Wert, DOAK nachweisbar ja/nein)

Ja: Apixaban, Rivaroxaban	Ja: Dabigatran	Ja: Edoxaban	nein
Andexanet (Ondexxya®) Hochrisiko*: 800mg in 30 min & dann 8mg/kg in 120 min; Niedrigrisiko*: 400mg in 30 min & 4mg/kg in 120 min;	Idarucicumbab (Praxbind®) (2 x 2,5g als „Bolus“ oder Kurzinfusion) + Ggf. Standardtherapie	PPSB (30-) 50 IE/kgKG + Ggf. Standardtherapie	Standardtherapie der schweren Blutung Ggf. Gabe von: TK PPSB TXA Fbg, Plasma

Persistierende Blutung: Erneute Gabe in Erwägung ziehen
Sistieren der Blutung >48h: Ggf. Wiederbeginn der Antikoagulation z.B. NMH (prophylaktisch)

Nach: Kaufner, Kamroth, Koscielny, von Heymann, 2020/2022: Algorithmus Charité-Vivantes, unpublished

Lagerung Andexanet/Idarucicumbab: CVK:W43i; CCM:102i; CBF: Notaufnahme; ITS 2, Vivantes Klinikum im Friedrichshain

***Dosierung Andexanet nach Risikoklassifizierung:**

F-Xa-Inhibitor	Dosis	Zeitintervall seit der letzten Dosis	Initiale intravenöse Bolusgabe	Intravenöse Dauerinfusion	Gesamtzahl der benötigten (200 mg) Ondexxya Durchstechflaschen
Apixaban	≤5mg	<1h	NIEDRIGE DOSIS	400 mg, 30 mg/min	5
	>5mg Unbekannt	NIEDRIG HOCH			
Rivaroxaban	≤10mg	<1h	HOHE DOSIS	800 mg, 30 mg/min	9
	>10mg Unbekannt	NIEDRIG HOCH			



Modif. nach: Koscielny J, Rosenthal C, von Heymann C et al. Hämostaseologie 2019

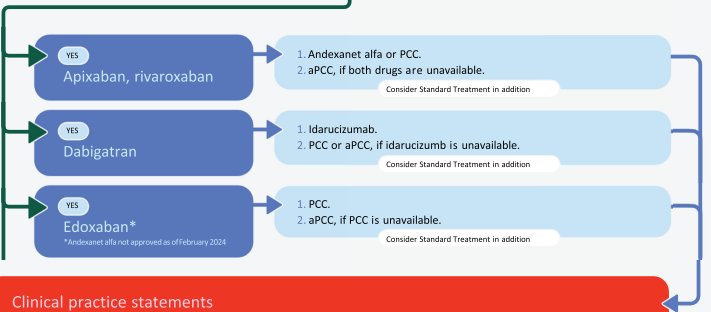
Blutung unter DOAK:

Severe (haemodynamically unstable) or life-threatening bleeding (intracerebral, epidural, intraspinal, gastrointestinal, traumatic or other refractory bleeds)

History Verify intake of direct FXa inhibitors or direct thrombin inhibitor and **Direct evidence** by lab tests (e.g. calibrated anti-FXa activity or (diluted) thrombin time for dabigatran).
Check for concomitant bleeding disorders or intake of platelet inhibitors and exclude severe bleeding with an expected poor outcome

Maintain „adequate“ BP levels (e.g., in trauma: syst. at 80-90 mmHg, in TBI/ICH > mean arterial BP of 80-90 mmHg*); seek advice from thrombosis and haemostasis service

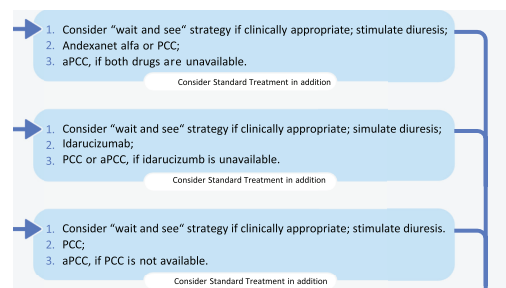
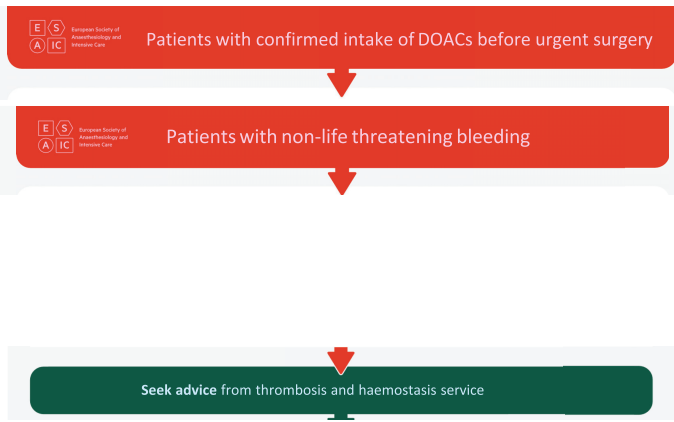
Blood sampling PT, PT-ratio, aPTT, (diluted) thrombin time for dabigatran, calibrated anti-FXa- activity, point of care coagulation monitoring (if available), creatinine (GFR), fibrinogen, D-dimers, platelet count.
Important Draw blood samples before treatment, but treatment should not be delayed by waiting for lab results.



Clinical practice statements
 In case of progression to severe or life-threatening bleeding: Rule out surgical source of bleeding; continue standard treatment; consider a second antidote dose or PCC/aPCC dose if there are persistently elevated DOAC levels.
 Recurrent bleeding: Consider that elevated plasma levels of apixaban, rivaroxaban and dabigatran may occur after specific antidote application.
 Terminated bleeding (e.g. >24-48 hours): Consider resumption of anticoagulation e.g. LMWH at prophylactic dosage or local standard.

Standard treatment, e.g.:

Tranexamic acid, clotting factor concentrate, cryoprecipitate, platelet concentrate, desmopressin, if von Willebrand disease or aspirin-induced platelet disorder is verified/suspected.
 Fresh frozen plasma in case of massive transfusion.



GUIDELINES

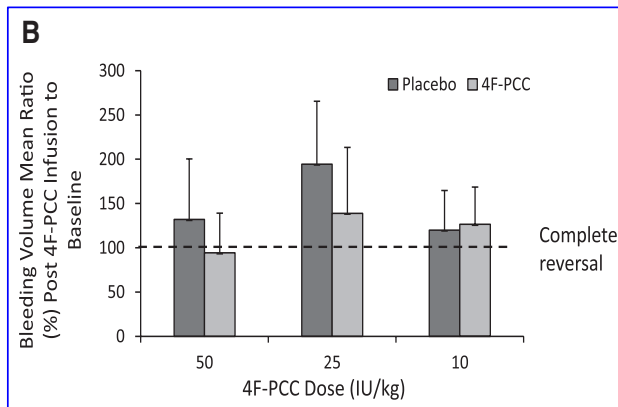
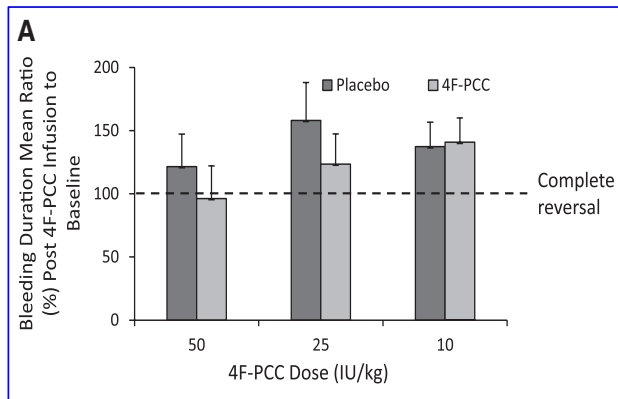
Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding

Oliver Grottko, Arash Afshari, Aamer Ahmed, Eleni Arnaoutoglou, Daniel Bolliger, Christian Fenger-Eriksen and Christian von Heymann

Anticoagulant	Antidote	Non-specific haemostatic agent
Dabigatran	Idarucizumab 2x2,5 g over 5-10 minutes, infusions no more than 10 minutes apart.	Not approved: PCC or aPCC at a dose of 25-50 IU/kg; rFVIIa: No recommendation
Apixaban	Low dose: Andexanet alfa 400 mg bolus over 15 minutes followed by an 480 mg infusion over 2 hours	Not approved: PCC or aPCC at a dose of 25-50 IU/kg; rFVIIa: No recommendation
	High dose: Andexanet alfa 800 mg bolus over 30 minutes followed by an 960 mg infusion over 2 hours	
Edoxaban	Andexanet alfa not approved as of February 2024.	Not approved: PCC or aPCC at a dose of 25-50 IU/kg; rFVIIa: No recommendation
Rivaroxaban	Low dose: Andexanet alfa 400 mg bolus over 15 minutes followed by an 480 mg infusion over 2 hours	Not approved: PCC or aPCC at a dose of 25-50 IU/kg; rFVIIa: No recommendation
	High dose: Andexanet alfa 800 mg bolus over 30 minutes followed by an 960 mg infusion over 2 hours	

4F-PCC/PPSB

Prospektiv-randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie
N=110, Punch-Biopsy und Messung von Blutungsdauer und –volumen, Edoxaban



- **50 IE/kg PPSB** reversieren die Wirkung von 60 mg Edoxaban (therapeut. Dosis);
- Keine thromboembolischen Komplikationen.

aPPSB/FEIBA®/4F-PCC/PPSB: Auszug Evidenz

Study	Population	Study design	Results	Limitations
Whitaker et al. J Thromb Thrombolysis 2022	288 patients with ICH, GIB; 53% of hemorrhages were due to traumatic injury	Case series, retrospective	Thrombotic (5.3%), bleeding events, hematoma expansion (3,2%), mortality not different to non-obese patients.	Retrospective chart review
Engelbart et al. Am J Emerg Med. 2019	42 patients (70% ICH) with life-threatening bleeding (incl. ICH) and urgent need for surgery	Case series, retrospective	Thrombotic events 10%, hemorrhage progression 10%, mortality 29%	No control group, small number of included patients, retrospective chart review
Hunt et al. Ann Pharmacother 2021	104 patients (55 ICH, 49 non-ICH bleedings)	Case series, retrospective	Effective hemostasis in 89%, mortality in 13% and thromboembolic events in 8%	No control group, retrospective chart review
Schulman et al Thromb Res 2017	14 patients with major bleeding	Prospective cohort study	Effectiveness assessed as good in 9 (64%), moderate in 5 (36%). No VTE	Retrospective chart review, small cohort
Dibu et al Neurocrit Care 2016	127 spontaneous ICH patients and DOAC	Prospective clinical study	No ICH expansion, any thrombotic or hemorrhagic complications.	Lack of randomized study design

Idarucizumab (monokl. AK): Periprozedurale Hämostase

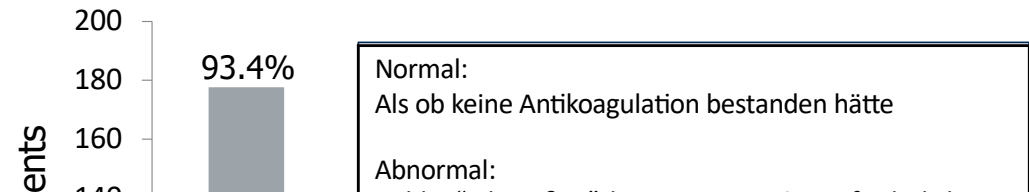
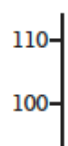
■ RCT: 5g Idarucizumab: Uncontrolled bleeding or urgent surgery



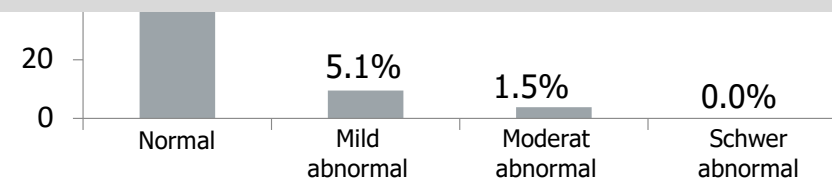
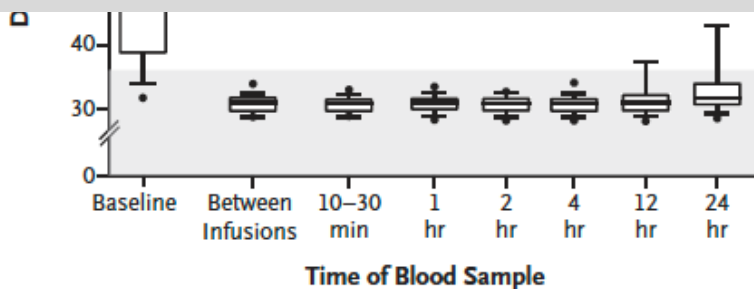
■ N= 503

■ Prim. Outcome: reversal of anticoagulant effect within 4 h/sek. Outcome: klinische Hämostase

A Diluted Thrombin Time in Group A



- 197 von 202 (97.5%) Patienten wurden geplanter Operation/Prozedur unterzogen
- Mediane Zeit von Gabe des Medikaments bis Operation/Prozedur betrug 1.6 Stunden
- Effektivität der Hämostase wurden in jedem Zentrum (lokal) während der Prozedur beurteilt
- Thrombotische Komplikationen über 30 Tage: 4,8% Mortalität nach 30 Tagen: 13,5% in Gruppe A und 12,6% in Gruppe B.

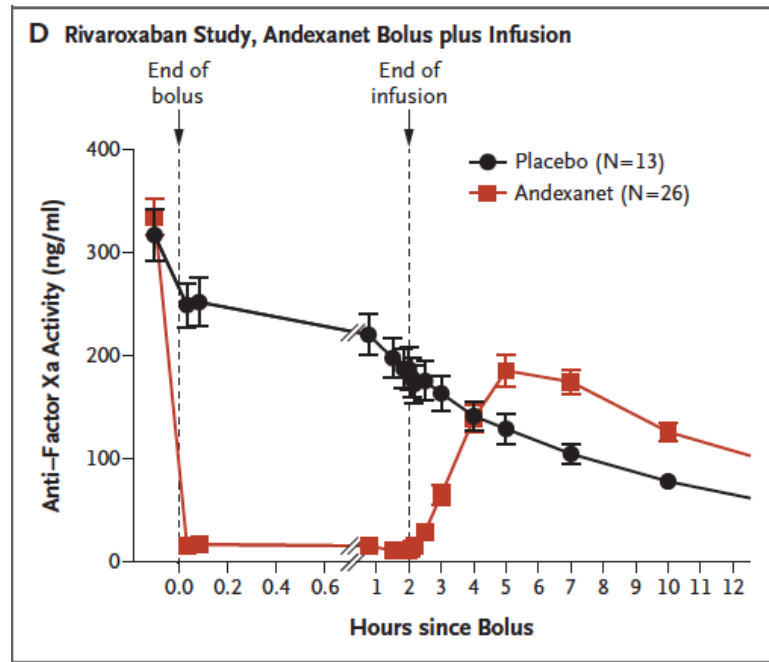
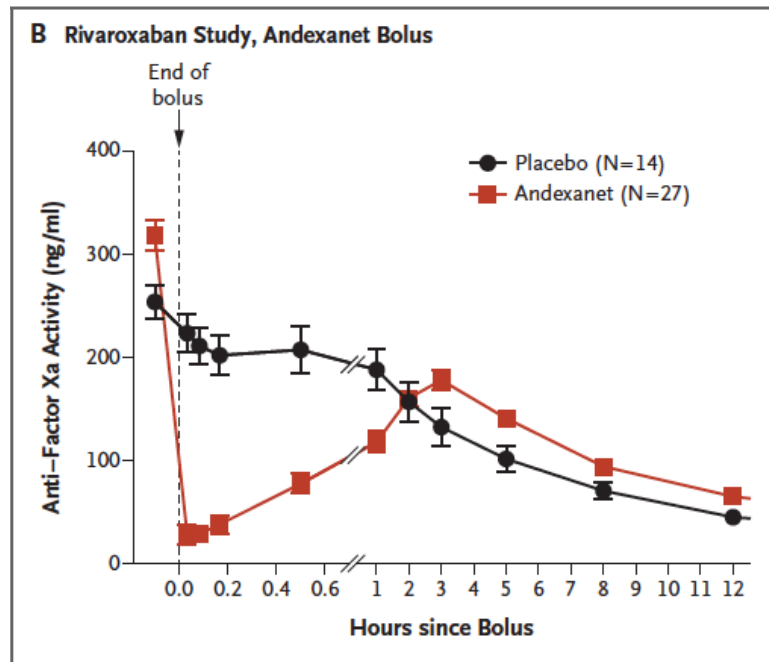


Idaricizumab: Auszug Evidenz

Study	Population	Study design	Results	Limitations
Athavale 2020	240 published cases receiving idarucizumab, of them 33 with reported dabigatran rebound after 5 g of idarucizumab	Systematic review	Baseline dabigatran concentrations >285 ng/ml were more likely to experience rebound and with impaired kidney function (GFR <30 mL/min)	Only case reports
Yasada et al. 2020	262 Japanese patients receiving idarucizumab for serious bleeding or urgent procedure	All-case post-marketing surveillance interim analysis, national-wide	Normalization of aPTT in 30/30 patients after 4 hours ; median time to bleeding cessation 3.3 hours; normal intraoperative hemostasis	Lack of control group Questionable clinical endpoints Retrospective
Gendron et al 2020	87 patients on dabigatran need reversal (24 patients received idarucizumab for urgent procedures)	Multicenter observational cohort	Hemostatic effectiveness was 77.2% . The incidence of thrombotic events was 3.4%. Dabigatran levels before reversal (<264 ng/mL) predict both clinical hemostatic effectiveness and the risk of plasma rebound	Retrospective Small number of patients Lack of control group
Yasaka et al 2020	88 Japanese patients undergoing urgent procedures who were treated with idarucizumab.	Multicenter, open-label, uncontrolled, all-case, non-interventional surveillance study	Normal hemostasis was achieved in 72% of patients intraoperatively. 5,6% patients suffered from thrombotic event.	Lack of control arm No data on the concentration of dabigatran, dTT, and ECT Interim results interpretation with caution.

Andexanet α (rekomb.modif. FXA): ANNEXA-A und -R Trial

- Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert an Probanden (50-75 Jahre)
- 101x Andexanet (48x A // 53x R), 44x Placebo (17x A // 27x R)



- Vollständige Reversierung von Apixaban und Rivaroxaban binnen Minuten und über Zeit der Infusion ($t_{1/2}$ 1h)
- Keine relevanten Komplikationen (D-Dimer und Prothrombinfragm. temp. erhöht)

Andexanet α : ANNEXA-4 Trial

- Prospektiv, multizentrisch open-label, single group Studie
- 352 Patienten mit „major bleeding“ binnen 18h nach Xa-Inhibitor Einnahme
(major bleeding: potentially life-threatening bleeding with signs or symptoms of hemodynamic compromise or decrease in the hemoglobin level of at least 2 g per deciliter or bleeding in a critical area or organ)
- Ausschluss: ICB mit GCS < 7; OP innerhalb von 12 h; ...

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		
Female		
Site of bleed		
Gastrointestinal		
Intracranial		
Other		
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)

10% Patienten mit thrombotischen Ereignis,
14% Mortalität.

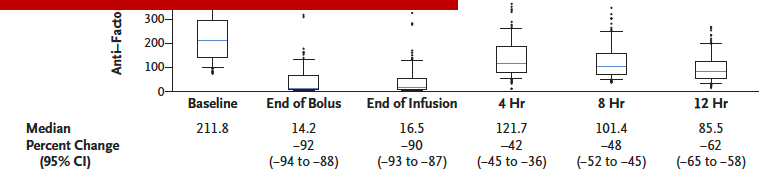
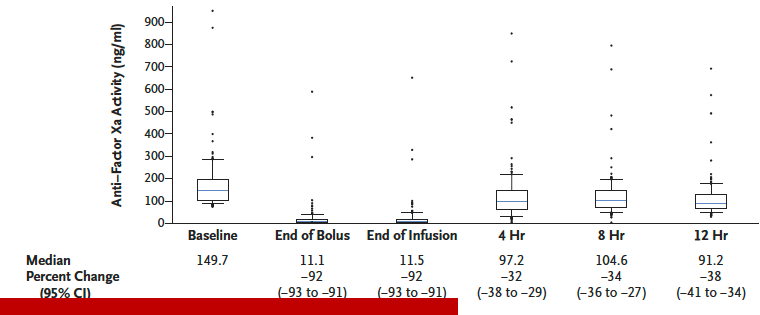
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

S.J. Connolly, M. Crowther, J.W. Eikelboom, C.M. Gibson, J.T. Curmutte,

A Patients Who Received Apixaban



Low dose: 400mg (30mg/Min), danach 480mg (4mg/Min über 2h)

High dose: 800mg (30mg/Min), danach 960mg (8mg/Min über 2h)

Andexanet α vs. PPSB?



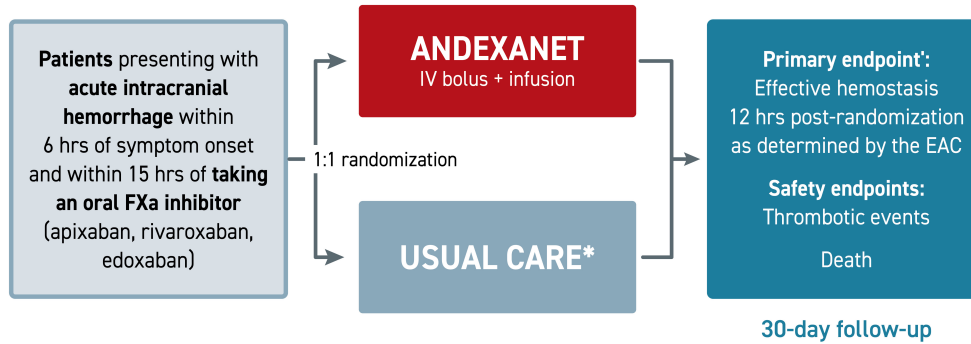
N=36 Studien: 22 Studien, 967 Pat. mit PPSB; 17 Studien, 525 Pat. mit AndA; 5 Studien. 340 Pat. mit Idarucizumab.

	Erfolgreiches Reversal RR, 95%CI	Mortalität RR, 95%CI	VTE/ATE RR, 95%CI
PPSB	0.77 (0.72-0.82)	0.26 (0.20-0.32)	0.08 (0.05-0.12)
AndA	0.75 (0.67-0.81)	0.24 (0.16-0.34)	0.14 (0.10-0.19)
Idarucizumab	0.82 (0.55-0.95)	0.11 (0.08-0.15)	0.05 (0.03-0.08)

Keine vergleichende RCTs Bisher: Kein Unterschied in Wirksamkeit, Mortalität, Embolische Komplikationen

Andexanet α vs. PPSB?

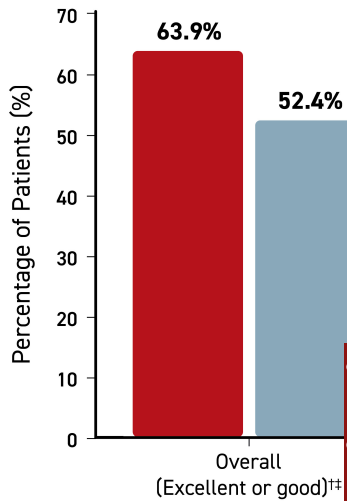
STUDY TYPE	Interventional - Drug
STUDY DESIGN	Prospective open-label RCT
NO. OF COUNTRIES	24
NO. OF SITES	207
NO. OF PARTICIPANTS	455
STUDY PERIOD	2019 - 2023
SPONSOR	Alexion - AstraZeneca Rare Disease



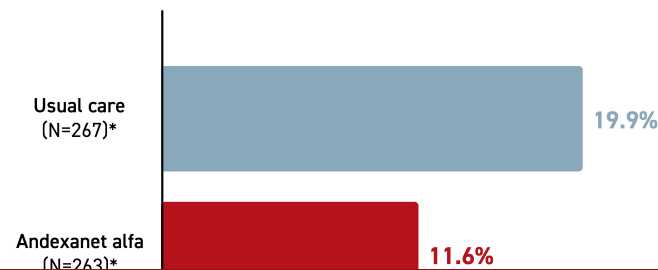
- Andexanet alfa, N=263*
- Usual care, N=267*

*87 % PPSB in unterschiedlicher Dosierung

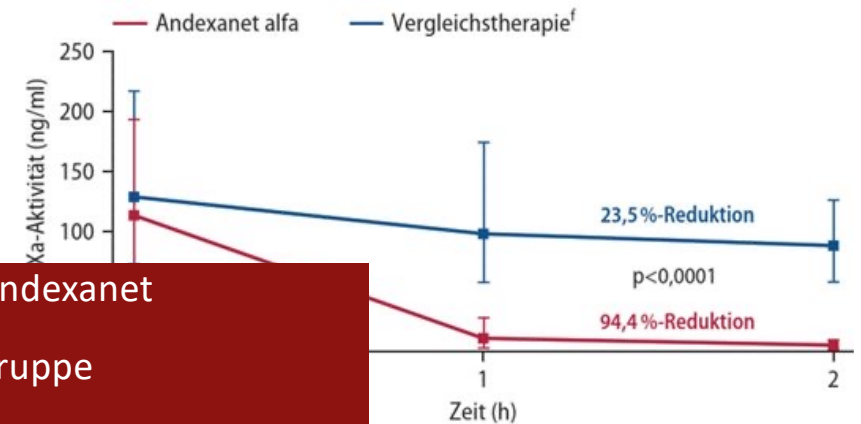
Hemostatic Efficacy



Hematoma Increase ≥ 12.5 mL[†]



Anti-FXa Activity



- Studienabbruch nach 452 aufgrund sign. Vorteil Andexanet
- Signifikant mehr Thrombosen in der Andexanet Gruppe
- Kein Unterschied in der 30 d Mortalität
- Bisher keine Originaldaten publiziert