

# Emorragia intracranica associata a farmaci anticoagulanti orali diretti: le evidenze più recenti per le strategie di inversione



**Prof. Dott. Jan Beyer-Westendorf**

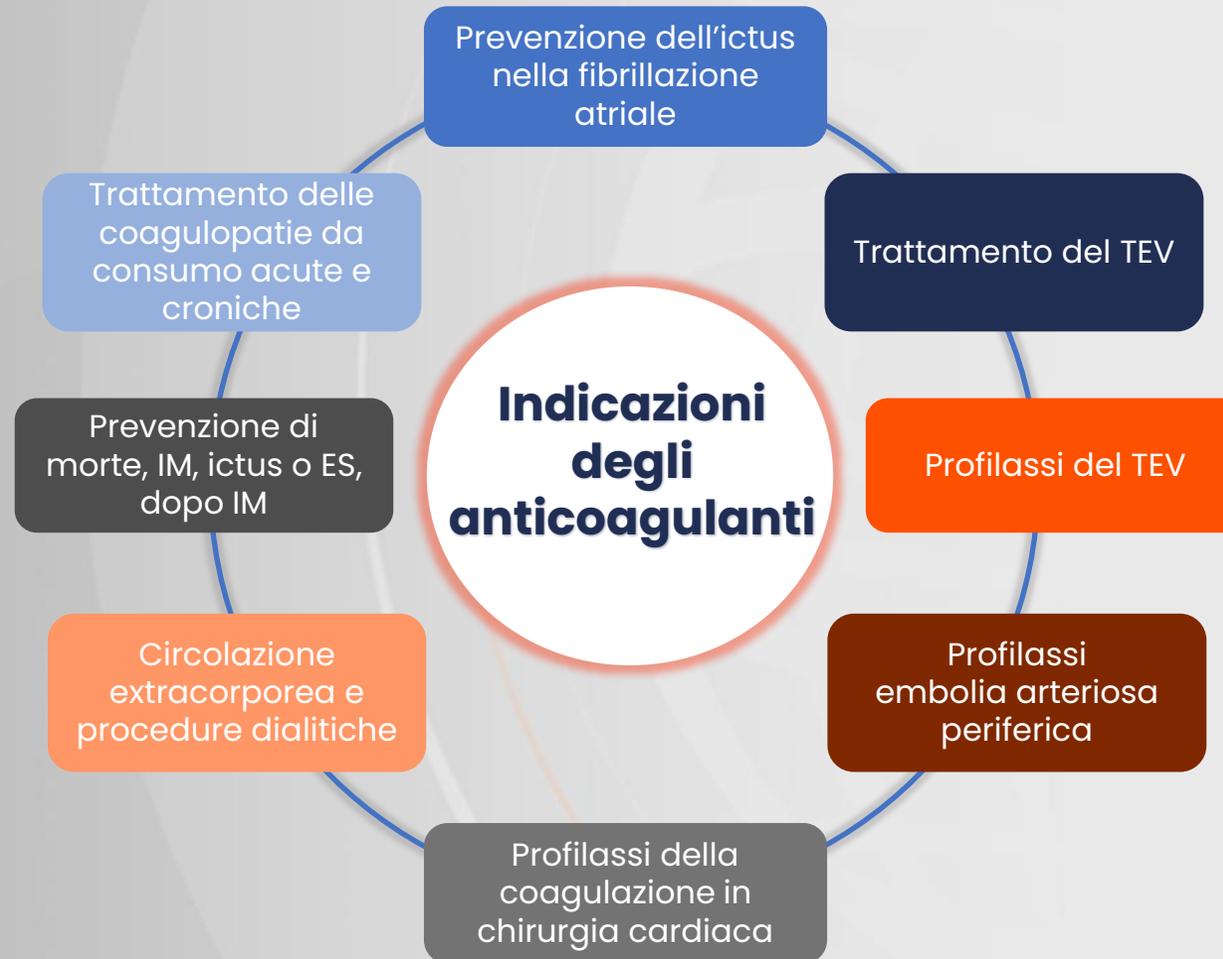
Ospedale Universitario Carl Gustav Carus Dresda,  
Germania

# Disclaimer

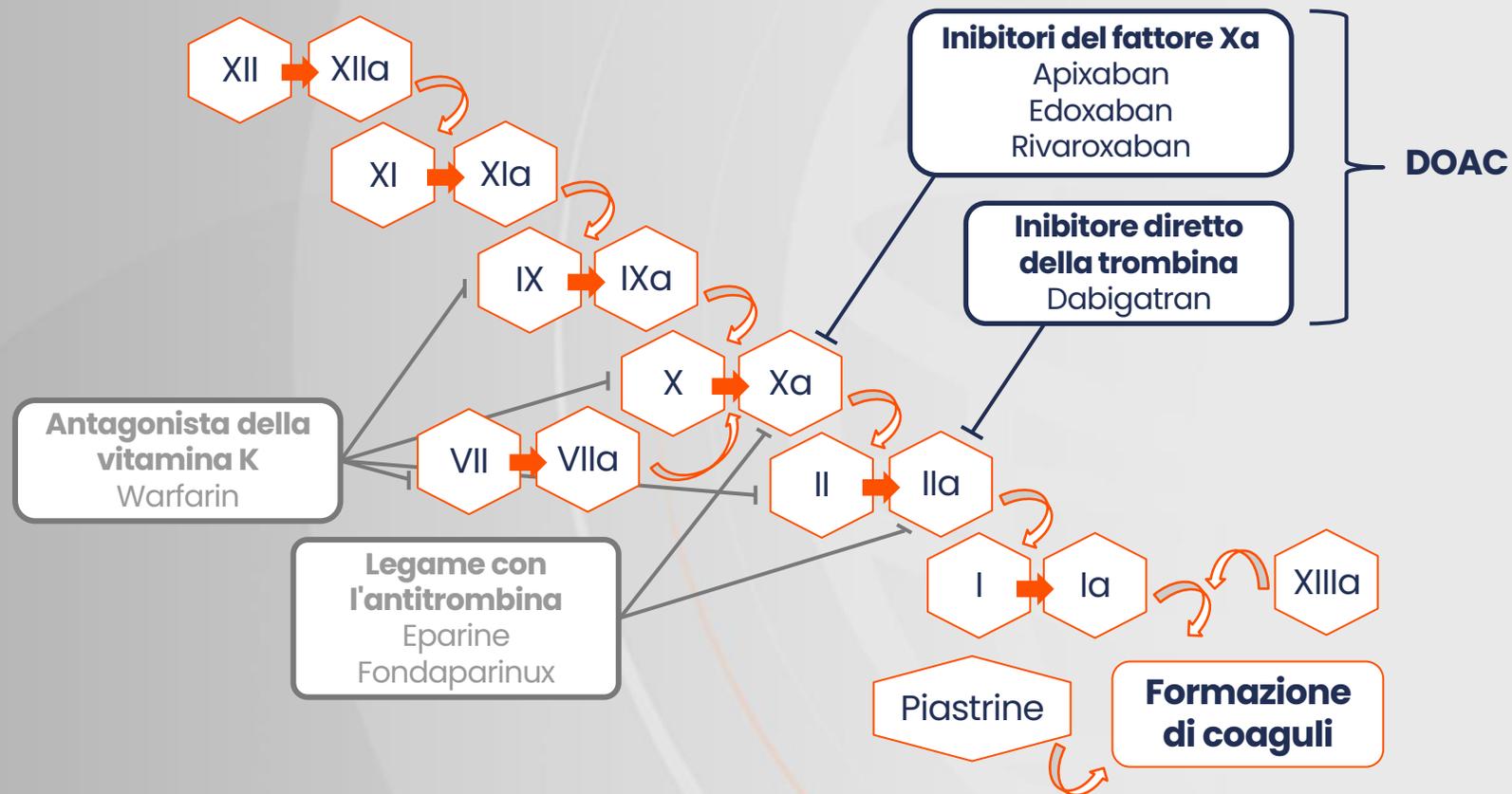
- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME o USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

# **Bilanciamento del rischio: i DOAC nel mondo reale**

# Gli anticoagulanti orali e parenterali hanno una serie di indicazioni

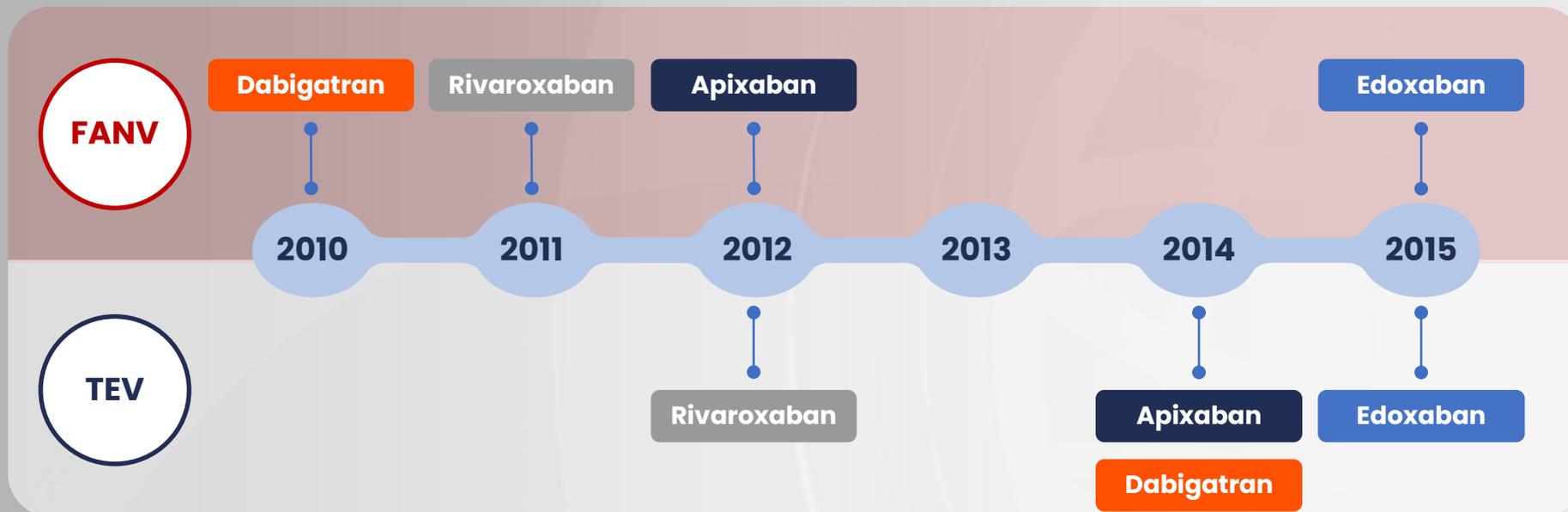


# Gli anticoagulanti agiscono su diversi componenti della cascata coagulativa<sup>1,2</sup>



# I DOAC sono stati ampiamente approvati per molteplici indicazioni

## Cronologia delle principali approvazioni della FDA per le indicazioni dei DOAC<sup>1</sup>



### Altre indicazioni approvate:<sup>2-4</sup>

- Profilassi della TVP dopo intervento chirurgico all'anca e/o al ginocchio: apixaban, dabigatran, rivaroxaban
- Riduzione del rischio CV nei pazienti con CAD: rivaroxaban
- Trattamento del TEV in età pediatrica e profilassi secondaria: dabigatran, rivaroxaban

CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; DOAC, anticoagulante orale diretto; FDA, amministrazione statunitense per gli alimenti e i medicinali; FANV, fibrillazione atriale non valvolare; TVP, trombosi venosa profonda; TEV, tromboembolismo venoso.

1. Arora P, et al. *Res Social Adm Pharm.* 2023;19:1424–31; 2. FDA. Apixaban PI. 2021. Disponibile all'indirizzo: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf) (consultato il 3 maggio 2024); 3. FDA. Dabigatran PI. 2023. Disponibile all'indirizzo: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/022512s047lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022512s047lbl.pdf) (consultato il 3 maggio 2024); 4. FDA. Rivaroxaban PI. 2023. Disponibile all'indirizzo: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/022406s041lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022406s041lbl.pdf) (consultato il 3 maggio 2024).

# I DOAC presentano una serie di vantaggi rispetto ad altri anticoagulanti

I DOAC sono più efficaci nel ridurre il rischio di ictus/ESS, mortalità e TEV ricorrente rispetto alla terapia con AVK

## Popolazione FA<sup>1</sup>

Ictus/SEE composito\*

15%

N=77.011  
OR 0,85  
(95% CI 0,75–0,98)

Mortalità per tutte le cause\*

14%

N=77.011  
OR 0,86  
(95% CI 0,82–0,91)

## Popolazione TEV<sup>2</sup>

TEV ricorrente o decesso\*\*

12%

N=22.040  
OR 0,88  
(95% CI 0,75–1,03)

## Vantaggi pratici dei DOAC rispetto al warfarin e ad altri AVK<sup>3</sup>



Dosaggio fisso



Non è necessario un monitoraggio di routine dei livelli di anticoagulazione



Insorgenza rapida ed emivita breve



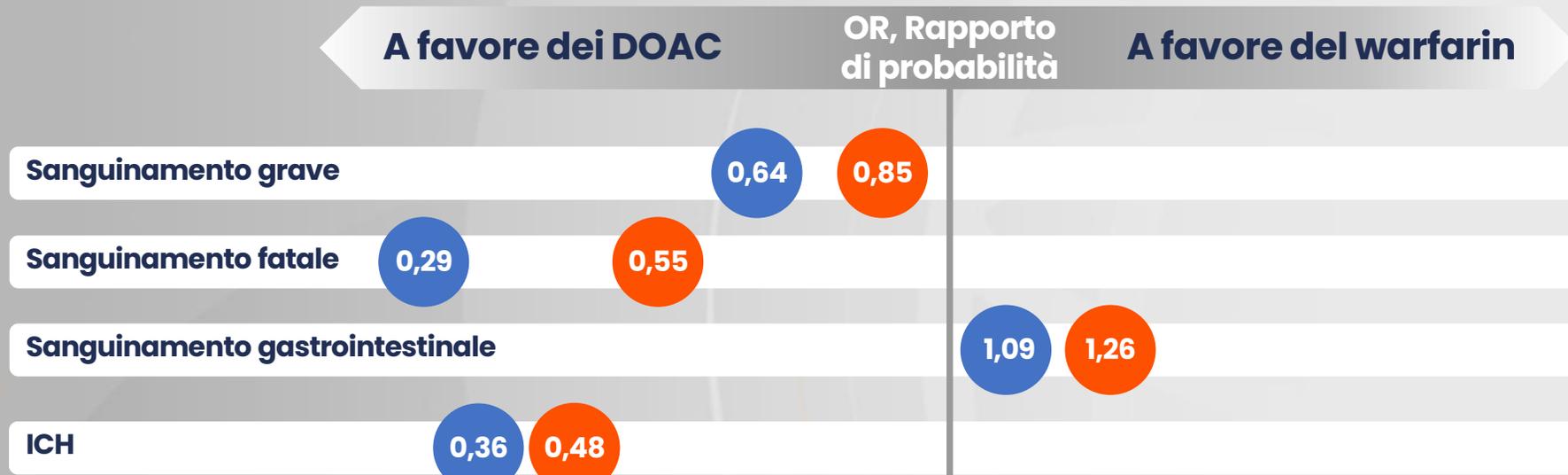
Minori interazioni farmaco-farmaco e farmaco-alimento

\*Dati di meta-analisi provenienti da 12 studi condotti su pazienti affetti da FA. \*\*Dati di meta-analisi provenienti da 5 studi condotti su pazienti con TEV acuto.

AVK, antagonista della vitamina K; CI, intervallo di confidenza; DOAC, anticoagulante orale diretto; ESS, evento embolico sistemico; FA, fibrillazione atriale; OR, rapporto di probabilità; TEV, tromboembolismo venoso.

1. Hicks T, et al. *Open Heart*. 2016;3:e000279; 2. Makam RCP, et al. *PLoS One*. 2018;13:e0197583; 3. Julia S, James U. *Eur Cardiol*. 2017;12:40–5.

# I tassi di sanguinamento correlati all'impiego dei DOAC sono generalmente inferiori rispetto a quelli correlati all'uso di warfarin

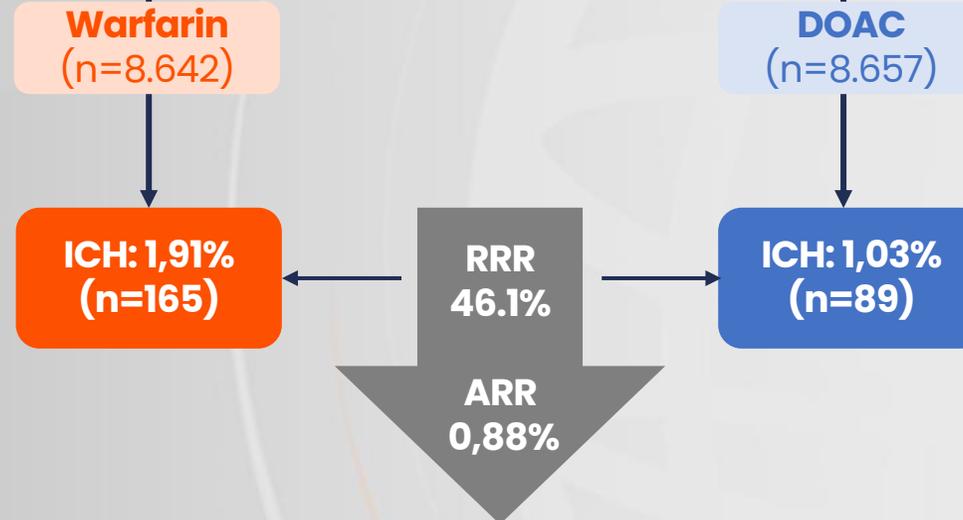


- Pazienti con TEV negli studi clinici (N=22.040)
- Pazienti affetti da fibrillazione atriale negli studi clinici (N=58.271)

# L'ICH è un'importante complicanza nei pazienti sottoposti a trattamento con i DOAC

I DOAC sono associati a una minore incidenza dell'ICH rispetto al warfarin<sup>1</sup>

Pazienti affetti da fibrillazione atriale\* inclusi negli studi di fase III



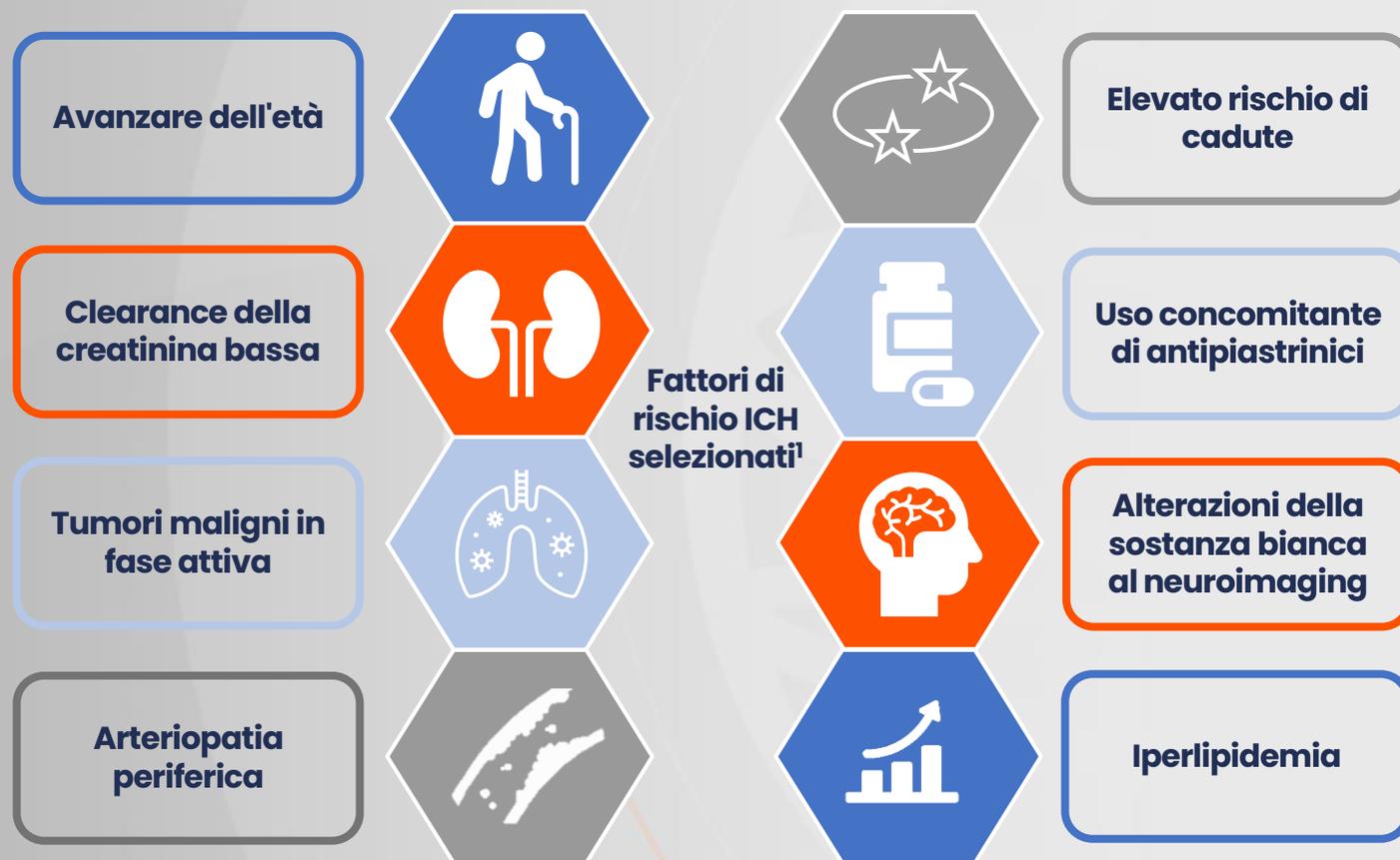
- Sebbene il rischio di emorragia intracranica sia inferiore con i DOAC rispetto alla terapia con warfarin,<sup>2</sup> questa rimane un'importante complicanza potenziale
- È probabile che l'incidenza dell'ICH aumenti dato l'aumento dell'uso dei DOAC e l'invecchiamento della popolazione<sup>3</sup>

\*Pazienti affetti da fibrillazione atriale e anamnesi positiva per ictus/attacco ischemico transitorio.

ARR, riduzione del rischio assoluto; DOAC, anticoagulante orale diretto; ICH, emorragia intracranica; RRR, riduzione del rischio relativo.

1. Ntaios G, et al. *Int J Stroke*. 2017;12:589-96; 2. Wolfe Z, et al. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1296-306; 3. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294-306.

# Diversi fattori predicono il rischio di ICH nei pazienti sottoposti a trattamento con i DOAC

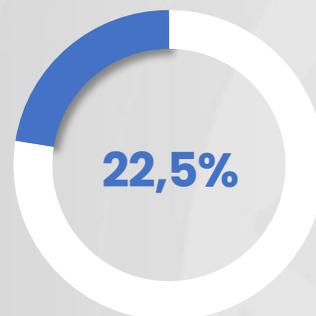


- Strumenti come la valutazione del rischio di sanguinamento HAS-BLED valutano alcuni di questi fattori di rischio e possono essere utili nel prevedere il rischio di emorragia intracranica<sup>2</sup>

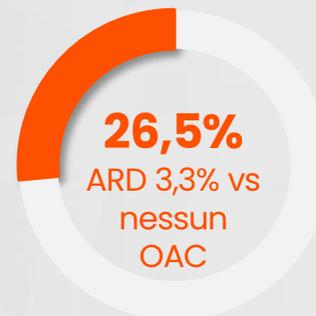
# Per ridurre la mortalità per ICH associata ai DOAC, si dovrebbero considerare i fattori di rischio

La mortalità intraospedaliera a seguito di emorragia intracranica è inferiore con l'impiego dei DOAC rispetto al warfarin, ma rimane elevata<sup>1</sup>

- Studio di coorte retrospettivo basato sul registro
- Pazienti che presentano ICH (N=141.311)
- Analisi basata sull'esposizione agli OAC entro 7 giorni prima della presentazione



Nessun OAC



DOAC



Warfarin

Sono stati identificati fattori di rischio per la mortalità a 30 giorni nei pazienti con ICH che assumono OAC<sup>2</sup>

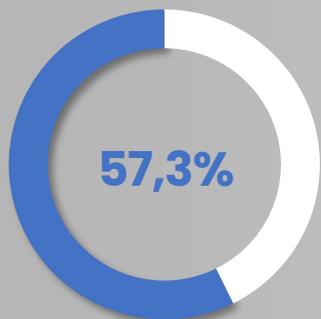


ARD, differenza di rischio aggiustata; DOAC, anticoagulante orale diretto; GCS, Glasgow Coma Scale; ICH, emorragia intracranica; OAC, anticoagulante orale.

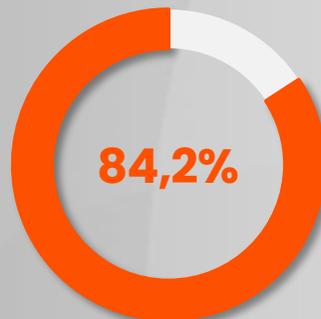
1. Inohara T, et al. *JAMA*. 2018;319:463-73; 2. Fakiri MO, et al. *Eur J Neurol*. 2020;27:2006-13.

# Per ridurre la morbilità dell'ICH associata ai DOAC, si dovrebbero prendere in considerazione i fattori di rischio

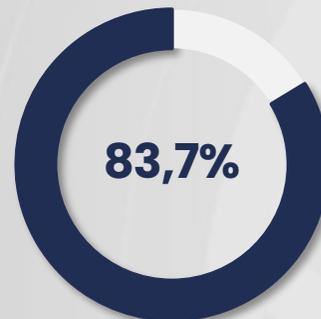
Proporzione di pazienti con scarsi esiti funzionali in seguito a ICH, per stato anticoagulante (N=916)<sup>1\*</sup>



Nessuna terapia  
antitrombotica



DOAC



AVK

Sono stati identificati fattori di rischio per il ripetersi dell'ICH, tra cui:<sup>2</sup>



\*Gli scarsi esiti funzionali sono stati definiti come punteggio della scala Rankin modificata 4–6<sup>1</sup> (disabilità moderatamente grave o superiore, incluso il decesso).

AVK, antagonista della vitamina K; DOAC, anticoagulante orale diretto; ICH, emorragia intracranica.

1. Baharoglu MI, et al. *Front Neurol.* 2021;12:684476; 2. Grainger BT, et al. *J Trombo Haemost.* 2024;22:594–603.

# **Evidenza di agenti invertitori di DOAC per la gestione dell'ICH**

# Caso di studio di ICH associata ai DOAC



- Un uomo di 76 anni si presenta al PS alle 8 con **sospetto ictus ischemico**, i sintomi **sono insorti nelle ultime 2 ore e mezza**. La sera prima stava bene ed era asintomatico
- Ha un' **anamnesi positiva per FA** e **al suo arrivo la pressione arteriosa misurava 190/120 mmHg**



La moglie ha spiegato al paramedico che sta assumendo una **compressa anticoagulante due volte al giorno**; lei non è sicura quale sia e lui non ha preso la dose mattutina



Come dovrebbe procedere il medico del Pronto Soccorso?



**Considerare quanto segue:**

- abbassare la pressione arteriosa
- verificare se ha preso l'anticoagulante
- TAC
- stabilire se si tratta di un ictus ischemico oppure emorragico

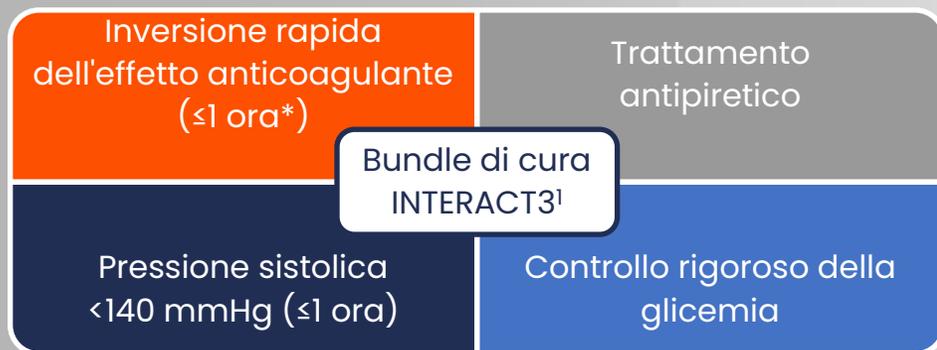
# Una risposta rapida e una terapia mirata precoce sono cruciali nell'ICH associata ai DOAC



- I ritardi nell'identificazione e nella gestione dell'ICH sono associati a una prognosi poco soddisfacente<sup>4</sup>

# I bundle di cura possono ridurre la morbilità e la mortalità per ICH associata ai DOAC

I bundle di cura che combinano strategie di trattamento possono migliorare gli esiti dell'ICH<sup>1,2</sup>



In uno studio randomizzato che includeva **6.255 pazienti con ICH** in 121 ospedali, l'uso del **bundle di cura INTERACT3** rispetto alle cure abituali ha portato a una **riduzione 14% degli esiti funzionali scadenti** ( $p=0,015$ )<sup>1</sup>

## Bundle di cura ABC-ICH<sup>2</sup>

Pressione sistolica 130–140 mmHg ( $\leq 1$  ore)

Inversione rapida dell'effetto anticoagulante ( $\leq 90$  minuti)

Richiesta di intervento neurochirurgico tempestivo

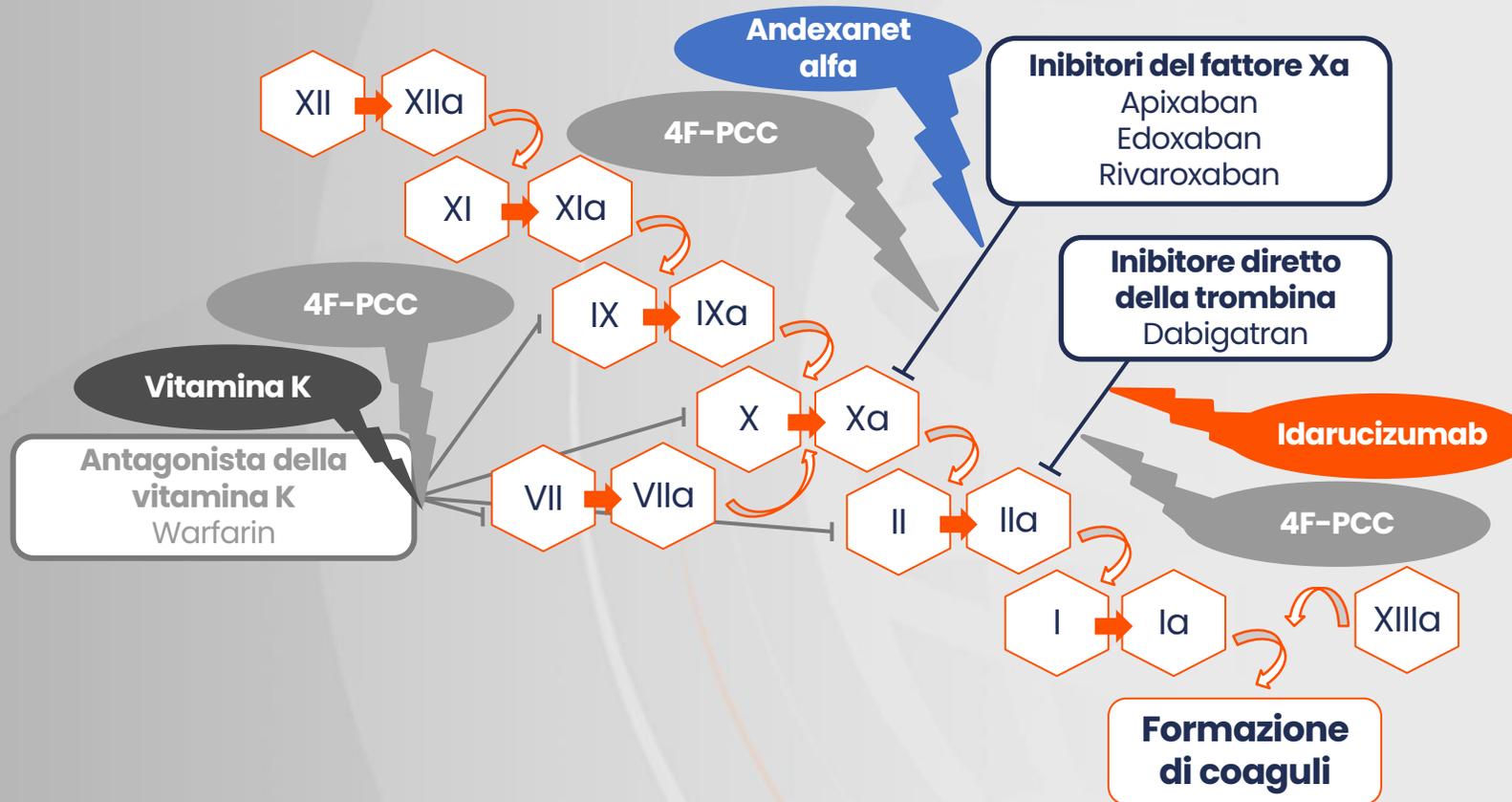
L'implementazione di **ABC-ICH** nei **pazienti con ICH** ha portato a una **riduzione del 38% della mortalità a 30 giorni** rispetto ai livelli pre-implementazione ( $p=0,03$ )<sup>†2</sup>

\*Target INR  $< 1,5$ . † 266 pazienti del gruppo sono stati ricoverati in ospedale durante il periodo di implementazione dell'ABC-ICH; 353 pazienti del gruppo sono stati ricoverati prima dell'implementazione.

DOAC, anticoagulante orale diretto; ICH, emorragia intracranica; INR, International Normalized Ratio; PA, pressione arteriosa; RCT, studio randomizzato e controllato.

1. Ma L, et al. *Lancet*. 2023;402:27–40; 2. Parry-Jones AR, et al. *Ann Neurol*. 2019;86:495–503.

# Sono stati sviluppati degli antidoti che agiscono sugli anticoagulanti orali



# Gli antidoti per ICH associata ai DOAC mostrano caratteristiche uniche

	PCC	Idarucizumab	Andexanet alfa
<b>DOAC mirati<sup>1,2</sup></b>	Non specifico	Dabigatran	Apixaban Rivaroxaban Edoxaban*
<b>Stato di approvazione<sup>1</sup> (relativo al DOAC)</b>	Non approvato per l'inversione dell'effetto del DOAC	Approvato	Approvato*
<b>Indicazioni</b>	Sanguinamento pericoloso per la vita o incontrollato (se non sono disponibili agenti antagonizzanti specifici) <sup>1,3</sup>	Sanguinamento pericoloso per la vita o incontrollato; intervento chirurgico o procedure d'urgenza <sup>4</sup>	Sanguinamento incontrollato o pericoloso per la vita <sup>5</sup>
<b>Meccanismo di azione</b>	Non specifico; aumenta i livelli dei fattori e "travolge" il DOAC <sup>1,2</sup>	Legame rapido e specifico con dabigatran (<5 minuti) <sup>2,6</sup>	Legame rapido e specifico con gli inibitori del fattore Xa (2-5 minuti) <sup>2,7</sup>
<b>Emivita terminale<sup>2</sup></b>	Probabile persistenza di elevati fattori di coagulazione per almeno 24 ore	4-8 ore	5-7 ore
<b>Controindicazioni</b>	Fare riferimento al riassunto locale delle caratteristiche del prodotto/informazioni sulla prescrizione		

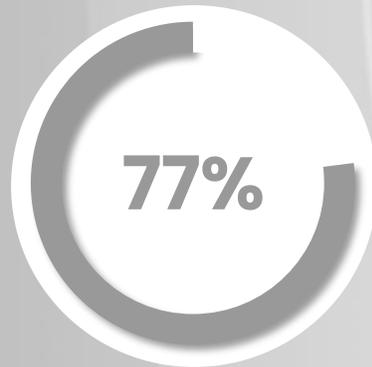
\*Andexanet alfa non è approvato per i pazienti trattati con edoxaban al di fuori del Giappone.<sup>5,8,9</sup> DOAC, anticoagulante orale diretto; FDA, Food and Drug Administration statunitense; ICH, emorragia intracranica; PCC, concentrato di complesso protrombinico. 1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. Cuker A, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:697-709; 3. Hoffman M, et al. *Int J Emerg Med.* 2018;11:55; 4.FDA. Idarucizumab PI. 2015. Disponibile all'indirizzo: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/761025lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf) (consultato il 16 maggio 2024); 5. FDA. Fattore di coagulazione Xa (ricombinante) PI. 2024. Disponibile all'indirizzo: [www.fda.gov/media/113279/download](http://www.fda.gov/media/113279/download) (consultato il 16 maggio 2024); 6. Schiele F, et al. *Blood.* 2013;121:3554-62; 7. Heo YA. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34:507-12; 8. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2023;158:89-100; 9. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://bit.ly/3WFrRjH> (consultato il 16 maggio 2024).

# I dati di meta-analisi supportano l'uso dei PCC nella gestione dell'ICH associata ai DOAC

## Meta-analisi di studi su 967 adulti con ICH associata ai DOAC

 23 studi (21 retrospettivi, 2 prospettici)

 4F-PCC



**Tasso di inversione dell'effetto anticoagulante**

# Idarucizumab inverte efficacemente l'effetto anticoagulante di dabigatran

## Trial RE-VERSE AD<sup>1</sup>

### Studio multicentrico, prospettico, in aperto



- Pazienti in trattamento con dabigatran con sanguinamento non controllato (n=301) o sottoposti a procedura urgente (n=202)

- In quelli con **sanguinamento incontrollato, 33% presentava ICH associata ai DOAC**



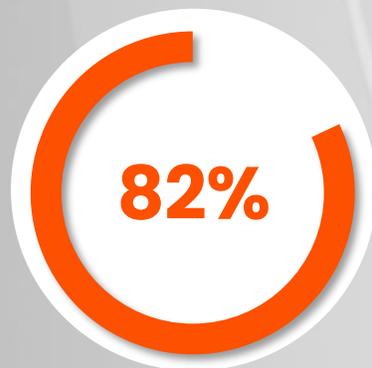
Idarucizumab 5 g IV



**100%**

Inversione percentuale massima mediana dell'effetto del dabigatran entro 4 ore\*

## Dati di meta-analisi in 340 pazienti con ICH associata ai DOAC<sup>2</sup>



**Tasso di inversione dell'effetto anticoagulante**

\*Risultato per i 461 pazienti inclusi nell'analisi di efficacia primaria.

DOAC, anticoagulante orale diretto; ICH, emorragia intracranica; IV, endovenoso.

1. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:431-41; 2. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2240145.

# Andexanet alfa inverte efficacemente l'effetto anticoagulante degli inibitori del FXa

## Trial ANNEXA-4<sup>1</sup>

Studio di coorte multicentrico, prospettico, di fase IIIb/IV



Pazienti con sanguinamento maggiore attivo entro 18 ore dalla somministrazione di un inibitore di FXa (n=349\*)



Andexanet alfa a basso o alto dosaggio



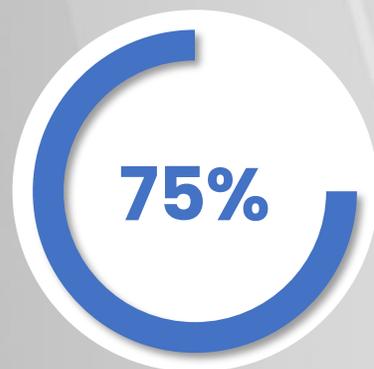
Coorte ICH (n=246)



Tasso di inversione dell'effetto anticoagulante

I dati del **trial ANNEXA-I** sostengono questi risultati riguardo all'ICH associata ai DOAC; all'analisi ad interim pre-specificata dopo la randomizzazione di 450 pazienti, il DSMB ha raccomandato la cessazione dello studio per un'efficacia superiore<sup>2</sup>

Dati di meta-analisi in 525 pazienti con ICH associata ai DOAC<sup>3</sup>



Tasso di inversione dell'effetto anticoagulante

\*Popolazione di efficacia.

DOAC, anticoagulante orale diretto; DSMB, Comitato di controllo dei dati e della sicurezza; FXa, fattore Xa; ICH, emorragia intracranica.

1. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026-38; 2. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18(Suppl. 3):422. LBO004/#2806; 3. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145.

# In caso di antidoti per ICH associata ai DOAC occorre considerare gli eventi avversi

**Dati di meta-analisi:  
Mortalità per tutte le cause ed eventi TE<sup>1\*</sup>**



**Gli eventi avversi gravi includono:**

**4F-PCC<sup>2</sup>**  
Ictus, TVP, trombosi, insufficienza venosa

**Andexanet alfa<sup>3</sup>**  
Eventi tromboembolici, eventi ischemici, arresto cardiaco, morte improvvisa

**Idarucizumab<sup>4</sup>**  
Delirio, arresto cardiaco, sepsi, shock settico

\*Dati basati su meta-analisi, utilizzando tempi diversi per la valutazione dei risultati; i confronti tra gli agenti sono indiretti e possono essere soggetti a errori dovuti alle differenze nei disegni degli studi e nelle popolazioni.

4F-PCC, concentrato di complesso protrombinico a quattro fattori; DOAC, anticoagulante orale diretto; ICH, emorragia intracranica; TE, tromboembolico; TVP, trombosi venosa profonda.

1. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145; 2. FDA. Concentrato del complesso protrombinico (umano) PI. 2023. Disponibile all'indirizzo: [www.fda.gov/media/85512/download](http://www.fda.gov/media/85512/download) (consultato il 7 aprile 2024); 3. Heo YA. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34:507-12; 4. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.

# Molteplici fattori influenzano l'uso sicuro ed efficace degli antidoti per DOAC



DOAC, anticoagulante orale diretto.

1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. Cuker A, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:697–709; 3. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361;

4. Milling TJ, Pollack CV. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1890–903.

# Molteplici fattori influenzano l'uso sicuro ed efficace degli antidoti per DOAC

- I pazienti che manifestano sanguinamento associato a DOAC corrono anche un **rischio maggiore** di sviluppare **successivi fenomeni trombotici, quelli con emorragia intracranica** sono maggiormente a rischio<sup>1</sup>
- L'inversione della terapia con DOAC espone i pazienti al **rischio trombotico della malattia di base**<sup>1-3</sup>



È necessario implementare strategie per ridurre il rischio e identificare i pazienti a maggior rischio di tromboembolia<sup>4</sup>

Considerazione del rischio tromboembolico<sup>3</sup>

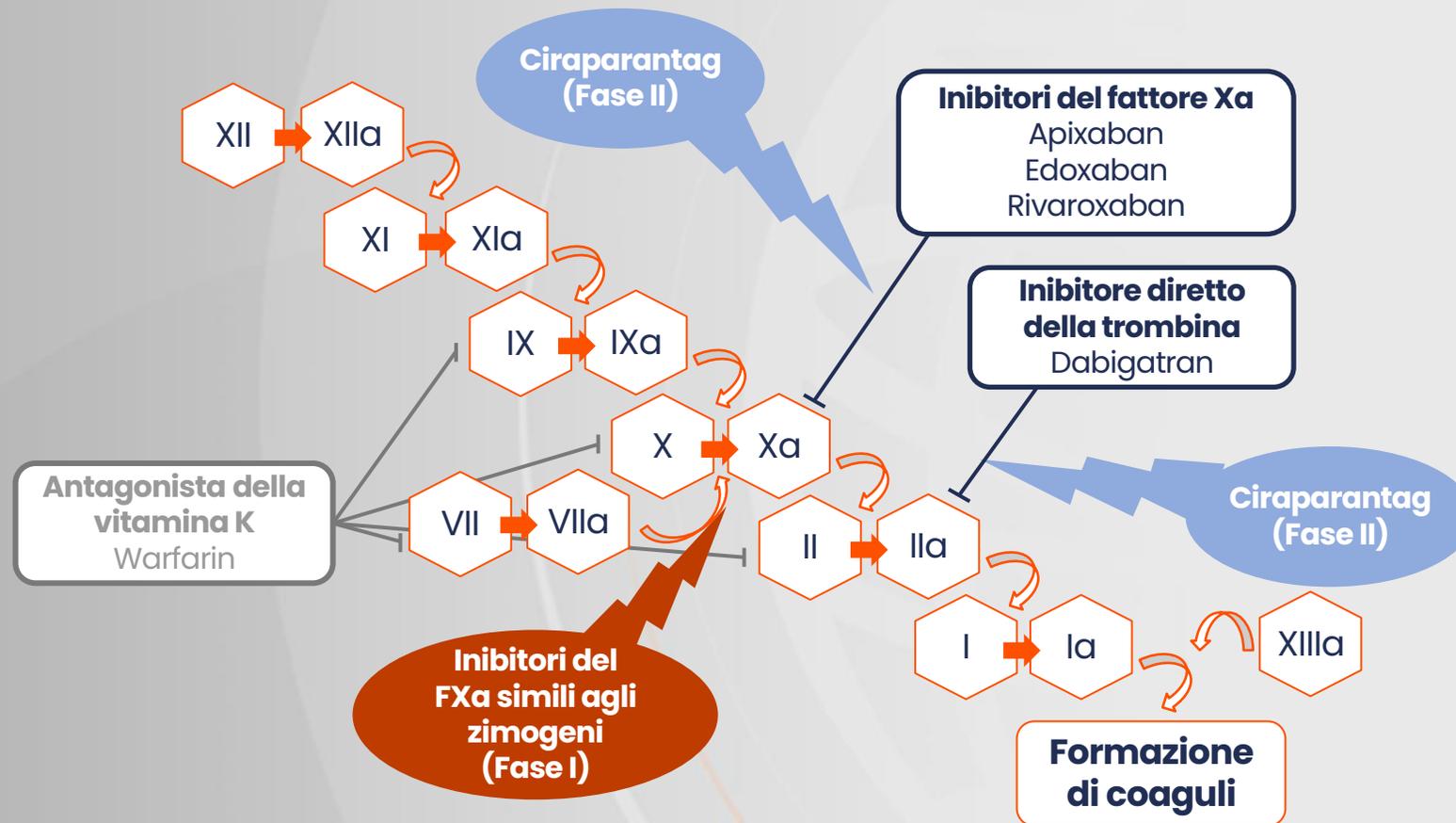
DOAC, anticoagulante orale diretto; ICH, emorragia intracranica.

1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. FDA. Fattore di coagulazione Xa (ricombinante) PI. 2024. Disponibile all'indirizzo: [www.fda.gov/media/113279/download](http://www.fda.gov/media/113279/download) (consultato il 13 maggio 2024);

3. FDA. Idarucizumab PI. 2015. Disponibile all'indirizzo: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/7610251bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/7610251bl.pdf) (consultato il 16 maggio 2024);

4. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282-361.

# Agenti reversibili innovativi sono in fase di sviluppo clinico<sup>1,2</sup>



# Sono in corso sperimentazioni con antidoti per DOAC attuali e nuovi

## Antidoti attualmente utilizzati



### 4F-PCC

- Valutazione nell'ICH associata ai DOAC (NCT06096051)
- Studio di fase III su dosi basse e alte in pazienti con sanguinamento maggiore attivo in trattamento con DOAC (NCT04867837)

### Andexanet alfa

- ASTRO-DE: studio non interventistico sull'impatto sul volume dell'ICH in pazienti che assumono apixaban o rivaroxaban (NCT05127941)
- Studio retrospettivo reale sugli esiti nei pazienti ospedalizzati (NCT05898412)

### Idarucizumab

- Non sono stati identificati studi in corso

## Antidoti emergenti



### Ciraparantag

- I dati di fase I/II dimostrano il ripristino della coagulazione nei volontari sani trattati con DOAC<sup>1,2</sup>
- Ben tollerato nei soggetti anziani sani<sup>2</sup>
- Studio di fase II in corso su adulti sani (NCT04593784)

### Altri

- La maggior parte si trova in una fase iniziale di sviluppo clinico<sup>3</sup>
- Dati necessari in contesti di inversione dell'effetto del DOAC

**Gestire l'ICH associata ai DOAC:  
cosa dicono le linee guida?**

# Le linee guida sull'ICH associata ai DOAC sono molteplici e potenzialmente obsolete

**ASA/AHA 2022<sup>1</sup>**

## **Focus Stati Uniti**

Raccomandazioni sulla gestione dei pazienti con ICH spontanea

**APSC 2021<sup>2</sup>**

## **Focus Asia-Pacifico**

Raccomandazioni di consenso sulla gestione del rischio trombotico ed emorragico nei pazienti con fibrillazione atriale in trattamento con DOAC

**ACC 2020<sup>3</sup>**

## **Focus Stati Uniti**

Percorso decisionale consenso degli esperti sulla gestione del sanguinamento nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali

**ESO 2019<sup>4</sup>**

## **Focus europeo**

Raccomandazioni sull'inversione degli effetti dei AVK e dei DOAC nei pazienti con emorragia intracranica severa

**Sono disponibili linee guida di altre regioni e organizzazioni, ma sono potenzialmente obsolete o non approfondiscono l'ICH associata ai DOAC:**

- Japanese Circulation Society (2020)<sup>5</sup>
- National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (2018)<sup>6</sup>
- Società brasiliana di cardiologia (2016)<sup>7</sup>

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; APSC, Asian Pacific Society of Cardiology; ASA, American Stroke Association; AVK, antagonista della vitamina K; DOAC, anticoagulante orale diretto; ESO, European Stroke Association; ICH, emorragia intracranica.

1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282–361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306; 5. Nakamura M, et al. *Circ J*. 2020;84:831–65; 6. Brieger D, et al. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1209–66;

7. Magalhaes LP, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:501–8.

# Nei casi di ICH associata ai DOAC si raccomanda l'uso di antidoti specifici ove disponibili<sup>1-4</sup>



\*Le raccomandazioni sul trattamento sono comuni nelle linee guida ASA/AHA 2022<sup>1</sup>, APSC 2021<sup>2</sup>, ACC 2020<sup>3</sup> e ESO 2019<sup>4</sup>

†Andexanet alfa non è approvato per i pazienti trattati con edoxaban al di fuori del Giappone.<sup>5,6,7</sup> §ASA/AHA 2022: si può prendere in considerazione la terapia sostitutiva renale per ridurre la concentrazione di dabigatran.<sup>1</sup> ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; APSC, Asian Pacific Society of Cardiology; ASA, American Stroke Association; DOAC, anticoagulante orale diretto; ESO, European Stroke Association; ICH, emorragia intracranica; PCC, concentrato di complesso protrombinico. 1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282-361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594-622; 4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294-306; 5. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2023;158:89-100; 6. FDA. Fattore di coagulazione Xa (ricombinante) PI. 2024. Disponibile all'indirizzo: [www.fda.gov/media/113279/download](https://www.fda.gov/media/113279/download) (consultato il 13 maggio 2024); 7. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://bit.ly/3WFrRjH> (consultato il 13 maggio 2024).

# Ci sono fattori chiave da considerare quando si utilizzano le linee guida sull'inversione dell'effetto anticoagulante nei casi di ICH associata ai DOAC

1°

Le **attuali linee guida** sono coerenti nel sostenere l'uso di prima linea di andexanet alfa o idarucizumab, ove disponibile<sup>1-4</sup>



**Antidoti specifici** devono essere utilizzati tempestivamente nei casi di ICH associata ai DOAC<sup>1</sup>



**La forza delle raccomandazioni varia** a causa della mancata inclusione di studi recenti in alcune linee guida<sup>1-7</sup>



Negli ultimi anni **si sono resi disponibili dati che potrebbero non essere ancora incorporati nelle linee guida**, ad esempio i dati dei trial ANNEXA-1<sup>8</sup> e ANNEXA-4<sup>9</sup> per andexanet alfa

DOAC, anticoagulante orale diretto; ICH, emorragia intracranica.

1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282–361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306; 5. Nakamura M, et al. *Circ J*. 2020;84:831–65; 6. Brieger D, et al. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1209–66;

7. Magalhaes LP, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:501–8; 8. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18(Suppl. 3):422. LBO004/#2806; 9. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026–38.

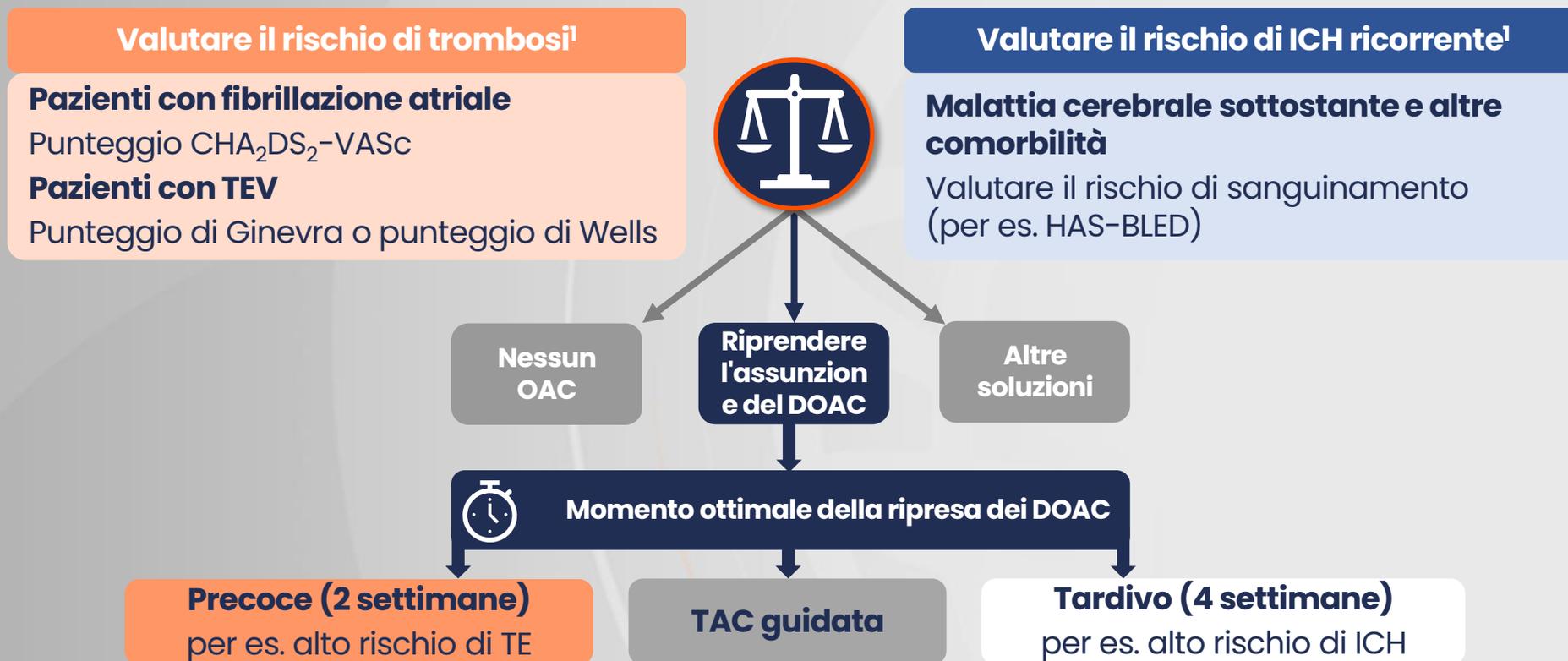
# Le linee guida variano per quanto concerne la ripresa della terapia anti-coagulante a seguito di ICH associata ai DOAC, ma presentano alcuni principi comuni

In base alle raccomandazioni contenute nelle linee guida **ASA/AHA**,<sup>1</sup> **APSC**<sup>2</sup> e **ACC**<sup>3</sup>:



Non ci sono raccomandazioni sulla ripresa della terapia anticoagulante nelle linee guida ESO 2019<sup>4</sup>

# La ripresa della terapia anticoagulante a seguito di ICH associata ai DOAC richiede una valutazione del rischio



- Affrontare i fattori di rischio modificabili a ogni contatto con il paziente<sup>1,2</sup>
- Pianificare revisioni e follow-up più regolari per i pazienti ad alto rischio<sup>1</sup>

# Caso di studio di ICH associata ai DOAC



- Un uomo di 76 anni si presenta al PS alle 8 con sospetto ictus ischemico, i **sintomi sono insorti nelle ultime 2 ore e mezza. La sera prima stava bene ed era asintomatico**
- Ha un'**anamnesi positiva per FA** e **al suo arrivo la pressione arteriosa misurava 190/120 mmHg**



La moglie ha spiegato al paramedico che sta assumendo una **compressa anticoagulante due volte al giorno; lei non è sicura quale sia e lui non ha preso la dose mattutina**



- La TAC **ha confermato l'ICH**
- **Apixaban identificato** come anticoagulante (compressa due volte al giorno)
- Il livello dell'**anti-fattore Xa** era **112 ng/mL**



- È iniziata la terapia con **andexanet alfa** a basso dosaggio
- La pressione arteriosa si è abbassata
- **Dopo 7 giorni, inviato** all'unità di neuroriabilitazione per la gestione delle menomazioni residue
- Si **deciderà se riprendere la terapia anticoagulante**

# Riepilogo



Sebbene i DOAC siano generalmente associati a tassi di sanguinamento più bassi e siano sempre più utilizzati rispetto alla terapia con AVK, sono anche associati a un rischio di ICH



Gli antidoti specifici sono efficaci, con un profilo di sicurezza accettabile, nella gestione dell'ICH associata ai DOAC



Le linee guida concordano sull'uso di specifici antidoti, ove disponibili

# Aggiornamenti dei dati

# Ultime prove dell'efficacia di andexanet alfa nel DOAC-ICH

Andexanet alfa ha consentito di controllare meglio l'espansione dell'ematoma rispetto alle cure abituali in DOAC-ICH

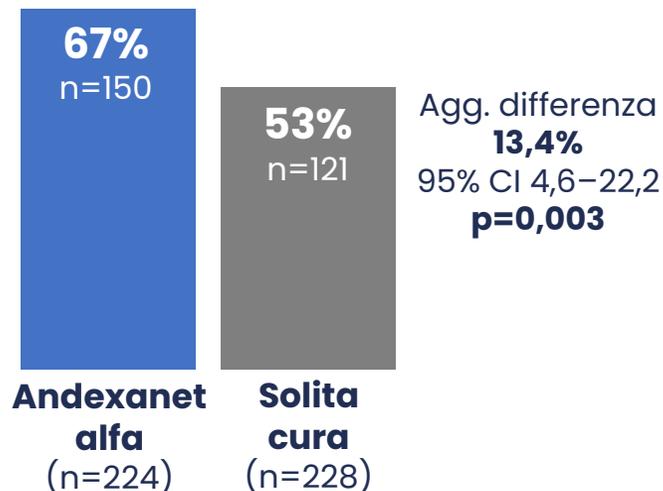
## ANNEXA-I<sup>1</sup>



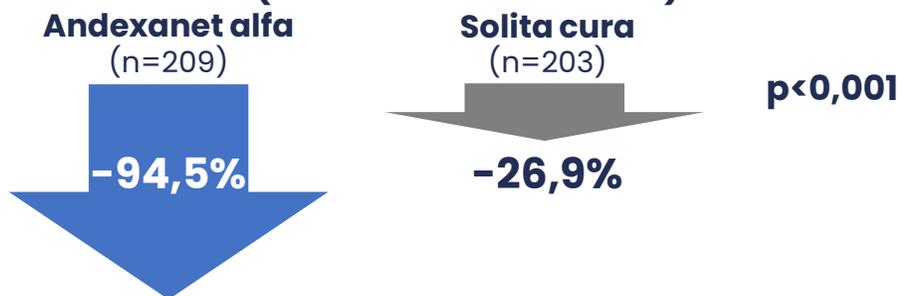
- Pazienti che avevano assunto inibitori di FXa entro 15 ore prima dell'ICH acuto
- Randomizzato ad andexanet alfa (n=263) o cure abituali (n=267; di cui 230 ha ricevuto PCC)



### Efficacia emostatica\*



### Variazione dell'attività anti-FXa (da BL a 1-2 ore al nadir)<sup>†</sup>



### TE e ictus ischemico

- **TE:** andexanet alfa, 10,3%; UC, 5,6% (**p=0,048**)
- **Ictus ischemico:** andexanet alfa, 6,5%; UC, 1,5%<sup>‡</sup>

Nei pazienti ANNEXA-I vari fattori predicono l'espansione dell'ematoma

## ANNEXA-I sottoanalisi<sup>2</sup>



- Obiettivo: identificare i pazienti ANNEXA-I a maggior rischio di espansione dell'ematoma e con maggiore probabilità di beneficiare di andexanet

### Rischio di espansione dell'ematoma a 12 ore

Parametro	OR (CI 95%)	P
Andexanet vs UC	0,45 (0,30-0,71)	<0,001
Inizio dei sintomi al trattamento, ore	0,72 (0,62-0,83)	<0,001
Attività anti-FXa, per 100 ng/mL	1,19 (1,00-1,43)	0,056
Volume dell'ematoma, mL	1,01 (1,00-1,02)	0,025

- Diminuzione complessiva del tasso di espansione dell'ematoma con andexanet alfa rispetto a UC per 100 pazienti: **-13,7%\*\***

\*Endpoint primario. L'efficacia emostatica è stata raggiunta se sono stati soddisfatti tutti i seguenti criteri: una variazione del volume dell'ematoma pari o inferiore al 20% (eccellente) o al 35% (buona) entro 12 ore dal basale, un aumento del punteggio NIHSS di <7 punti a 12 ore e l'assenza di terapie di salvataggio o di interventi chirurgici per decomprimere l'ematoma entro 3-12 ore dalla randomizzazione.

<sup>†</sup>Endpoint secondario. <sup>‡</sup>Differenza, 5,0%; 95% CI 1,5-8,8; \*\*CI al 95% da -22,2 a -5,2. La diminuzione con andexanet per 100 pazienti è stimata dalla differenza di proporzione e i CI al 95% sono CI di Wald.

Adj., aggiustato; BL, basale; CI, intervallo di confidenza; DOAC, anticoagulante orale diretto; FXa, fattore Xa; hr, ora; ICH, emorragia intracranica; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio; PCC, concentrato di complesso protrombinico; TE, eventi trombotici; UC, cure abituali.

1. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1745-55; 2. Shoamanesh A, et al. Presentato alla International Stroke Conference; 7-9 febbraio 2024; Phoenix, Arizona, Stati Uniti. Abstr. LB19.

# Ultime prove dell'importanza del controllo precoce della pressione arteriosa nell'ICH

La riduzione preospedaliera della pressione arteriosa può ridurre il rischio di esiti funzionali sfavorevoli nell'ICH

## INTERACT4: studio multicentrico PROBE, condotto in ambulanza<sup>1</sup>



- 2.404 pazienti in Cina con sospetto ictus acuto (che causa deficit motorio) e SBP  $\geq 150$  mmHg, **valutati in ambulanza  $\leq 2$  ore dopo l'insorgenza dei sintomi**



- Randomizzati 1:1 alla terapia immediata per abbassare la SBP (**target: 130-140 mmHg entro 30 minuti**) o alla gestione abituale della BP
- Ictus emorragico confermato nei pazienti 1.041\*; di questi **1.029 (99%) avevano un ICH**

- Insorgenza dei sintomi alla randomizzazione: mediana **61 minuti**
- Inizio dei sintomi all'arrivo in ospedale: mediana **75-80 minuti**

SBP media:

- Alla randomizzazione: **178 mmHg** (entrambi i gruppi)
- All'arrivo in ospedale:
  - Intervento precoce, **159 mmHg**; Solita cura, **170 mmHg**
- Alle 24 ore: **140 mmHg** (entrambi i gruppi)

**Riduzione della pressione arteriosa preospedaliera associata a un ridotto rischio di esito funzionale sfavorevole<sup>†</sup> in pazienti con ictus emorragico (COR 0,75; 95% CI 0,60-0,92)<sup>‡</sup>**

**Nessun rischio ridotto** di scarsi risultati funzionali **complessivo** (COR 1,00; 95% CI 0,87-1,15) e **aumento del rischio** nei pazienti con **ischemia cerebrale** (COR 1,30; 95% CI 1,06-1,60)<sup>‡</sup>

L'inizio precoce di un trattamento per abbassare la pressione arteriosa può ridurre la probabilità di crescita dell'ematoma nell'ICH

## Analisi congiunta di quattro studi INTERACT<sup>2</sup>



- Effetti dell'abbassamento della pressione arteriosa nel ridurre la crescita dell'ematoma in base alla tempistica della terapia in 2.921 pazienti con ICH



- Risultati: crescita dell'ematoma a 24 ore; assoluta ( $\geq 6$  mL) e relativa ( $\geq 33\%$ )

- Interazione tra tempo di inizio della terapia di abbassamento della pressione e crescita relativa dell'ematoma:  **$p=0,007^{**}$**
- Effetto significativo solo quando il punteggio ICH era 0 ( $p=0,007$ )
- **Treatmento precoce** associato a una **minore probabilità di crescita dell'ematoma** (fino a un limite di 2,5 ore)
- **Il trattamento precoce è più efficace nell'ICH acuta più lieve**

\*Inclusi 12 pazienti con emorragia sub-aracnoidea; <sup>†</sup>punteggio della scala Rankin modificata a 90 giorni; <sup>‡</sup>Questa analisi di sottogruppo non faceva parte di un piano statistico gerarchico, pertanto non è possibile trarre inferenze causali su queste associazioni; <sup>\*\*</sup>Interazione per la crescita assoluta dell'ematoma,  $p=0,77$ . CI, intervallo di confidenza; COR, rapporto di probabilità comune; ICH, emorragia intracranica; PA, pressione sanguigna; PROBE, endpoint prospettico, randomizzato, in aperto, in cieco; SBP, pressione sanguigna sistolica.

1. Li G, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1862-72; 2. Wang X, et al. Presentato alla Conferenza europea sull'organizzazione dell'ictus; 15-17 maggio 2024; Basilea, Svizzera. Astr. 519.

# Ultime prove dell'utilità della chirurgia insieme alla gestione medica nell'ICH

## L'evacuazione dell'ematoma può portare a risultati funzionali migliori rispetto alla sola gestione medica nell'ICH<sup>1</sup>

- **ENRICH:** RCT multicentrico in 300 pazienti con ICH acuto
- Valutazione della rimozione chirurgica\* dell'ematoma entro 24 ore più gestione medica guidata (GDMM) (n=150) vs GDMM da sola (n=150)
- Endpoint primario: punteggio medio della scala Rankin modificata ponderata per l'utilità a 180 giorni
- Soglia prespecificata per la probabilità a posteriori di superiorità  $\geq 0,975$



## La craniectomia decompressiva potrebbe essere superiore alla sola gestione medica nell'ICH profondo grave<sup>2</sup>

- **SWITCH:** studio multicentrico, randomizzato, in aperto in 197 pazienti con ICH grave
- Valutato se la craniectomia decompressiva più il miglior trattamento medico (BMT) (n=96) migliora l'esito a 6 mesi vs al solo BMT (n=101)
- Endpoint primario: punteggio di 5-6 sulla scala Rankin modificata a 180 giorni



\*Chirurgia mini-invasiva.

aRR, rapporto di rischio aggiustato; BMT, miglior trattamento medico; CI, intervallo di confidenza; GDMM, guideline-directed medical management; hr, ora;

ICH, emorragia intracranica; mRS, scala Rankin modificata; RCT, studio randomizzato controllato.

1. Pradilla G, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1277-89; 2. Beck J, et al. *Lancet.* 2024;403:2395-404.

# La linea guida ESO-EANS sull'ICH sarà pubblicata nel 2024

Le linee guida mirano a includere le prove più recenti, tra cui:

Studio	Riferimento
<b>ANNEXA-I</b>	Connolly SJ, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390:1745–55.
<b>ENRICH</b>	Pradilla G, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390:1277–89.
<b>INTERACT-4</b>	Li G, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390:1862–72.
<b>RICH-2</b>	Zhao W, et al. <i>Eur Stroke J.</i> 2024;9(Suppl. 1):648–705. Abstr. 4001.
<b>STOP-MSU</b>	Yassi N, et al. <i>Lancet Neurol.</i> 2024;23:577–87.
<b>SWITCH</b>	Beck J, et al. <i>Lancet.</i> 2024;403:2395–404.

Le linee guida riguarderanno:

