

**Integrazione nella pratica clinica
delle ultime evidenze sugli agenti di
inversione per gli anticoagulanti orali
diretti per i pazienti che soffrono di
emorragia intracerebrale**

Esclusione di responsabilità

- *I prodotti o gli utilizzi non approvati di prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *Alla facoltà che presenta è stato consigliato da USF Health e touchIME di garantire che riveli qualsiasi riferimento fatto a un utilizzo non etichettato o non approvato*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health o touchIME di prodotti o utilizzi non approvati è fatta o è implicita dalla menzione di questi prodotti o utilizzi nelle attività USF Health o touchIME*
- *USF Health e touchIME non si assumono alcuna responsabilità per errori o omissioni*

L'impatto dell'ICH nei pazienti che ricevono i DOAC

Prof. Hanne Christensen

Professore di Neurologia,
Università di Copenaghen,
Danimarca

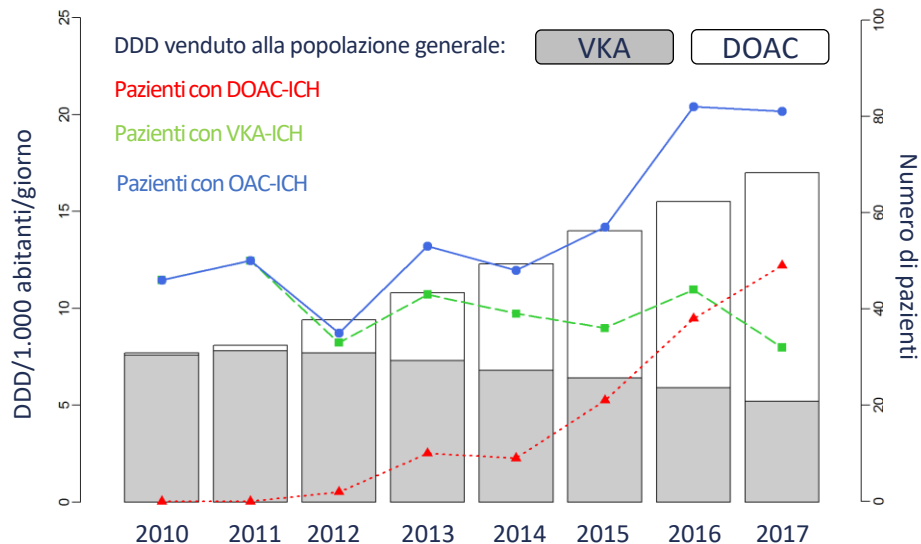


The background features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

**Qual è l'onere dell'ICH nei
pazienti che ricevono i DOAC?**

Rischio e impatto sui pazienti di DOAC-ICH

Associazione ICH con uso di farmaci anticoagulanti^{1*}



Tasso di mortalità a 30-90 giorni:²

40–65%

Autonomia funzionale a 6 mesi:³

~20%

L'aumento dell'utilizzo dei DOAC, un potenziale ampliamento delle indicazioni e l'invecchiamento della popolazione porteranno molto probabilmente a un ulteriore aumento dell'ICH correlato all'OAC nonostante la riduzione del rischio relativo di ICH con i DOAC⁴

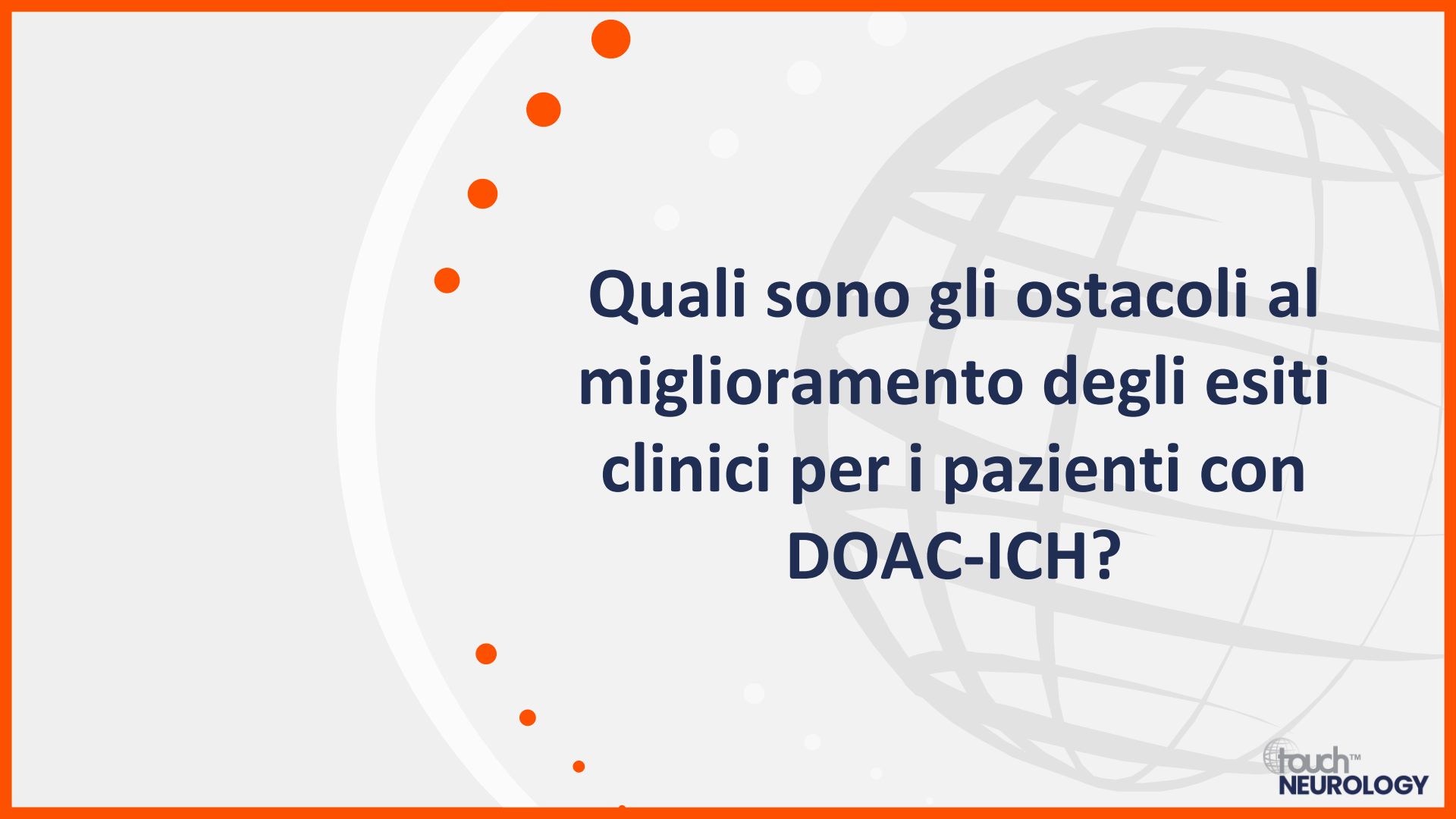
*Analisi di 451 pazienti dello studio ICH correlato all'anticoagulazione della Capital Region (COOL-ICH).

Figura riprodotta con permesso: Christensen H, *Eur Stroke J* (6/2) pp. 143–150. Copyright © 2021 Sage. DOI: 10.1177/23969873211008770.

DDD, dosi giornaliere definite; DOAC, OAC diretto; ICH, emorragia intracerebrale; OAC, anticoagulante orale; VKA, antagonista della vitamina K.

1. Grundtvig J, et al. *Eur Stroke J*. 2021;6:143–50; 2. Steiner T, et al. *Stroke*. 2017;48:1432–37; 3. Watson N, et al. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:859067;

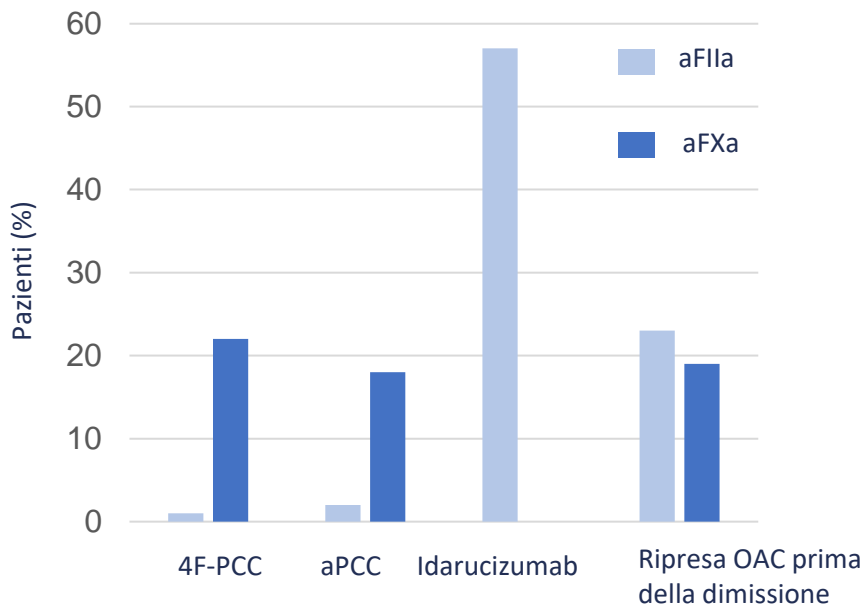
4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306.



**Quali sono gli ostacoli al
miglioramento degli esiti
clinici per i pazienti con
DOAC-ICH?**

Uso clinico di agenti di inversione OAC

Utilizzo di agenti di inversione nell'emorragia acuta correlata all'OAC¹



Differenza nell'uso dell'intervento farmacologico tra uomini e donne a seguito di ICH correlato a OAC (rapporto di probabilità aggiustato):²

0,52
(95% CI 0,32–0,84)

L'utilizzo di agenti di inversione OAC nella pratica clinica quotidiana è eterogeneo^{1,2}

4F-PCC, PCC a 4 fattori; aFIIa, anti-Fattore IIa; aFXa, anti-Fattore Xa; aPCC, PCC attivato; CI, intervallo di sicurezza; ICH, emorragia intracerebrale; OAC, anticoagulante orale; PCC, concentrato di complesso protrombinico.

1. Pollack CV Jr, et al. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1163–70; 2. Grundtvig J, et al. *Front Neurol.* 2022;13:832903.

**È possibile prevedere gli esiti
funzionali dei pazienti in
caso di DOAC-ICH?**

Migliorare la prognosi di DOAC-ICH



- L'inversione può ridurre l'espansione dell'ematoma, che può essere associata a un minor rischio di morte e probabilità di scarsi risultati neurologici¹



- I predittori della tomografia computerizzata senza contrasto dell'espansione dell'ematoma includono il segno di fusione, il segno del buco nero, il segno dell'isola, il segno del satellite e il segno del vortice²



- La riduzione della pressione arteriosa e un'adeguata assistenza nella stroke unit sono le migliori pratiche e possono ridurre la disabilità futura³

I dati sulla sicurezza e sugli esiti degli agenti di inversione dei DOAC nell'ICH sono limitati⁴

DOAC, anticoagulante orale diretto; ICH, emorragia intracerebrale.

1. Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532–43; 2. Li Z, et al. *Front Neurol*. 2020;11:702; 3. Paroutoglou K, Parry-Jones AR. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl. 2):s9–12;

4. Chaudhary R et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145.

Dati di efficacia e sicurezza associati agli agenti di inversione per il trattamento di DOAC-ICH

Prof. Thorsten Steiner

Professore di Neurologia e Terapia
Neurointensiva,
The Clinical Centre di Francoforte Höchst,
Germania



**In che modo sono state
utilizzate strategie di
concentrato del complesso
protrombinico per gestire
DOAC-ICH?**

Meccanismo d'azione del 4F-PCC

DOAC



II

VII

IX

X



Impoverimento dei fattori



4F-PCC



Somministrato per via endovenosa¹

II

VII

IX

X



Sostituzione dei fattori

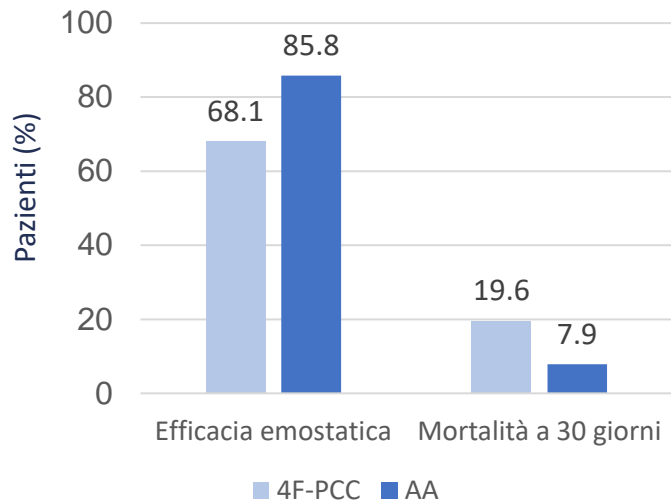
4F-PCC (usato off-label per gestire DOAC-ICH) sostituisce i fattori della coagulazione impoveriti²

4F-PCC, concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori; DOAC, anticoagulante orale diretto; ICH, emorragia intracranica.

1. FDA. Concentrato del complesso protrombinico PI. Disponibile su: www.fda.gov/media/85512/download (accesso 11 luglio 2023); 2. Whaley PM, et al. *J Pharm Pract.* 2022;8971900221148034.

Prova di sperimentazione di 4F-PCC

Confronto indiretto dell'efficacia emostatica e della sicurezza di 4F-PCC rispetto ad AA



- Studio retrospettivo
- ICH associato all'inibitore di FXa
- N=202 (4F-PCC: n=95; AA: n=107)

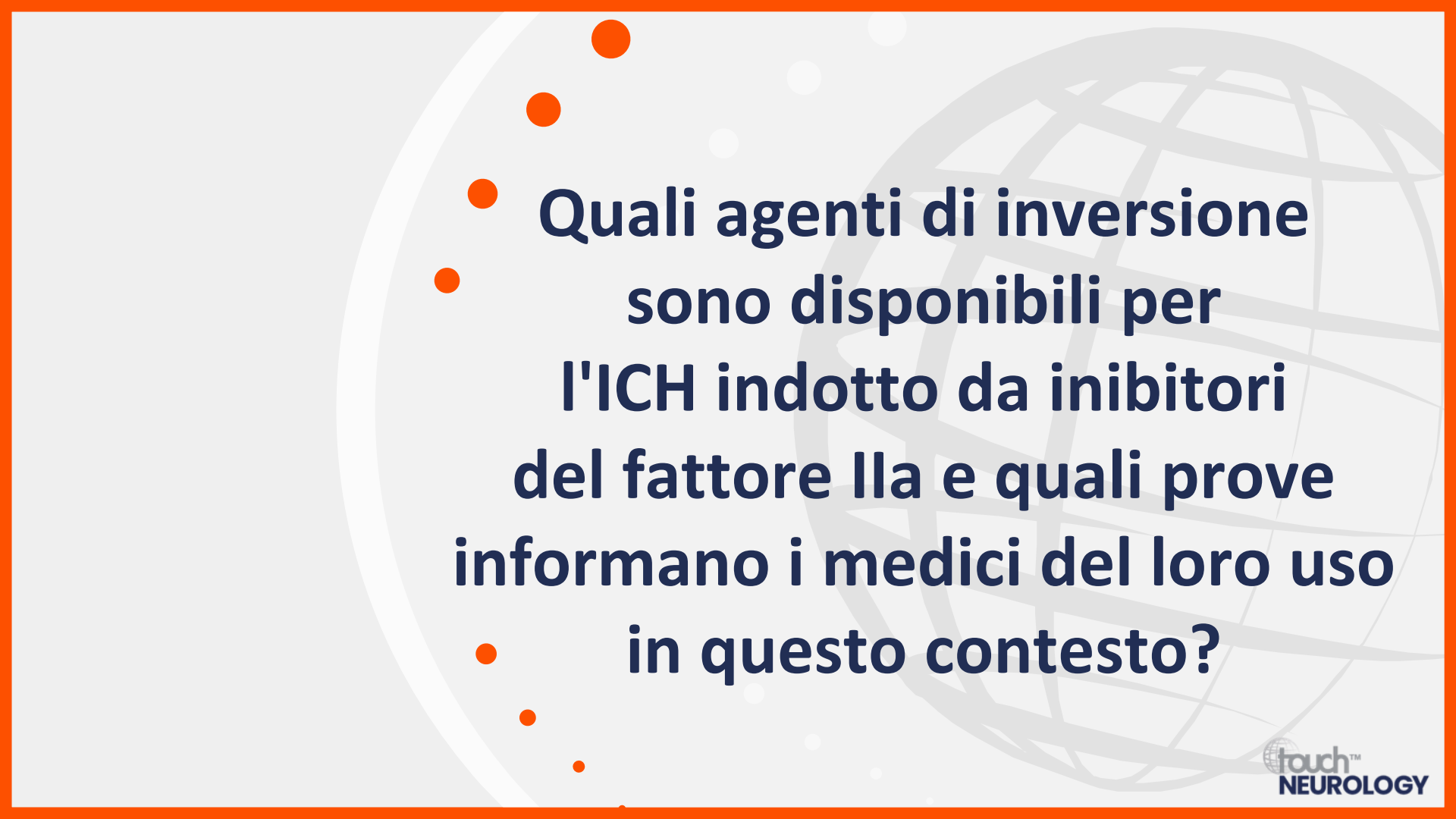
Efficacia emostatica.
(Rapporto di probabilità):

2,73

Mortalità a 30 giorni.
(Rapporto di probabilità):

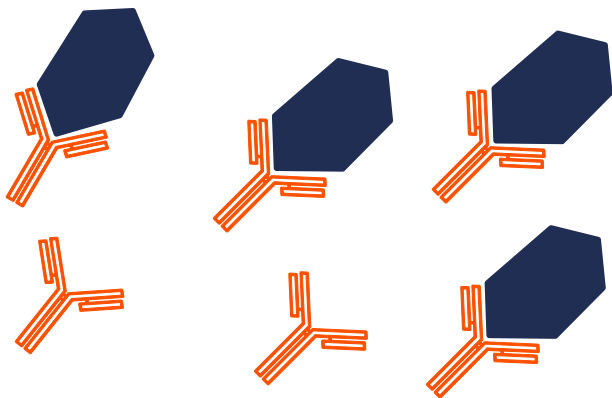
0,36

4F-PCC è associato a un tasso inferiore di efficacia emostatica e a un tasso più elevato di mortalità a 30 giorni rispetto all'AA nei pazienti con ICH associato a inibitori di FXa

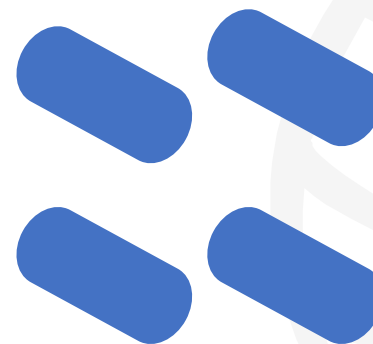


**Quali agenti di inversione
sono disponibili per
l'ICH indotto da inibitori
del fattore IIa e quali prove
informano i medici del loro uso
in questo contesto?**

Meccanismo d'azione di idarucizumab



Idarucizumab si lega a dabigatran

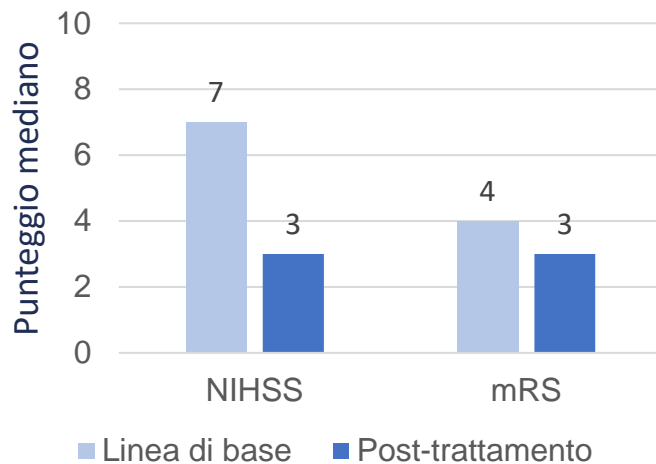


Formazione di fibrina

L'idarucizumab si lega con dabigatran con elevata affinità e specificità per invertire gli effetti anticoagulanti

Prova di sperimentazione di idarucizumab in ICH

Valutare la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza di idarucizumab



- Studio retrospettivo
- ICH
- n=27

L'idarucizumab è associato a risultati migliori e riduzione del rischio di crescita dell'ematoma e mortalità nei pazienti con ICH

- **In che modo i medici dovrebbero invertire l'ICH nei pazienti che avevano ricevuto un inibitore del fattore Xa?**

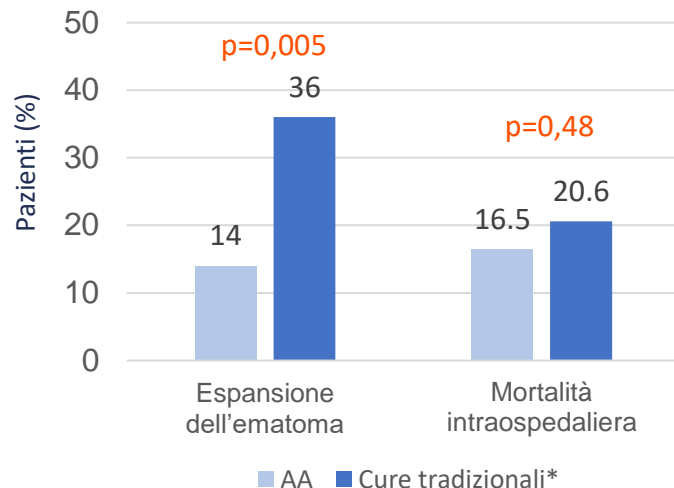
Meccanismo d'azione di andexanet alfa



L'andexanet alfa viene somministrato per via endovenosa e si lega specificamente agli inibitori di FXa per invertire gli effetti anticoagulanti

Prova di sperimentazione di andexanet alfa

Efficacia e sicurezza dell'AA rispetto alle cure abituali*



- Studio comparativo indiretto dello studio di coorte RETRACE-II rispetto all'analisi post-hoc dello studio clinico ANNEXA-4
- ICH correlato all'inibitore di FXa
- N=182 (AA: n=85; usual care: n=97)

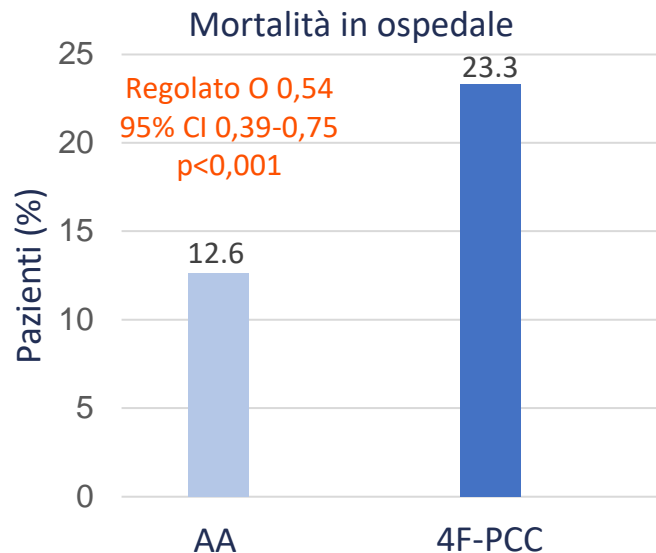
L'AA era associato a un tasso inferiore sia di espansione dell'ematoma che di mortalità in ospedale rispetto alle cure abituali. Tuttavia, il miglioramento degli esiti clinici non è stato significativo

*L'assistenza ordinaria comprendeva il trattamento a discrezione del medico e il trattamento emostatico basato sulle linee guida internazionali disponibili durante il periodo dello studio RETRACE-II (2011–2015).

AA, andexanet alfa; FXa, Fattore Xa; ICH, emorragia intracerebrale.

Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532–43.

Dati del mondo reale che esplorano l'uso di andexanet alfa

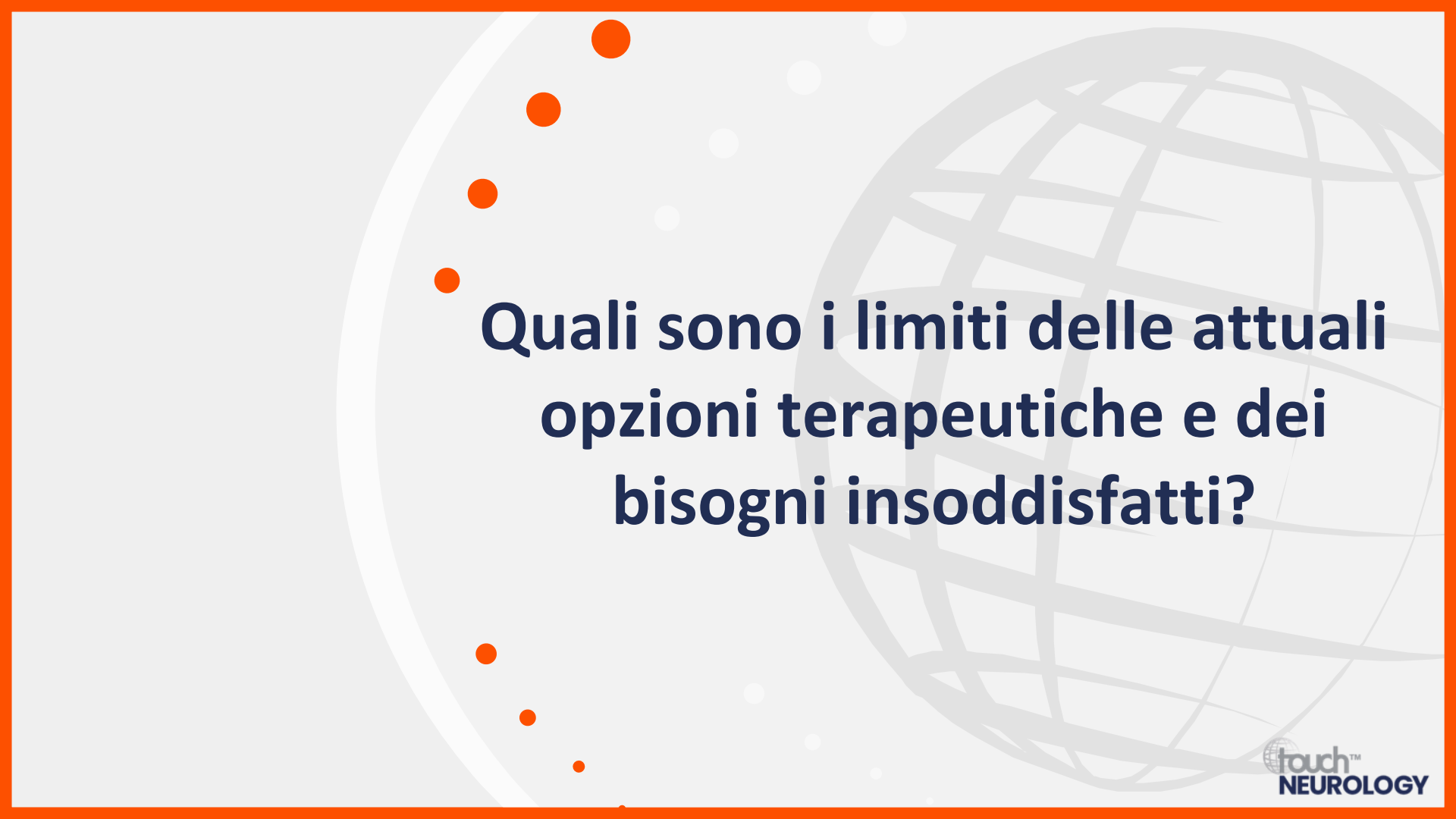


- Confronto della mortalità intraospedaliera nei pazienti trattati con andexanet alfa rispetto a 4F-PCC
- ICH correlato all'inibitore di FXa
- AA (n=666); 4F-PCC (n=662)

AA è stato associato a una probabilità inferiore del 50% di mortalità intraospedaliera rispetto a 4F-PCC nei pazienti con sanguinamenti maggiori associati a rivaroxaban o apixaban

4F-PCC, concentrato del complesso protrombinico a quattro fattori; AA, andexanet alfa; CI, intervallo di sicurezza; FXa, Fattore Xa; ICH, emorragia intracerebrale; O, rapporto di probabilità.

Dobesh PP et al. Presentato al: ISTH 2023 Congress, Montreal, Canada. 24–28 giugno 2023. Estratto DI 31.2.



**Quali sono i limiti delle attuali
opzioni terapeutiche e dei
bisogni insoddisfatti?**

Migliorare i risultati del trattamento dei pazienti che ricevono agenti di inversione per DOAC-ICH



- L'individualizzazione della strategia di inversione per DOAC-ICH dovrebbe considerare la gravità dell'ICH e la finestra temporale per l'inversione



- Sono necessari più dati da studi clinici randomizzati per aiutare a determinare strategie di inversione ottimali

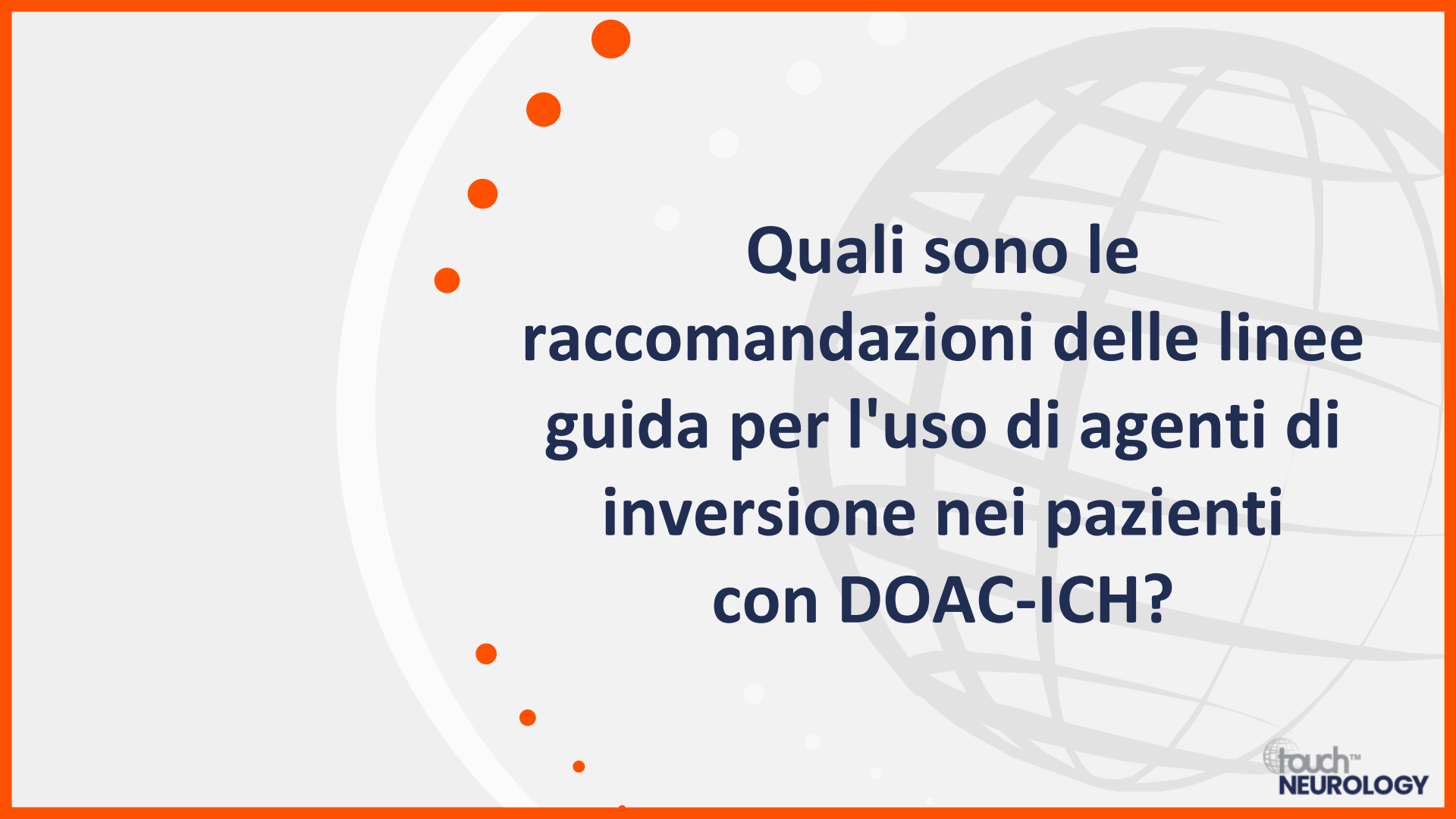
È difficile determinare il rischio di espansione dell'ematoma a causa di informazioni insufficienti provenienti da studi che coinvolgono una coorte eterogenea di pazienti con DOAC-ICH

Ottimizzazione della stabilizzazione emostatica e dei conseguenti esiti sanitari

Dott. Truman Milling

Professore Associato,
Dell Medical School,
Università del Texas ad Austin,
TX, USA



The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire slide is framed by a thick orange border.

**Quali sono le
raccomandazioni delle linee
guida per l'uso di agenti di
inversione nei pazienti
con DOAC-ICH?**

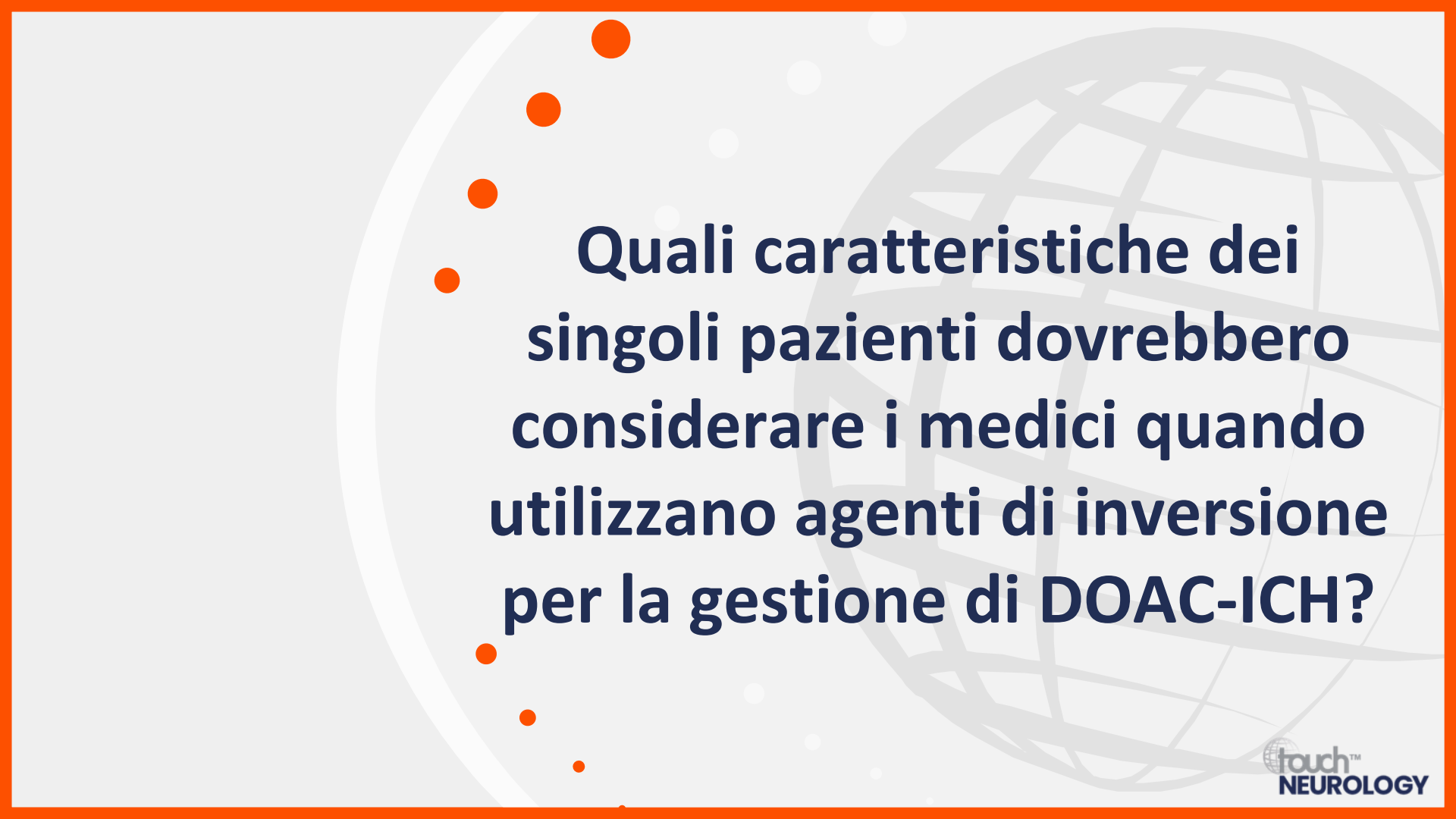
Attuali linee guida sugli agenti di inversione DOAC-ICH

	ESO 2019 ¹	ACC 2020 ²	AHA/ASA 2022 ³
AA	<ul style="list-style-type: none">• Rivaroxaban e apixaban rispetto a nessun trattamento (raccomandazione debole)	<ul style="list-style-type: none">• Rivaroxaban e apixaban in caso di sanguinamento in sede critica	<ul style="list-style-type: none">• Inibitori FXa
Idarucizumab	<ul style="list-style-type: none">• Dabigatran	<ul style="list-style-type: none">• Dabigatran in caso di pericolo di vita/emorragia incontrollata	<ul style="list-style-type: none">• Inibitori diretti della trombina
PCC	<ul style="list-style-type: none">• Edoxaban• Rivaroxaban e apixaban se AA non disponibile	<ul style="list-style-type: none">• Può essere utilizzato se non sono disponibili inibitori specifici*	<ul style="list-style-type: none">• Può essere utilizzato se non sono disponibili inibitori specifici*

*Inibitori specifici includono idarucizumab e andexanet alfa.

AA, andexanet alfa; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ASA, American Stroke Association; DOAC, anticoagulante orale diretto; ESO, European Stroke Organisation; FXa, Fattore Xa; ICH, emorragia intracerebrale; PCC, concentrato del complesso protrombinico.

1. Christensen H, et al. *Eur Stroke J.* 2019;4:294–306; 2. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:594–622; 3. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361.

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

Quali caratteristiche dei singoli pazienti dovrebbero considerare i medici quando utilizzano agenti di inversione per la gestione di DOAC-ICH?

Considerazioni chiave per l'individualizzazione dell'assistenza



Gravità di ICH



Necessità immediata di decompressione chirurgica



Clearance della creatinina



Rischio previsto di espansione dell'ematoma




Tempo trascorso dall'ultima dose di DOAC



Disponibilità di specifici agenti di inversione DOAC presso la struttura di trattamento

La selezione pragmatica del paziente è necessaria per l'inversione del DOAC in seguito a ICH e deve essere eseguita in un intervallo di tempo basato sulla presentazione clinica e sul tasso di deterioramento



**Come dovrebbe essere
definita e misurata in clinica
l'efficacia emostatica degli
agenti di inversione?**

Criteri di efficacia emostatica

ISTH SSC subcommittee on Control of Anticoagulation 2021

12 ore



Ematoma stabile o
aumentato <35%

24 ore



Nessun deterioramento di
GOS-E o di qualsiasi sistema
di punteggio convalidato

48 ore



Non c'è bisogno di ulteriori
trattamenti con agenti
emostatici*

48 ore



Non sono necessari
(re)interventi non
programmati per la gestione
dell'emorragia



Nessun intervento
invasivo/eseguito senza
superare la perdita di
sangue prevista



Nessun
deterioramento/disfunzione
neurologica alla dimissione

*Include anche i fattori della coagulazione o la trasfusione di emoderivati.

GOS-E, scala estesa dei risultati di Glasgow; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; SSC, Scientific and Standardization Committee.

Khorsand N, et al. *J Thromb Haemost.* 2021;19:1112-5.



**Quando deve essere ripreso
il trattamento con i DOAC
dopo l'ICH?**

Ripresa dei DOAC dopo l'ICH



Nei pazienti con ICH spontaneo e condizioni che li espongono ad alto rischio di eventi tromboembolici, è **ragionevole riprendere precocemente la terapia anticoagulante per prevenire complicanze** tromboemboliche



Nei pazienti con FA non valvolare e ICH spontaneo, la ripresa della terapia anticoagulante per **prevenire eventi tromboembolici** e **ridurre la mortalità per tutte le cause** può essere presa in considerazione **in base alla ponderazione del beneficio e del rischio**



Nei pazienti con FA e ICH spontaneo in cui si decide di riprendere l'anticoagulazione, **l'inizio dell'anticoagulazione \approx 7–8 settimane dopo l'ICH** può essere preso in considerazione **dopo aver valutato le caratteristiche specifiche del paziente per ottimizzare l'equilibrio tra rischi e benefici**