

ICTUS EMORRAGICO

Dr. Beniamino Susi

**VICE-PRESIDENTE SIMEU
DIRETTORE DEA ED UOC PRONTO SOCCORSO-OB
ASL RM 4**



XIII congresso nazionale

simeu

GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024

Stravaso acuto di sangue nel parenchima cerebrale da vaso cerebrale rotto

LLGG 2022 AHA/ASA

Irruzione di sangue nel parenchima cerebrale

Houchart EMC Neu, vol 17, n 4, nov 2017



20% degli stroke (**10-15 %** *Tsao Circulation 2022*)

Mortalità maggiore rispetto a quello ischemico (1 mese circa 40%)

3 MILIONI/anno nel mondo *GBD 2019 stroke collaborators*

In USA 80000/anno *Sheth NEJM 2022;387:1589-96*

Più alta **disabilità** residua: invalidità a 90 gg del **60%**

Thrift Int J Stroke 2017;12: 13-32

Patologia **tempo dipendente** (Time is Brain)

Patologia **evolutiva** (40% aumento emorragia del 33% nelle prime 20 ore)

Emorragie cerebrali non traumatiche

A. Hochart, C. Cordonnier

Su scala mondiale: **24.6** per **100 mila abitanti/anno**







Ampia variabilità geopolitica e socioeconomica: **24.2** popolazione **occidentale**, **51.8** popolazione **asiatica**

USA: incidenza fra **afro-americani** ed **ispanici** **1.6** volte **maggiore** vs bianchi

Incidenza varia con età: da **0.10** sotto **45 aa**, a **9.6** oltre **85 aa**

Riduzione del **42%** degli ictus ischemici negli ultimi 40aa, **stabile** la quota di **ICH**

Sex Differences in the Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage Over 10 Years in a Population-Based Stroke Registry

Matteo Foschi , MD; Lucio D'Anna , MD, PhD; Claudia Gabriele, MD; Francesco Conversi, MD; Francesca Gabriele , MD; Federica De Santis, MD; Bernardino Orlandi, MD; Federico De Santis , MD; Raffaele Ornello , MD, PhD; Simona Sacco , MD

Incidenza: 20.2 per 100.000 nelle donne, 30.2 per 100.000 negli uomini

Non ci sono significativi cambiamenti dell'incidenza negli ultimi 10 anni







Incidenza aumentata con età avanzata: donne 75-84 aa uomini > 85 aa

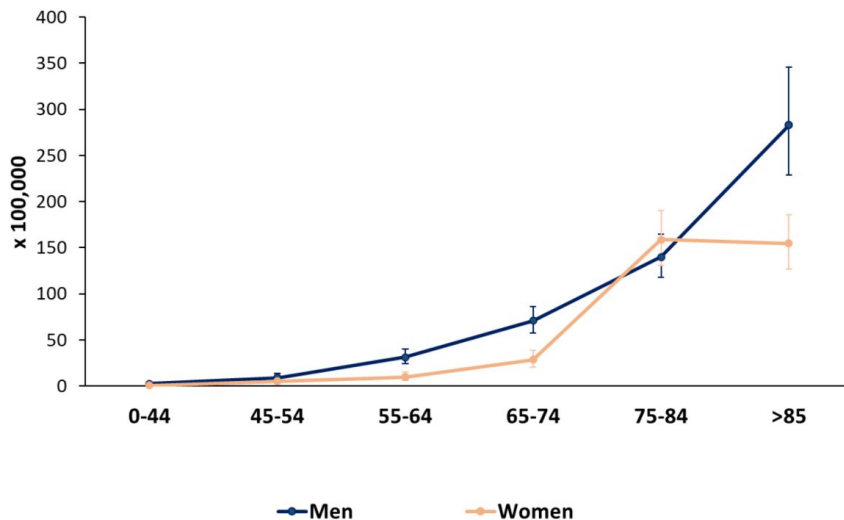
Incidenza maggiore negli uomini, esordio più precoce nelle donne

ORIGINAL RESEARCH

J Am Heart Assoc. 2024

Sex Differences in the Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage Over 10 Years in a Population-Based Stroke Registry

Matteo Foschi , MD; Lucio D'Anna , MD, PhD; Claudia Gabriele, MD; Francesco Conversi, MD; Francesca Gabriele , MD; Federica De Santis, MD; Berardino Orlandi, MD; Federico De Santis , MD; Raffaele Ornello , MD, PhD; Simona Sacco , MD



Iperensione: ipertesi hanno **4 volte rischio maggiore**

O'Donnell INTERSTROKE Lancet 2010;376,12-23

Alcool: aumento rischio e mortalità

Ariesen Stroke 2003;34:2060-65

Dislipidemia: dati contrastanti

Zodpey Public Health 2000;114:177-82

Thrift Hypertension 1998;31:1223-9

Tabagismo, diabete, obesità, dieta: ruolo più sfumato

Ariesen Stroke 2003;34:2060-65

Microbleeds: **52% dopo 1 episodio di ICH, **83 %** dopo recidive**

Cordonnier Brain 2007;130:1988-2003

Terapia anticoagulante

1/3 casi deficit neurologico massimale all'esordio: improvviso e non istantaneo

2/3 casi evolutivo in circa 30'

Fluttuazioni con ripristino transitorio completo (evento eccezionale)

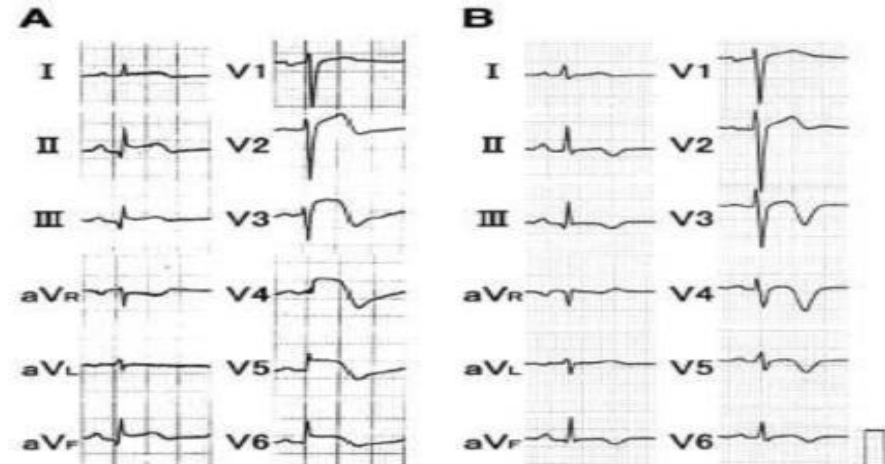
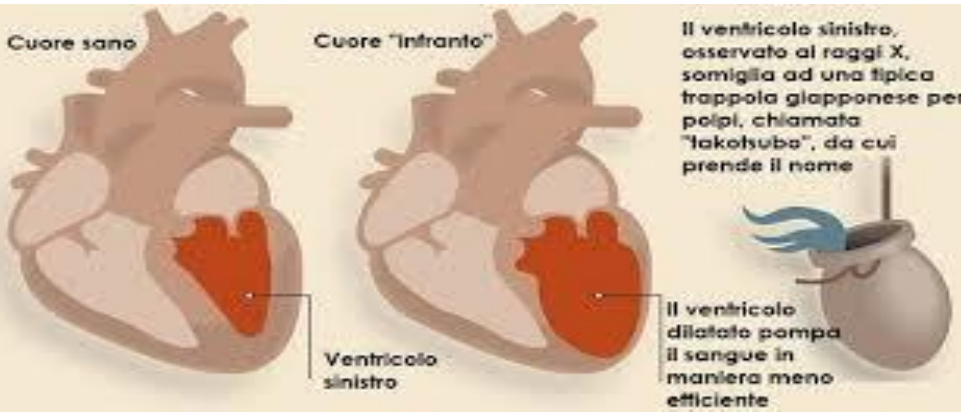
Brott STROKE 1997;28:1-5

Sintomi focali (sede) e generici da ipertensione (cefalea, vomito, nausea, disturbi vigilanza)

Crisi convulsive : dal **2.7** al **17%** (valutazione clinica e non con EEG), precoci per interessamento corteccia

Sofferenza miocardica riscontrabile a ECG: aumento improvviso **attività simpatica** e **catecolamine** (cardiopatía da stress tipo Tako-Tsubo)

De Herdt Neurology 2011;77:1794-00



Età: giovani (**MAV**), anziani (**malattia piccoli vasi, angiopatia amiloide**)

Terapia: **anticoagulante/antiaggregante**

Gravidanza-post partum: **eclampsia, s.vasocostrizione reversibile, TVC**

Cefalea inusuale in contesto protrombotico: **TVC**

Abuso di sostanze: **s.vasocostrizione reversibile**

Familiarità: **cavernomatosi o angiopatia amiloide**

Precedente personale ICH (lesione strutturale locale): **MAV, neoplasia**

Precedente deficit neurologico di altro territorio: **angiopatia amiloide**

Precedenti crisi convulsive: **MAV, cavernoma**

Neoplasia anamnestica

Emofilia

Valvulopatia con febbre



Anamnesi patologica e farmacologica puntuali

Approfondito ed accurato esame obiettivo





NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)

Item	Title	Responses and Scores	Item	Title	Responses and Scores
1a.	Level of consciousness	0—alert 1—drowsy 2—obtunded 3—coma/unresponsive	6.	Motor function (leg) a. Left b. Right	0—no drift 1—drift before 5 seconds 2—falls before 5 seconds 3—no effort against gravity 4—no movement
1b.	Orientation questions (2)	0—answers both correctly 1—answers one correctly 2—answers neither correctly	7.	Limb ataxia	0—no ataxia 1—ataxia in 1 limb 2—ataxia in 2 limbs
1c.	Response to commands (2)	0—performs both tasks correctly 1—performs one task correctly 2—performs neither	8.	Sensory	0—no sensory loss 1—mild sensory loss 2—severe sensory loss
2.	Gaze	0—normal horizontal movements 1—partial gaze palsy 2—complete gaze palsy	9.	Language	0—normal 1—mild aphasia 2—severe aphasia 3—mute or global aphasia
3.	Visual fields	0—no visual field defect 1—partial hemianopia 2—complete hemianopia 3—bilateral hemianopia	10.	Articulation	0—normal 1—mild dysarthria 2—severe dysarthria
4.	Facial movement	0—normal 1—minor facial weakness 2—partial facial weakness 3—complete unilateral palsy	11.	Extinction or inattention	0—absent 1—mild loss (1 sensory modality lost) 2—severe loss (2 modalities lost)
5.	Motor function (arm) a. Left b. Right	0—no drift 1—drift before 10 seconds 2—falls before 10 seconds 3—no effort against gravity 4—no movement			

Scoring range is 0-42 points.
The higher the number, the greater the severity.

Score	Stroke Severity
0	No stroke symptoms
1-4	Minor stroke
5-15	Moderate stroke
16-20	Moderate to severe stroke
21-42	Severe stroke

Glasgow Coma Scale

EYE OPENING		VERBAL RESPONSE		MOTOR RESPONSE	
					
Spontaneous	> 4	Orientated	> 5	Obey commands	> 6
To sound	> 3	Confused	> 4	Localising	> 5
To pressure	> 2	Words	> 3	Normal flexion	> 4
None	> 1	Sounds	> 2	Abnormal flexion	> 3
		None	> 1	Extension	> 2
				None	> 1

GLASGOW COMA SCALE SCORE

Mild
13-15

Moderate
9-12

Severe
3-8

MEDIC  TESTS #1 EMT & PARAMEDIC EXAM PREP



Profilo ematochimico di base: emocromo, coagulazione, funz renale ed epatica, elettroliti (emoculture e tossicologico)

ECG

EGA: scambi respiratori, basi eccesso, lattati



TC

La TC è l'esame che viene eseguito in prima istanza e mostra una **raccolta** ematica che risulta **iperdensa**, spesso con **edema perilesionale** che appare **ipodenso**

Un certo numero di **caratteristiche** TC possono predire la **probabilità di espansione** dell'emorragia e sono quindi utili nel processo decisionale e nella prognosi

CRITERI TC

Dimensione ed **evoluzione** nel tempo

Irregolarità **forma** ematoma

Densità (zone ipo e iso dense: sanguinamento attivo)

Estensione intraventricolare

Stravasato MdC (sanguinamento attivo)

ANGIO-TC

Sotto 70 aa con emorragia lobare

Sotto 45 aa con emorragia fossa cerebrale posteriore

Fra 45 e 70 aa senza storia ipertensione

Greenberg SM LLGG AHA/ASS Stroke 2022;53(7):282-361

RISONANZA MAGNETICA

La RM viene generalmente richiesta quando si **ricerca un'anomalia** sottostante, in particolare quando si sospetta una **neoplasia**

La RM nell'emorragia può creare difficoltà poiché **l'aspetto del sangue cambia** a seconda della **sequenza** e del **tempo** trascorso dall'emorragia, nonché delle **dimensioni** e della **posizione** dell'emorragia.

ANGIOGRAFIA

Viene solitamente eseguita quando si **sospetta un'anomalia vascolare** e l'angiogramma TC/RM è normale (e l'indice di sospetto è elevato) o equivoco, o nei casi in cui è necessaria un'ulteriore delineazione o trattamento di un'anomalia identificata.

LOBARI: in qualsiasi lobo cerebrale sia in sede corticale che sottocorticale, ad esclusione di quelle emisferiche profonde e del tentorio

NON LOBARI : cioè emisferiche profonde e del tentorio

EMISFERICHE PROFONDE : talamiche, dei gangli basali, della capsula interna

TRONCO ENCEFALICO : midollo allungato, ponte, mesencefalo

CERVELLETTO

Sopratentoriale

- ✓ **Profonda** (dei nuclei della base) anche detta **SEDE TIPICA**
- ✓ **Superficiale** (lobare o sottocorticale) anche detta **SEDE ATIPICA**

Sottotentoriale

- ✓ **Cerebellare**
- ✓ **Pontina**

Intraventricolare

- ✓ **Pura**
- ✓ **Estensione** di un'emorragia intracerebrale

CAUSE PIU' FREQUENTI

Malattie piccoli vasi: vasculopatie arterie perforanti(sedi profonde); angiopatia amiloide(sede lobare)

Malattie grossi vasi: infarto cerebrale a trasformazione emorragica, s.vasocostrizione cerebrale reversibile, malattia di **Moya-Moya**

Malformazioni vascolari: MAV, aneurisma intracranico, carvernomi, fistola av durale

Malattie venose: TVC

Malattie emostasi: patologia ematologica, iatrogena

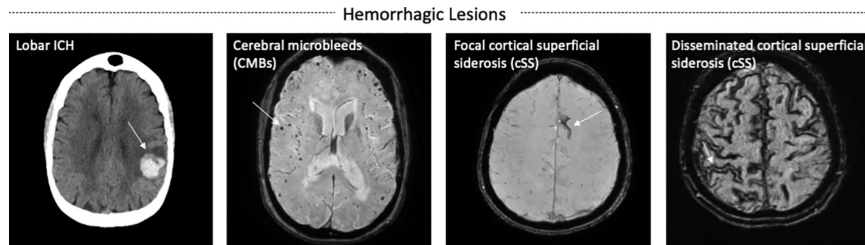
Altre patologie: neoplasie, endocardite infettiva, abuso sostanze, encefalopatia ipertensiva

ANGIOPATIA AMILOIDE

Microangiopatia da progressivo deposito del peptide amiloide A e Beta su pareti di arterie cerebrali di piccolo e medio calibro, arteriole e capillari diretti a corteccia e meningi.

Il deposito provoca **distruzione strato muscolare e disorganizzazione architettónica con ispessimento e degenerazione ialina parietale** che provoca fragilità vascolare con formazione microaneurismi e necrosi fibrinoide

ICH dovute ad angiopatia amiloide 2.25-26.1% *Knudsen Neurology 2001;56:537-9*



Int J Stroke. 2021 Jun;16(4):356-369

Exitus : 59% a 1 anno

Flaherty Neurology 2006;66:1182-6

Fattori predittivi esito infausto: volume iniziale, espansione prime ore, età elevata, GCS al ricovero, sede sanguinamento, coinvolgimento ventricolare, ipertensione, iperglicemia al ricovero

ICH Score per predire mortalità a 30 gg e disabilità a 1 anno

Hemphill STROKE 2001;32:891-7

Recenti metanalisi hanno validato la validità dello score ICH per la previsione precoce di mortalità e disabilità

Gregorio T.

Critical Care Med 2019;47:857-864

Punteggio *intracerebral hemorrhage* (ICH) [68]. Il volume dell'emorragia intracerebrale (EIC) è calcolato con il metodo ABC/2.

Criteria	Punti
<i>Punteggio di Glasgow al momento del ricovero</i>	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
<i>Volume dell'emorragia</i>	
≥ 30 ml	1
< 30 ml	0
<i>Emorragia intraventricolare</i>	
Sì	1
No	0
<i>Origine infratentoriale dell'EIC</i>	
Sì	1
No	0
<i>Età</i>	
≥ 80 anni	1
< 80 anni	0

CRITERI PROGNOSTICI

EIC profonda



- ✓ Volume > 60cc mortalità 93%
- ✓ Volume > 30 cc mortalità 64%
- ✓ Volume < 30 cc mortalità 23%

EIC lobare



- ✓ Volume > 60 cc mortalità 71%
- ✓ Volume > 30 cc mortalità 60%
- ✓ Volume < 30 cc mortalità 7%

EIC cerebellare



- ✓ Volume > 30 cc mortalità 75%
- ✓ Volume < 30 cc mortalità 57%



TRATTAMENTO IN ACUTO



XIII congresso nazionale

simeu

GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024

CRITICITA' CONCETTUALE D'APPROCCIO



Terapia rianimatoria

Terapia chirurgica

Gestione edema periematoma/gestione PIC

Pacchetto (Bundle of care)



INDICAZIONI AL TRATTAMENTO NCH

GCS: **5-12**

Emorragia: **>30 ml**

Entro **7-24 h** dall'esordio dei sintomi

Pur non essendoci studi randomizzati sull'argomento è **raccomandata** l'evacuazione chirurgica in caso di emorragie **cerebellari** con **compressione del tronco** encefalico e/o **idrocefalo**

AHA-ASA Guidelines 2022

STUDIO STICH

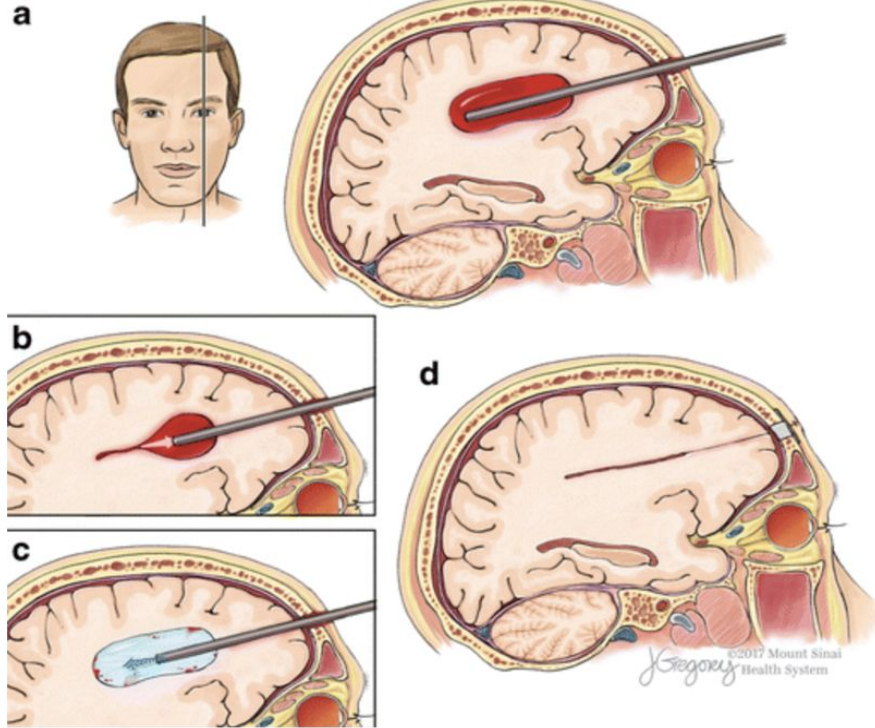
Ha confrontato la **craniotomia precoce** e **l'evacuazione dell'ematoma** con la terapia conservativa nell'ICH sopratentoriale; **nessun beneficio** in termini di mortalità e qualità della vita

Lo studio **STICH II** ha studiato la **chirurgia precoce** nelle emorragie lobari senza emovernicolo: anche in questo caso **non sono stati riscontrati benefici** significativi

Mendelow et al. Lancet 2005;365:387–397

Mendelow et al. Lancet 2013;382:397–408

CHIRURGIA MININVASIVA (MIS)





GESTIONE DELL'EDEMA E DELL'IPERTENSIONE ENDOCRANICA



XIII congresso nazionale

simeu

GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024

VALORI DELLA PRESSIONE INTRACRANICA



L'ipertensione endocranica compromette la perfusione cerebrale, quindi di norma oltre alla PIC viene monitorizzata anche la pressione di perfusione cerebrale (PPC)

La pressione di perfusione (PCC) è la differenza tra PAM (pressione arteriosa media) e PIC (CPP= PAM-PIC)

Una PPC fisiologica ha un valore superiore a 60mmHg.

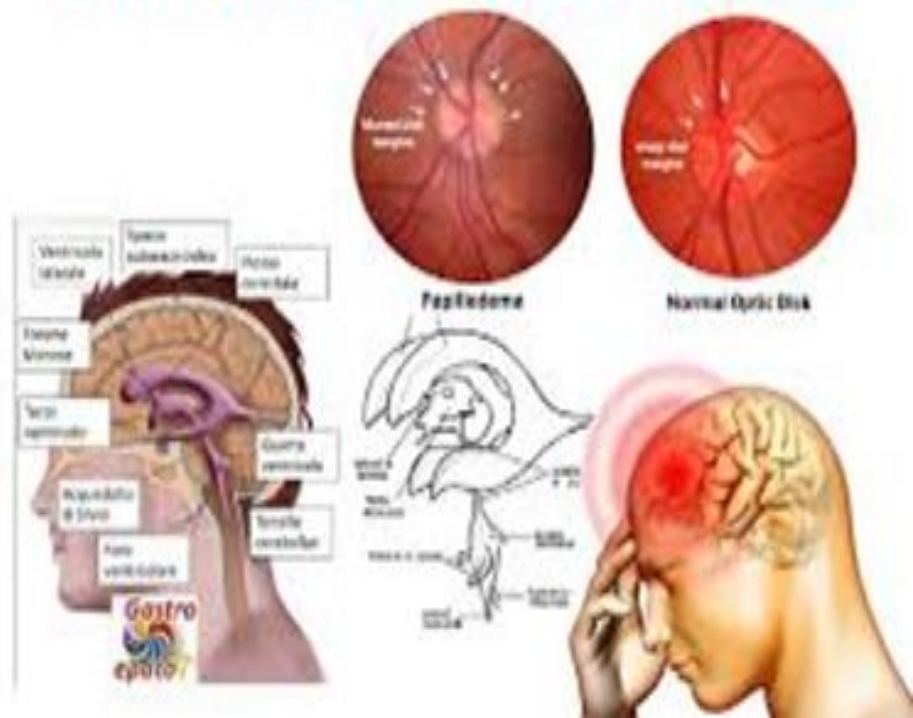
Un aumento di PIC tale da compromettere la perfusione cerebrale può portare ad un danno cerebrale

Cerebral edema in intracerebral hemorrhage: pathogenesis, natural history, and potential treatments from translation to clinical trials

Kailash Krishnan^{1,2*}, Paula Bermell Campos¹, Thanh N. Nguyen³, Chia Wei Tan¹, Siang Liang Chan¹, Jason P. Appleton^{4,5}, ZheKang Law⁶, Milo Hollingworth⁷, Matthew A. Kirkman⁷, Timothy J. England^{2,8}, Christine Roffe⁹, Mary Joan Macleod¹⁰, Jesse Dawson¹¹, Ulvi Bayraktutan², David J. Werring^{12,13}, Nikola Sprigg^{1,2} and Philip M. Bath^{1,2}

¹Stroke, Department of Acute Medicine, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, United Kingdom, ²Stroke, Academic Unit of Mental Health and Neuroscience, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom, ³Department of Neurology, Boston Medical Centre, Boston University Chobanian and Avedisian School of Medicine, Boston, MA, United States, ⁴Department of Stroke, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom, ⁵College of Dental and Medical Sciences, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham,

IPERTENSIONE ENDOCRANICA



FISIOPATOLOGIA DELL'EDEMA CEREBRALE

Fase iperacuta

Entro le prima ore dall'ictus

Due meccanismi principali



Meccanismo vasogenico

Meccanismo citotossico

Fase intermedia

24-48 h successive, raggiungendo il picco massimo

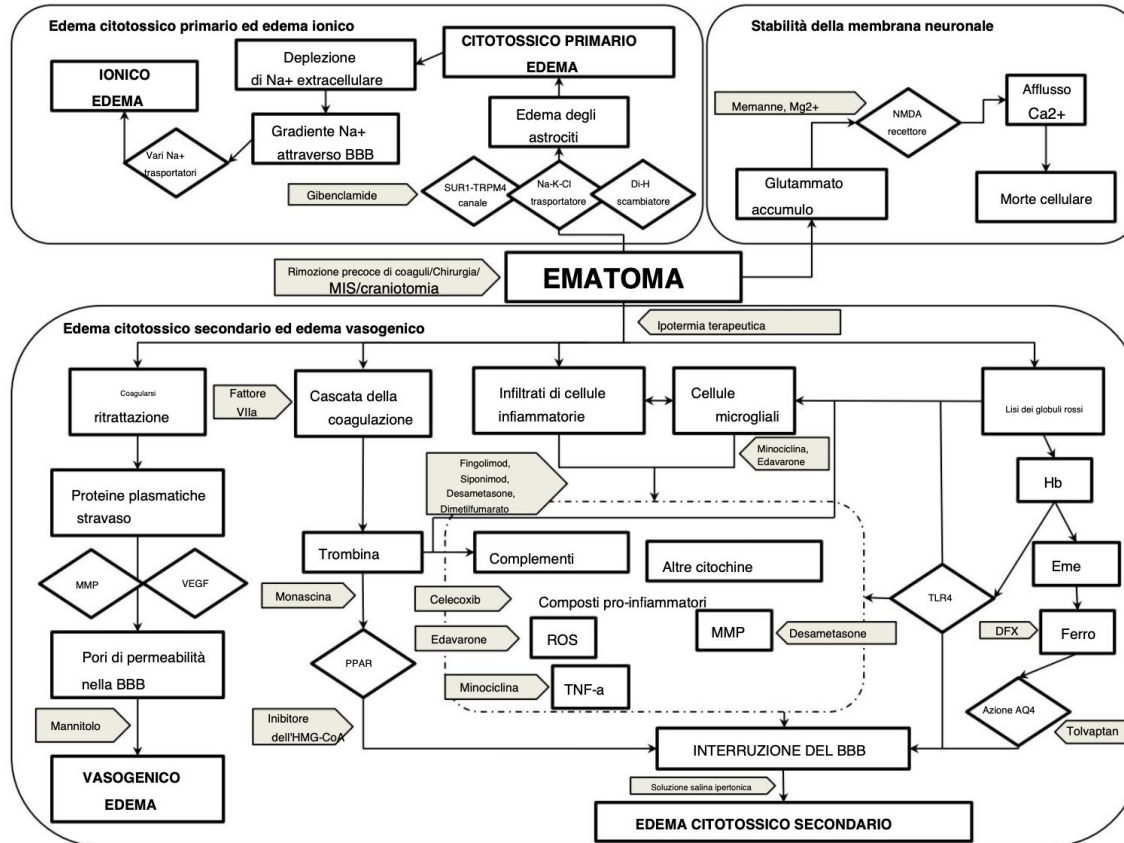
Rispetto alla **ICH profonda**, in quella **lobare** l'edema **aumenta più rapidamente** e raggiunge un **volume maggiore**

Questo è dovuto alla **minor** presenza di **sostanza bianca** che funge da **resistenza** all'estensione dell'edema

FASE TARDIVA

Il ferro compare dopo **24h** dall'evento, raggiungendo il picco massimo a **7 gg**

Questo porta al rilascio di **radicali liberi** tossici, ha un'azione **proinfiammatoria**, **disfunzione** della **barriera ematoencefalica** ed azione **pro edemigena** per attivazione delle acquaporine



Cerebral edema in intracerebral hemorrhage: pathogenesis, natural history, and potential treatments from translation to clinical trials

Frontiers in Stroke

PUBLISHED 29 September 2023
DOI 10.3389/fstro.2023.1256664

RIASSUMENDO

Degradazione ematoma

Attivazione trombina

Infiammazione

Attivazione microgliale(citochine) e macrofagi



Danno barriera EE(con attivazione MMP), aumento flogosi, infiltrato leucocitario, squilibrio ionico, ingresso sostanze tossiche nell'encefalo,attivazione Complemento

POSOLOGIA

0,5-2 g di mannitolo/kg di peso corporeo in 30-60 minuti.

Attenzione a dosi multiple: grave ipernatremia ed elevata osmolarità, che provoca sindrome da demielizzazione osmotica

The Effect of Mannitol in the Early Stage of Supratentorial Hypertensive Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis

Nessuna raccomandazione per l'uso del mannitolo nelle fasi iniziali della ICH in assenza di segni clinici di ipertensione intracranica

TERAPIA STEROIDEA

Il **Desametasone** riduce edema ed infiammazione, riduce morte cellulare per apoptosi e inibisce l'espressione di MMP9

Non c'è un numero sufficiente di studi clinici

Metanalisi con 148 pazienti: non ha dimostrato **prove** su **beneficio** per trattamento **routine** nell'ICH

Quindi **non è raccomandato**

Winzer S. Cerebrovasc Dis 49,2020:495-502



BUNDLE OF CARE



XIII congresso nazionale

simeu

GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024



Gestione dell'ipertensione

Gestione della glicemia

Gestione della temperatura corporea

Gestione della terapia anticoagulante



The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial



Studio multicentrico condotto in 121 centri in Brasile, Perù, Cina, India, Messico, Nigeria, Cile, Pakistan, Sri Lanka e Viet Nam

Dal **27/05/2017** al **08/07/2021**

arruolati **7036**



3221 cure intensive

3815 cure standard

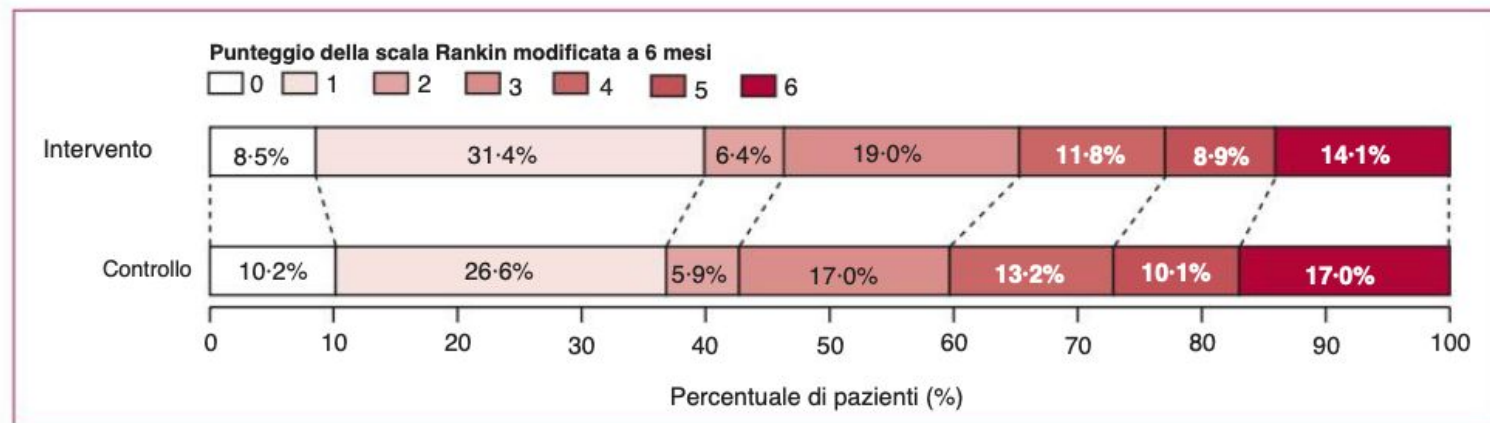


Figura 3: Risultato funzionale a 90 giorni nei gruppi di cura e di cura abituale, secondo i punteggi dell'mRS

Distribuzione grezza dei punteggi sulla mRS a 90 giorni. I punteggi sulla mRS vanno da 0 a 6, dove 0 indica assenza di sintomi, 1 indica sintomi senza disabilità clinicamente significativa, 2 indica disabilità lieve, 3 indica disabilità moderata, 4 indica disabilità moderatamente grave, 5 indica disabilità grave e 6 indica morte.

È stata riscontrata una differenza significativa tra il gruppo del pacchetto di assistenza e il gruppo dell'assistenza abituale nella distribuzione complessiva dei punteggi (odds ratio comune, che indica una probabilità inferiore di risultato peggiore della funzione globale sull'mRS, 0,86 [95% CI 0,76-0,97]; $p=0,015$). mRS=scala Rankin modificata.

The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial



Target PAS < 140 mmHg

Da raggiungere **entro le 6 ore** dall'evento

Da **mantenere** per i primi **7 gg**, evitando fluttuazioni significative

Farmaci: **urapidil, labetalolo, nitrati**

COR	LOE	Recommendation
2a	B-NR	1. In patients with spontaneous ICH requiring acute BP lowering, careful titration to ensure continuous smooth and sustained control of BP, avoiding peaks and large variability in SBP, can be beneficial for improving functional outcomes. ¹³⁸
2a	C-LD	2. In patients with spontaneous ICH in whom acute BP lowering is considered, initiating treatment within 2 hours of ICH onset and reaching target within 1 hour can be beneficial to reduce the risk of HE and improve functional outcome. ^{139,140}

CLASSE 2 A: nei pz con ICH spontanea che richiedono riduzione acuta dei valori pressori all'esordio, è necessaria **un'attenta titolazione** per garantire un controllo continuo e regolare dei valori pressori **evitando un'ampia variabilità** e soprattutto picchi, per migliorare gli outcomes funzionali

CLASSE 2 A: nei pz con ICH spontanea nei quali viene presa in considerazione la riduzione acuta dei valori pressori, **iniziare** il trattamento **entro 2 h** dall'esordio dei sintomi e raggiungere il **target** stabilito **entro 1 h** riduce il rischio di espansione dell'ematoma e migliora gli outcomes funzionali

The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial



Nei pz non diabetici target **6.1-7.8 mmol/L(100-140 mg/dl)**

Nei pz diabetici target **7.8-10.0 mmol/L(140-180 mg/dl)**

Da ottenere **entro le 6 ore** dall'evento

Da **mantenere** nei primi **7 gg**

The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial

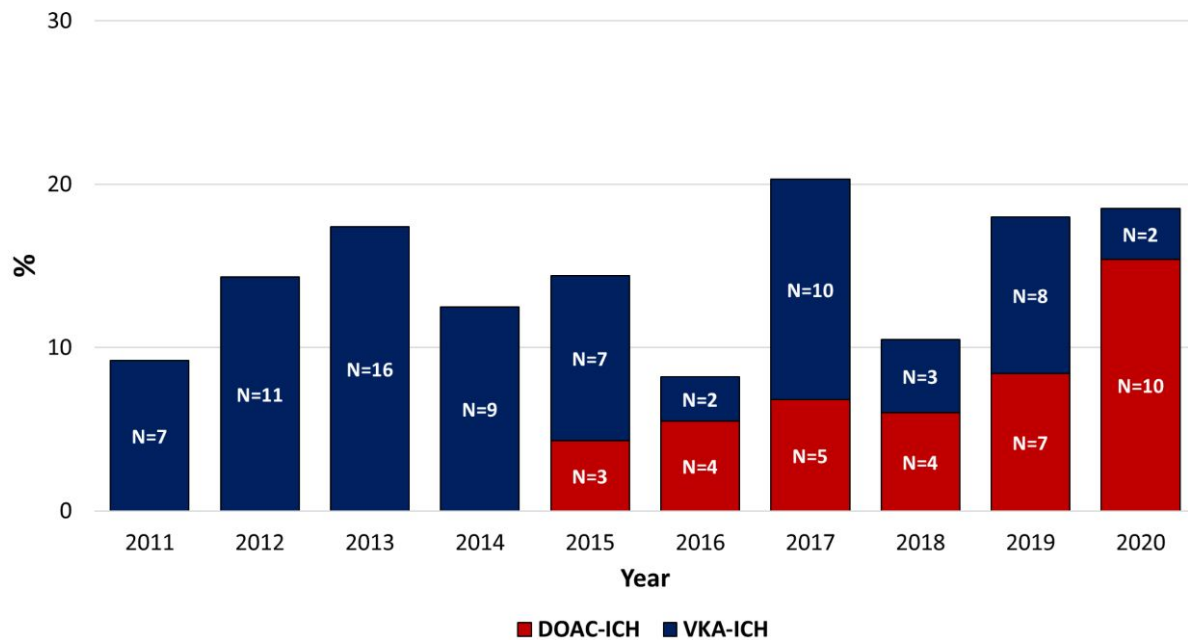


In caso di pz piretici trattare **immediatamente** mantenendo un target $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$

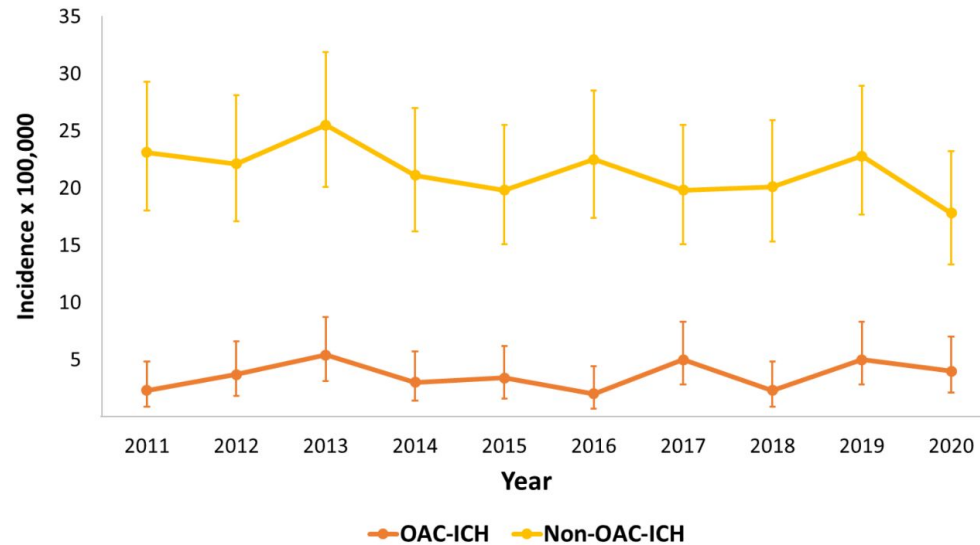
Il **15%** delle ICH è associato ad uso anticoagulanti

Bejot Y. Brain 2013;136.658-64

ICH ED ANTICOAGULAZIONE



Sandset et al. *Eur Stroke J*
2021;6:XLVIII-LXXXIX
Greenberg et al. *Stroke*.
2022;53:e282–e361



OAC-ICH hanno rischio aumentato di mortalità rispetto alle NON-OAC ICH

(48.1% versus 34.1%; p=0.007 a 30 gg)

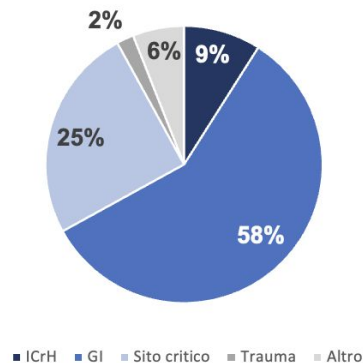
The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial



Nei pz in trattamento con AVK rapido reversal con target **INR < 1.5**

Approssimativamente il 4-6% dei pazienti trattati con **inibitori** orali del **FXa** manifesta sanguinamenti maggiori

Emorragie maggiori che hanno richiesto il ricovero in ospedale si sono verificate nel 3,3% dei pazienti che utilizzano inibitori FXa negli Stati Uniti^{3,a,b}



Sanguinamenti maggiori che richiedono il ricovero in ospedale per tipo di sanguinamenti

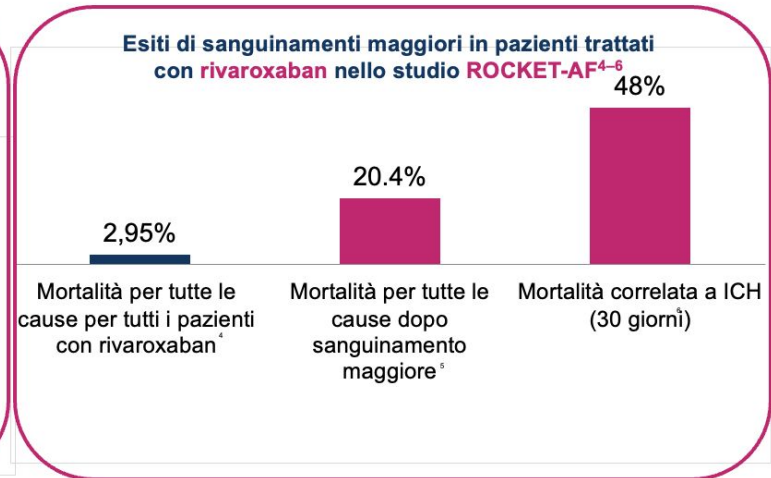
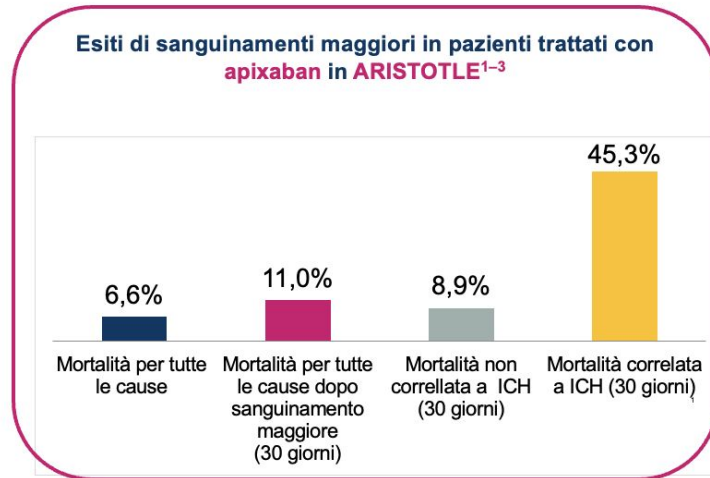
Durata media del soggiorno (giorni di ospedalizzazione)	
Tutti i sanguinamenti maggiori	5.3
ICrH	6.9
Trauma	5.4
Sito critico	5.3
Emorragie Gastro intestinali	4.8

Giorni di ospedalizzazione per tipo di sanguinamento

1. Patel MR et al. *N Eng J Med.* 2011;365(10):883-891; 2. Granger CB et al. *N Eng J Med.* 2011;365(11):981-992; 3. Deltelzweig S et al. *J Med Econ.* 2017;20(12):1217-1223; 4. Hylek EM et al. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2141-2147; 5. Piccini JP et al. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1873-1880. ^aSulla base di un'analisi osservazionale che utilizza i dati sui sinistri (MarketScan Commercial e Medicare Database) in 92.949 pazienti con FA trattati con inibitori FXa; ^binibitori FXa = apixaban, rivaroxaban;

Tassi di mortalità a 30 giorni dopo sanguinamento in pazienti trattati con apixaban e rivaroxaban

I tassi di mortalità a 30 giorni dopo un sanguinamento maggiore sono particolarmente alti per i pazienti con ICH¹



1. Held C, et al. *Eur Heart J* 2015; 36:1264-72; 2. Granger CB, et al. *N Engl J Med* 2011;365:981-92; 3. Hylek EM, et al. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2141-47; 4. Patel MR, et al. *N Engl J Med* 2011;365:883-91; 5. Piccini JP, et al. *Eur Heart J* 2014; 35:1873-80; 6. Kessler CM e Goldstein JN, *Clin Adv Hematol Oncol* 2019; 17 Suppl 15:1-20

Speed and
efficacy of
AC
reversal



Major
impact on
outcome

Asymptomatic phase

Time to presentation

Cannot be shortened
Contributes damage
Impacts outcome

Time to application of reversal

Includes time to diagnosis
Can partly be shortened
Contributes damage
Impacts outcome

Asymtomatic phase

Time to presentation

Time to application of reversal

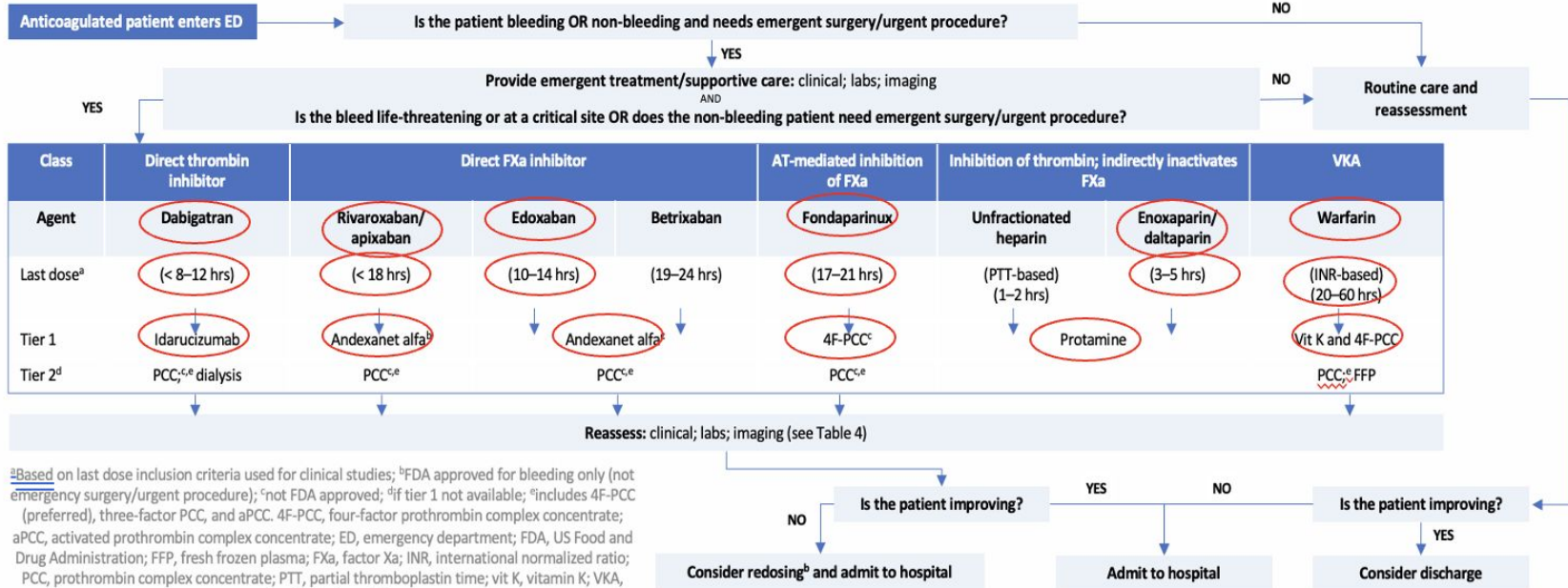
Time to effective reversal

Drug-dependent
Can partly be shortened
Contributes damage
Impacts outcome
Depends on drug efficacy
Depends on time to availability
Also includes adequate dosing

✓ American College of Emergency Physicians: anticoagulant reversal strategies in the ED

✓ Recommendations of a multidisciplinary expert panel

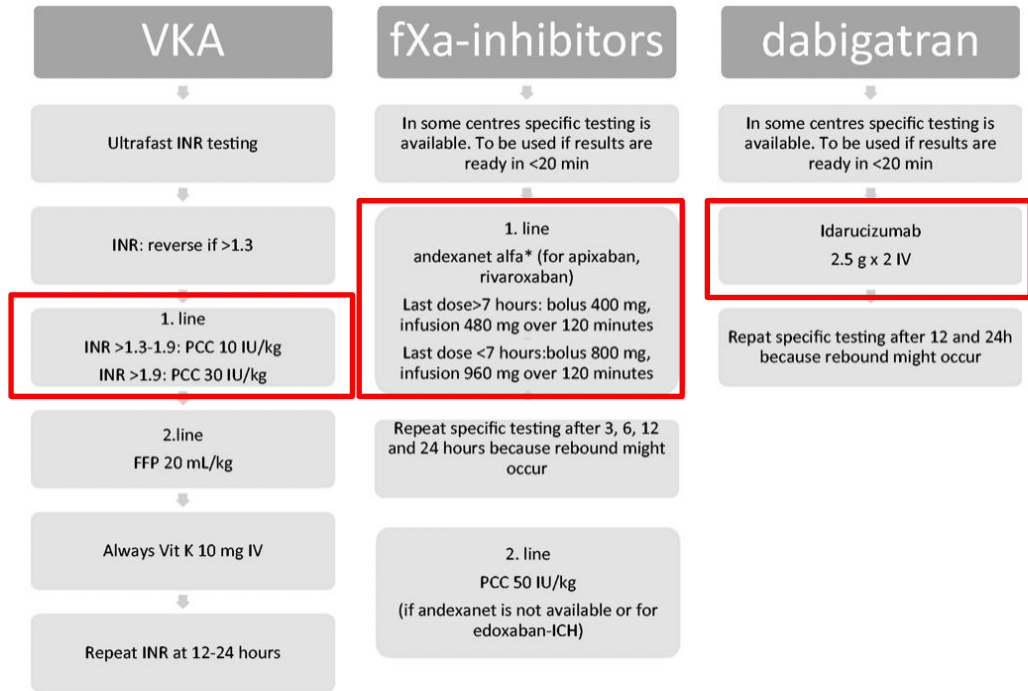
Figure adapted from Baugh *et al.* 2020



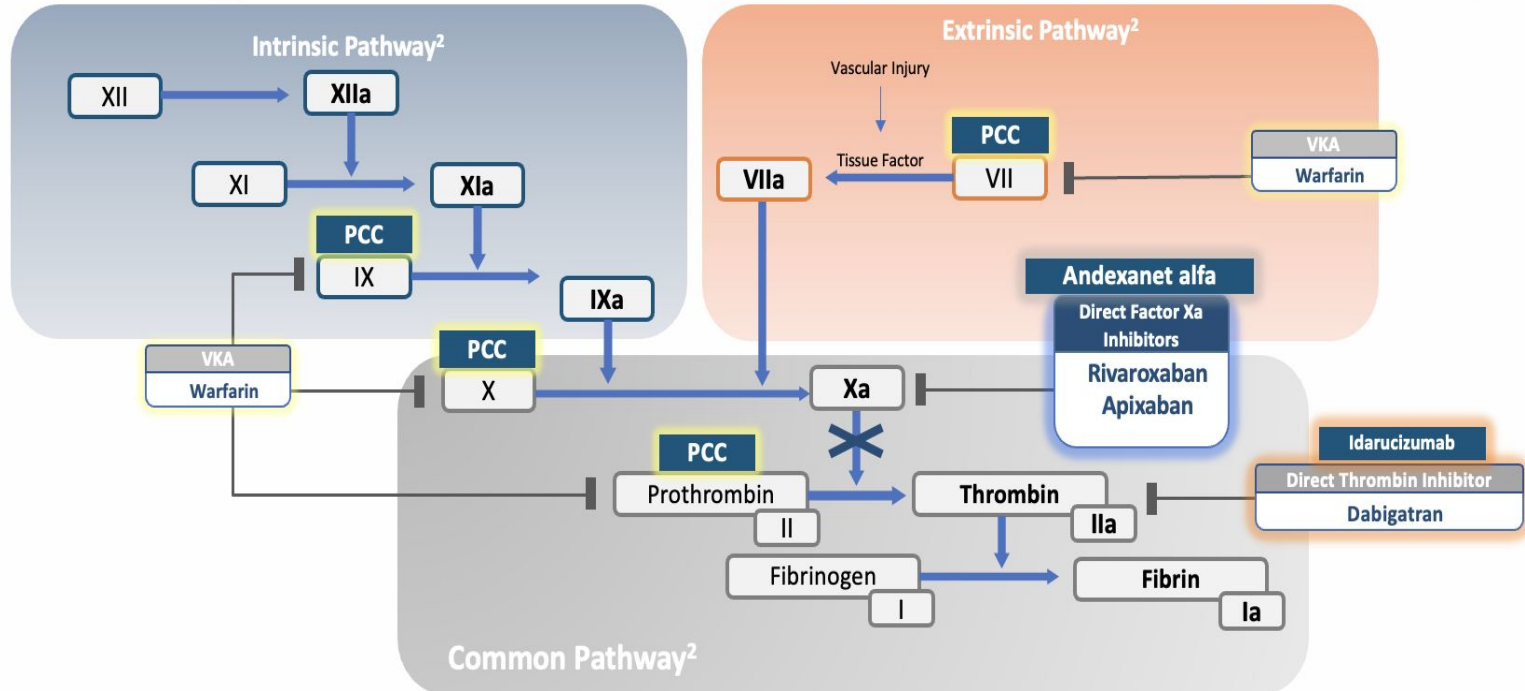
^aBased on last dose inclusion criteria used for clinical studies; ^bFDA approved for bleeding only (not emergency surgery/urgent procedure); ^cnot FDA approved; ^dif tier 1 not available; ^eincludes 4F-PCC (preferred), three-factor PCC, and aPCC. 4F-PCC, four-factor prothrombin complex concentrate; aPCC, activated prothrombin complex concentrate; ED, emergency department; FDA, US Food and Drug Administration; FFP, fresh frozen plasma; FXa, factor Xa; INR, international normalized ratio; PCC, prothrombin complex concentrate; PTT, partial thromboplastin time; vit K, vitamin K; VKA, vitamin K antagonist

Baugh CW, *et al.* Ann Emerg Med 2020;76:470–85

European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage



Replacement VS Reversal therapy

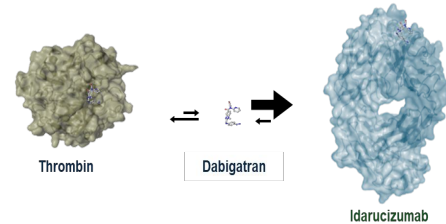


IDARUCIZUMAB

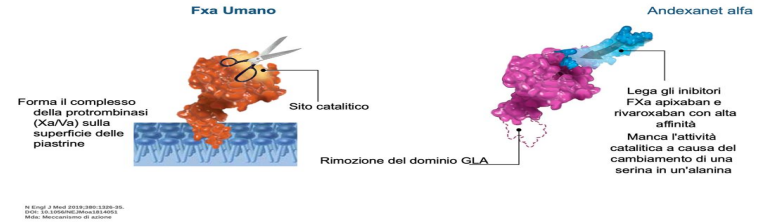
Anticorpo monoclonale umanizzato, si lega irreversibilmente al **Dabigatran** libero o legato alla trombina con affinità maggiore **350 volte** rispetto alla trombina, invertendo rapidamente l'anticoagulazione e ripristinando la normale emostasi.

Eventi trombotici a 90 gg da 6.3 a 7.4%

Unico agente per interventi chirurgici indifferibili



ANDEXANET ALFA



Proteina ricombinante umana modificata **del FXa** con funzione di esca che lega gli inibitori del FXa (Apixaban, Edoxaban, EBPM, Fondaparinux) a livello del loro sito attivo con alta affinità

Neutralizza effetti coagulanti diretti ed indiretti del FXa

Approvato da EMA solamente in caso di **emorragia** potenzialmente **fatale** o **non controllata** in pz in trattamento con **Apixaban** e **Rivaroxaban**

Non deve essere utilizzato nei pz che necessitano di intervento chirurgico in urgenza che preveda eparinizzazione sistemica

POSOLOGIA

EMERGENCY



REVERSAL

Tempo di azione 5 min

Emivita 1 h

Dopo 2 ore il fattore Xa tende a riformarsi e ad aumentare nel plasma

ANNEXa-I STUDY

Randomized Trial of Andexanet Alfa Versus Usual Care in Patients With Acute Intracranial Hemorrhage While on an Oral Factor Xa Inhibitor: ANNEXa-I

*ANNEXa: ANdexanet alfa, a Novel antidote to the anticoagulation
Effects of factor Xa inhibitors*

Stuart J. Connolly, MD, FRCPC, McMaster University,
Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada

On behalf of the ANNEXa-I Steering Committee and Investigators

worldstrokecongress.org

UNPUBLISHED DATA – DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

15TH WORLD
STROKE CONGRESS

2023

OCTOBER 10-12

TORONTO, CANADA



ANNEXa-I STUDY

Andexanet VS usual care

Interrotto precocemente per superiorità palese del trattamento

Espansione dell'ematoma < 35%

Variazione NIHSS score < 7

Eventi trombotici: 10% (4.6 stroke, 3.1 TVP)

Trombo embolismo post somministrazione di antidoto

Maggiormente osservato negli over 75

Patologia di base predisponente

Effetto pro coagulante mediato dal contrasto con inibitore del fattore tissutale (TFPI) che genera trombina

Il precoce ripristino della terapia anticoagulante riduce il rischio

NON si sono verificati eventi nei volontari sani sottoposti a trattamento antidotico

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 16/23, 2024

VOL. 390 NO. 19

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute
Intracerebral Hemorrhage

S.J. Connolly, M. Sharma, A.T. Cohen, A.M. Demchuk, A. Członkowska, A.G. Lindgren, C.A. Molina, D. Berczki, D. Toni, D.J. Seiffge, D. Tanne, E.C. Sandset, G. Tsivgoulis, H. Christensen, J. Beyer-Westendorf, J.M. Coutinho, M. Crowther, P. Verhamme, P. Amarenco, R.O. Roine, R. Mikulik, R. Lemmens, R. Veltkamp, S. Middeldorp, T.G. Robinson, T.J. Milling, Jr., V. Tedim-Cruz, W. Lang, A. Himmelmann, P. Ladenvall, M. Knutsson, E. Ekholm, A. Law, A. Taylor, T. Karyakina, L. Xu, K. Tsiplova, S. Poli, B. Kallmünzer, C. Gumbinger, and A. Shoamanesh, for the ANNEXA-I Investigators*

ELENCO ANTIDOTI PER PRIORITA' CAV PAVIA 2023

CENTRO ANTIVENERI PAVIA
CAV
CNI
CENTRO NAZIONALE
INFORMAZIONE
TOSSICODIAGNOSTICA



Ministero della Salute

Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria

ANTIDOTI 2023

GUIDA ALL'USO CLINICO
E ALL'APPROVVIGIONAMENTO

A cura di:

Carlo A Locatelli - Eleonora Buscaglia - Davide Lonati
Cristina C Benussi - Elena Mattiuzzo - Azzurra Schicchi
Valeria M Petrolini - Giulia Scaravaggi

ANTIDOTI CON PRIORITA' 1

ANDEXANET ALFA (FATTORE Xa RICOMBINANTE)							
Nome Commerciale	Aziende Produttrici	Forma farmaceutica / formulazione (vial/GIA)	Principali indicazioni d'uso	Via di somministrazione appropriata per l'uso antitossico	Posologia	Scorta minima consigliata	Durata media del trattamento
Ondexxya	Astrazeneca	<i>polvere per soluzione iniettabile</i> fiala 200 mg (cont. 4 fiale) validità: 36 mesi	inattivatore specifico per apixaban e rivaroxaban	endovenosa	bolo: 400-800 mg (a 30 mg/min) mantenimento: 4-8 mg/min in 120 min	9 fiale da 200 mg	singola somministrazione

¹ Per la somministrazione, procurarsi quanto segue: il numero calcolato di flaconcini; lo stesso numero di siringhe da 20 mL (o più grandi) con solvente, dotate di un ago da 20 gauge (o più grande); tamponi imbevuti di alcool; siringa sterile grande (50 mL o più); sacche per uso endovenoso in polietilene (PE) o polivinil cloruro (PVC) da 150 mL o più; acqua per preparazioni iniettabili; filtro in linea in polietilensolfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico.



TIP REVERSE

**ARMADIETTO DEGLI
ANTIDOTI**



CONCLUSIONI



XIII congresso nazionale

simeu

GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024

Patologia con alta mortalità e fortemente invalidante

Tempo dipendente, andamento progressivo

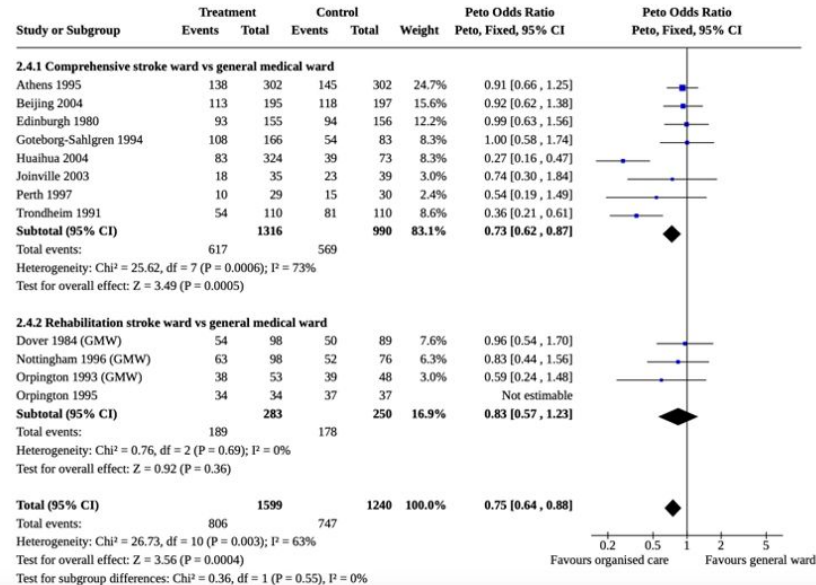
Disagio psicologico di chi deve curare

Ancora poco «studiata» e male/poco trattata

Utilizzo di terapie combinate da confermare

Necessario setting assistenziale idoneo

DEATH OR DEPENDENCY BY END OF FOLLOW-UP



Langhorne Crit Care Med 2013;29:635-640

I pz con **ICH** beneficiano del trattamento intensivo in una **Stroke Unit** tanto quanto gli **ischemici** (riduzione rischio esito sfavorevole del **20%**)

Guideline > Int J Stroke. 2014 Oct;9(7):840-55. doi: 10.1111/ijvs.12309. Epub 2014 Aug 24.

European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage

Thorsten Steiner ¹, Rustam Al-Shahi Salman, Ronnie Beer, Hanne Christensen, Charlotte Cordonnier, Laszlo Csiba, Michael Forsting, Sagi Harnof, Catharina J M Klijn, Derk Krieger, A David Mendelow, Carlos Molina, Joan Montaner, Karsten Overgaard, Jesper Petersson, Risto O Roine, Erich Schmutzhard, Karsten Schwerdtfeger, Christian Stapf, Turgut Tatlisumak, Brenda M Thomas, Danilo Toni, Andreas Unterberg, Markus Wagner; European Stroke Organisation

Indicazione ricovero UTN

Reccomandation 1

Acute stroke unit care reduces both death and dependency for patients with ICH in comparison with care on a general ward.

Quality of evidence

High

Strength of recommendation: Strong

Houcart ECM neu ,vol 17,n.4,nov 2017

AHA/ASA GUIDELINE

2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association

that ED to manage critically ill patients.^{242,243} Depending on the severity of hemorrhage, the appropriate inpatient setting may be an ICU (defined by provision of the full spectrum of critical care and intensive monitoring) or a dedicated stroke unit (licensed by regional or national stroke organizations according to standard of care and round-the-clock stroke expertise).





**GRAZIE PER LA CORTESE
ATTENZIONE**