

LE FUTURE STRATEGIE TERAPEUTICHE DELLE EMORRAGIE CEREBRALI

Alfonso Ciccone
Neurologia
ASST di Mantova



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Mantova

Conflitti di interesse

Negli ultimi due anni:

- Alexion Pharma
- Italfarmaco
- Daiichi-Sankyo

Trattamenti

- Trattamento iperacuto
 - Management della pressione arteriosa
 - Tp in emorragia da anticoagulante
 - Tp in emorragia da antiaggregante
 - Tp emostatica
- Trattamento nei primi giorni di ricovero
 - Tp chirurgica
 - Tp immunomodulante
- Prevenzione dell'emorragia

Management della PA

Management della pressione arteriosa

	Criteri d'iclsione	Gruppi di trattamento	Conclusioni
INTERACT-2 2013 ¹	< 6 h dall'esordio dei sintomi PAS 150-220 mmHg	PAS < 140 mmHg (intensivo) PAS < 180 mmHg (linea guida)	La riduzione aggressiva della PA migliora l'esito funzionale ma non la mortalità e la grave invalidità, e può ridurre l'espansione dell'ematoma.
ATACH-2 2016 ²	< 6 h dall'esordio dei sintomi PAS ≥ 180 mmHg	PAS 110-139 mm Hg (ntensivo)	No riduzione morte&disabilità
		PAS 140-179 mmHg	Lieve ↑eventi avversi renali

¹Anderson et al. *N Engl J Med.* 2013;368:2355-2365.

²Qureshi et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1033-1043.

Management della pressione arteriosa

	Criteri d'iclsione	Gruppi di trattamento	Conclusioni
INTERACT-2 2013 ¹	< 6 h dall'esordio dei sintomi PAS 150-220 mmHg	PAS < 140 mmHg (intensivo) PAS < 180 mmHg (linea guida)	La riduzione aggressiva della PAS migliora l'esito funzionale ma non la mortalità e la grave invalidità, e può ridurre l'espansione dell'ematoma.
ATACH-2 2016 ²	< 6 h dall'esordio dei sintomi PAS ≥ 180 mmHg	PAS 110-139 mm Hg (ntensivo)	No riduzione morte&disabilità
		PAS 140-179 mmHg	Lieve ↑eventi avversi renali

¹Anderson et al. *N Engl J Med.* 2013;368:2355-2365.

²Qureshi et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1033-1043.



1. Evitare le fluttuazioni

- Meta-analisi INTERACT-2 e ATACH-2: la riduzione della variabilità della PAS nelle prime 24 ore migliora l'esito a lungo termine (Moullaali et al. Lancet Neurol 2019;18:857-864).



2. Precocità dell'intervento

- ATACH-2 analisi di sottogruppo: \downarrow PAS $<$ 2 h \rightarrow \downarrow rischio di espansione dell'ematoma + miglioramento dell'esito a 90 gg (Li et al. *Ann Neurol.* 2020;88:388-395)
- INTERACT-2 analisi di sottogruppo: \downarrow PAS \geq 20 mmHg $<$ 1 h dalla randomizzazione per 7 gg \rightarrow miglioramento dell'esito a 90 gg (Wang et al. *Hypertension.* 2015;65:1026-1032).

3. Incertezze su trattamento dell'emorragia moderata-grave

- Emorragia moderata-grave: GCS < 13, NIHSS \geq 10, volume emorragia \geq 30 ml o intraventricolare
- ATACH-2 analisi post-hoc : la riduzione intensiva della PA non migliora l'esito a lungo termine in questi pazienti (Qureshi AI et al. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49:244-252).

4. Potenziale pericolo nel ridurre la PAS < 130 in PAS > 150

- ATACH-2: nei pz con PAS > 220 la riduzione a 110-139 mmHg non migliora l'esito e si associa a danno renale (Qureshi et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1033-1043)
- INTERACT-2 analisi secondaria: PAS media < 130 mmHg → ↑disfunzioni fisiche (Arima et al. *Neurology.* 2015;84:464-471).

**Tp dell'emorragia in corso
di tp anticoagulante**

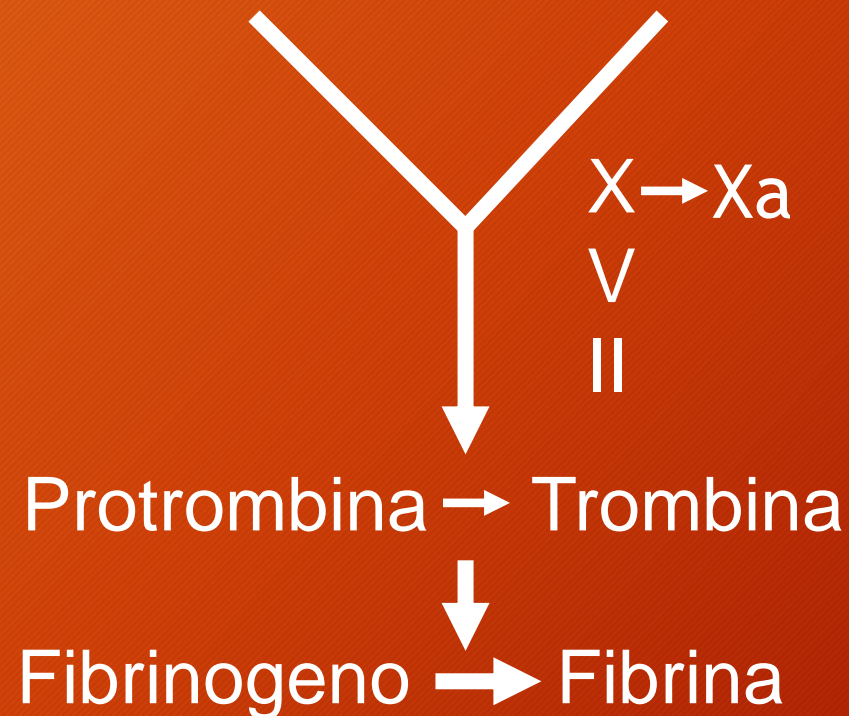
Cascata della coagulazione e farmaci

Via intrinseca (XII, XI, IX, VIII)

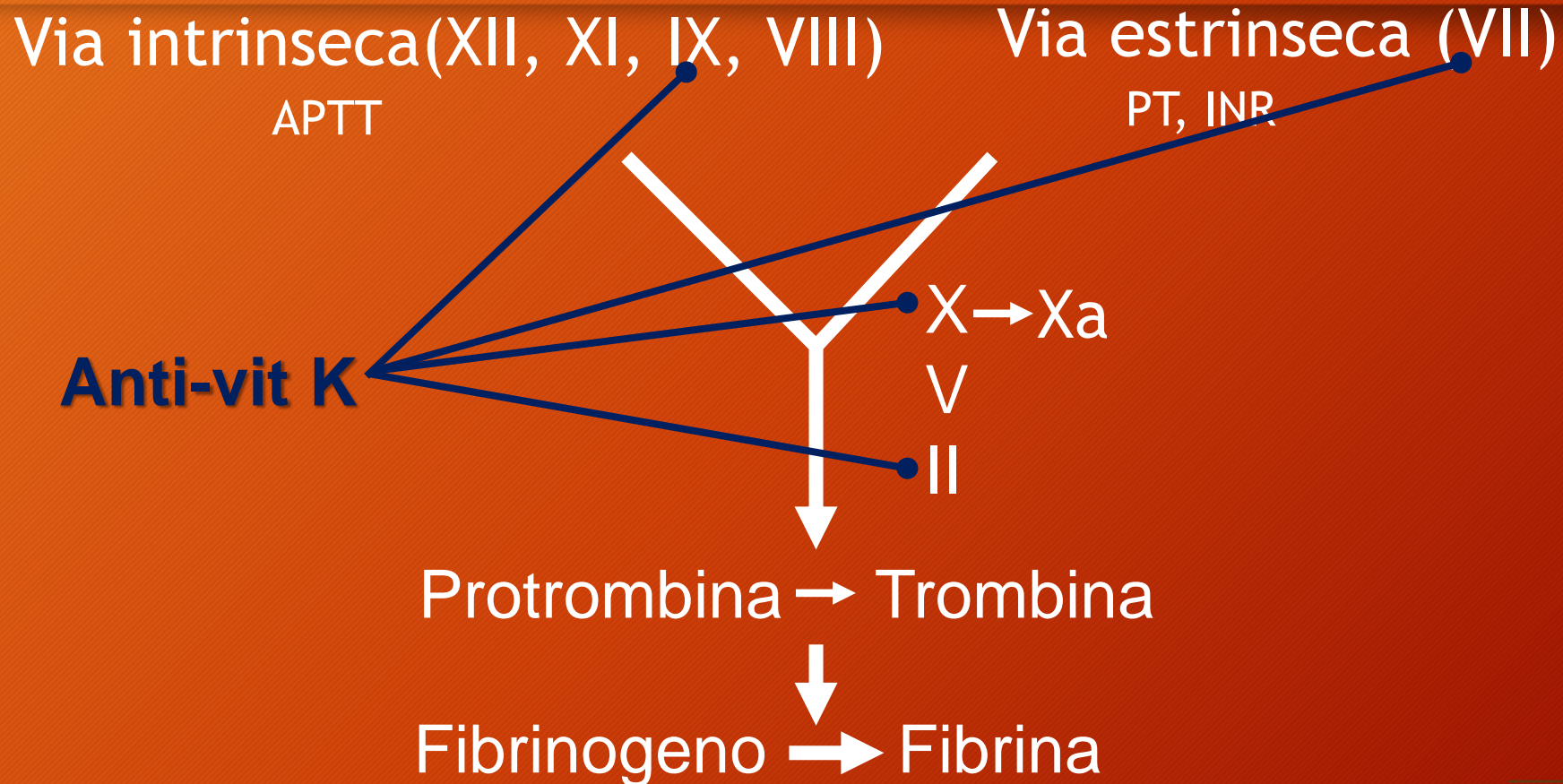
APTT

Via estrinseca (VII)

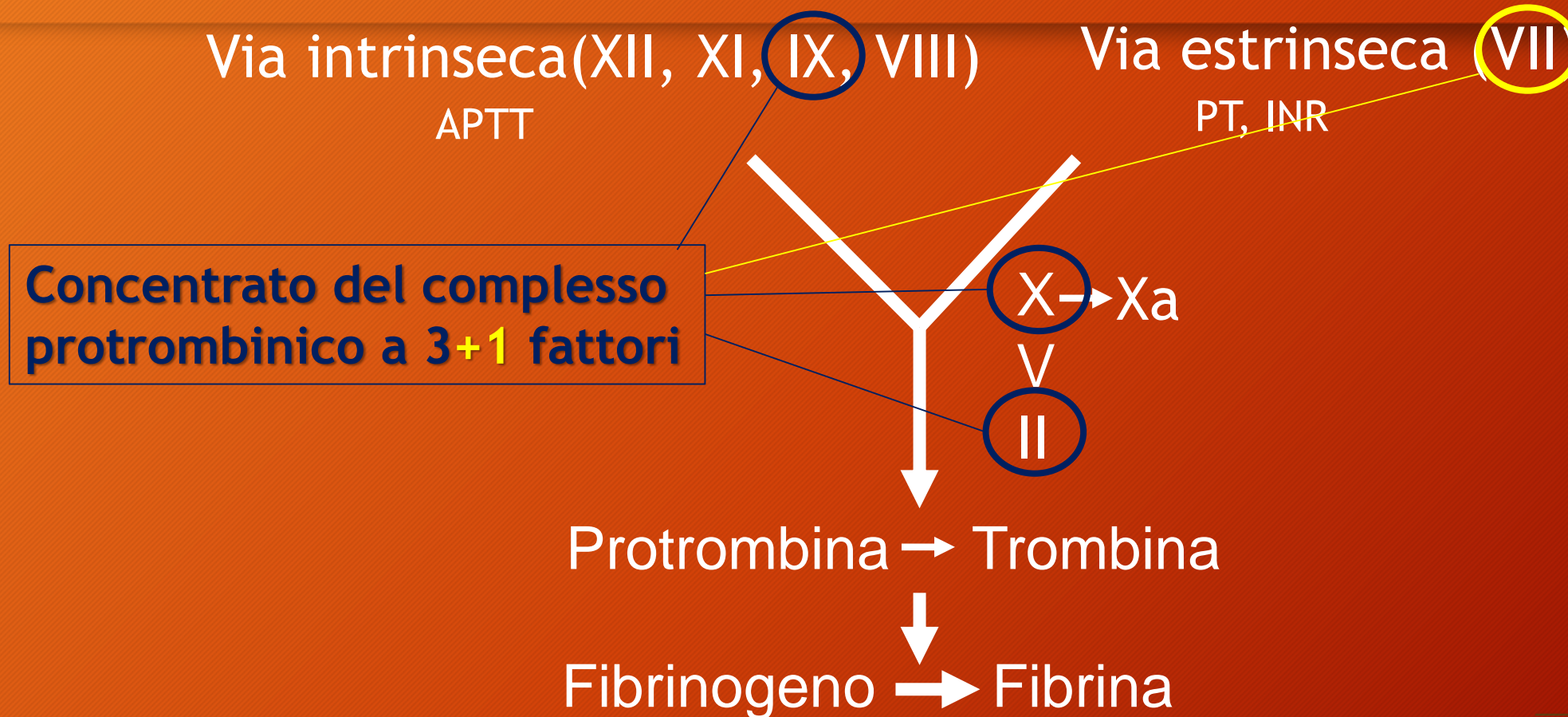
PT, INR



Cascata della coagulazione e farmaci



Cascata della coagulazione e farmaci



Concentrato del complesso protrombinico a 4 fattori (4F-PCC)

- Contiene anche il fattore VII oltre ai fattori II, IX e X.



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Mantova

Concentrato del complesso protrombinico a 4 fattori (4F-PCC)

- Contiene anche il fattore VII oltre ai fattori II, IX e X.
- Studio osservazionale: il trattamento precoce (<4h) con target INR<1.3 → ↓espansione ematoma + ↓ mortalità (Kuramatsu et al. *JAMA*. 2015;313:824-836)

Concentrato del complesso protrombinico a 4 fattori (4F-PCC)

- Contiene anche il fattore VII oltre ai fattori II, IX e X.
- Studio osservazionale: il trattamento precoce (<4h) con target INR<1.3 → ↓ espansione ematoma + ↓ mortalità (Kuramatsu et al. *JAMA*. 2015;313:824-836)
- INCH trial: 4-F PCC 30 IU/Kg vs FFP (plasma fresco congelato) entro 12 h da ICH con INR >1.9: ↓ espansione ematoma + ↑ rapidità per cui lo studio è stato sospeso (Steiner et al. *Lancet Neurol*. 2016;15:566-573).

4F-PCC: dose

- 25-50 U/Kg in base all'INR (10-20 U/Kg se $INR < 2$)
oppure
- Dose fissa per ICH 1500 U (Tomaselli et al. 2017 ACC expert
Consensus... *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:3042-3067)

Vitamina K

- Revisione di 17 casi di sanguinamento maggiore trattati con PCC \pm vit. K: 2 rebound \uparrow INR a 12-24 h (Yasaka et al. *Thromb Res.* 2002;108:25-30)
- INCH trial: tutti trattati con 10 mg ev di vit. K (Steiner et al. *Lancet Neurol.* 2016;15:566-573)

Vitamina K

- Revisione di 17 casi di sanguinamento maggiore trattati con PCC \pm vit. K: 2 rebound \uparrow INR a 12-24 h (Yasaka et al. *Thromb Res.* 2002;108:25-30)
- INCH trial: tutti trattati con 10 mg ev di vit. K (Steiner et al. *Lancet Neurol.* 2016;15:566-573)



Trattare sempre anche con 5-10 mg di vit. K ev



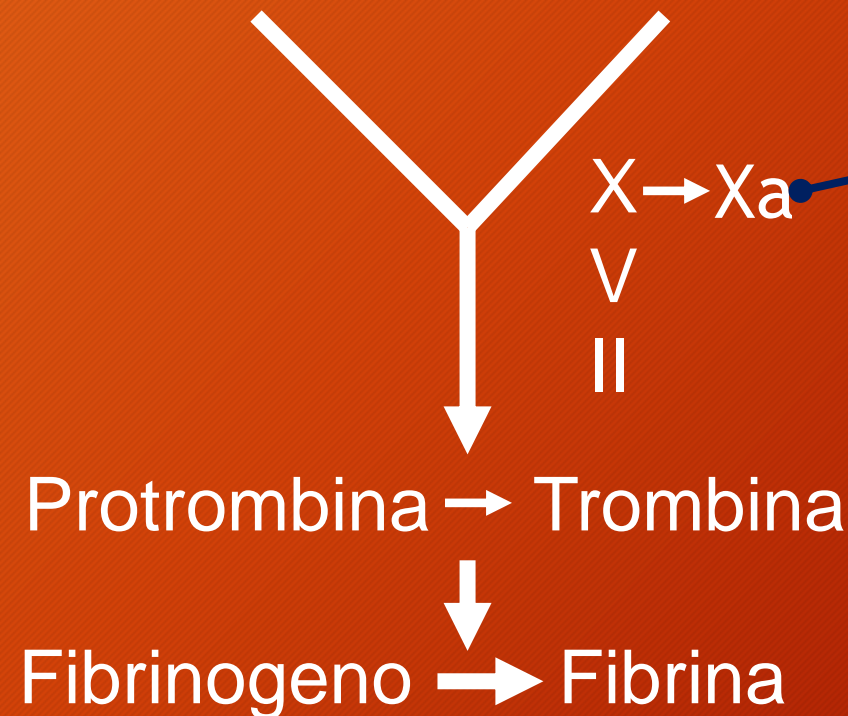
Cascata della coagulazione e farmaci

Via intrinseca (XII, XI, IX, VIII)

APTT

Via estrinseca (VII)

PT, INR



Apixaban
Edoxaban
Rivaroxaban

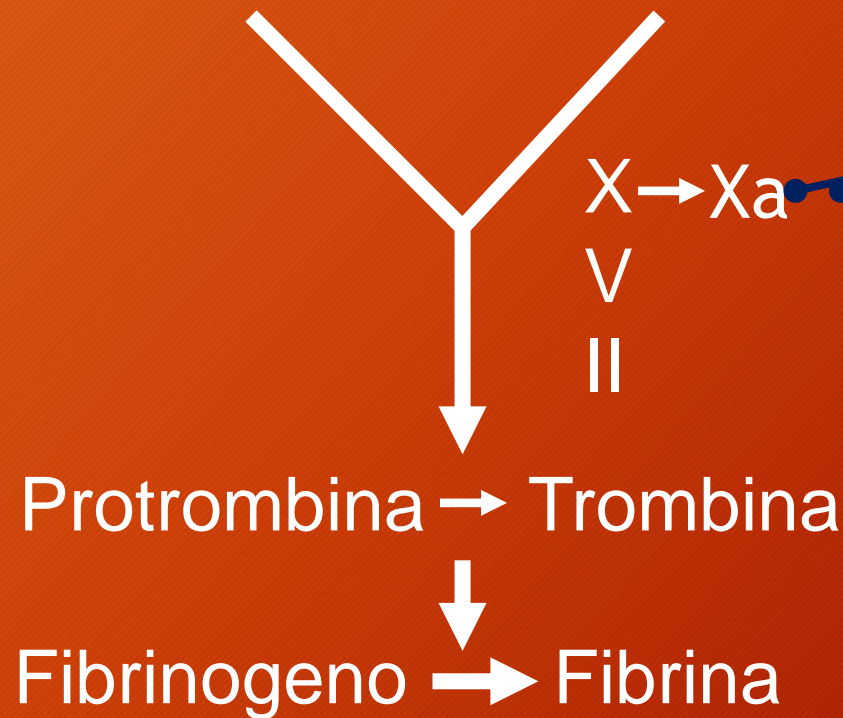
Cascata della coagulazione e farmaci

Via intrinseca (XII, XI, IX, VIII)

APTT

Via estrinseca (VII)

PT, INR



Apixaban
Edoxaban
Rivaroxaban
Ebpm
Fondaparinux

ANDEXANET



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ASST Mantova

Andexanet alfa

- Derivato ricombinante modificato di Xa

Sistema Socio Sanitario



Carlo Poma



Regione
Lombardia

ASST Mantova

Andexanet alfa

- Derivato ricombinante modificato di Xa
- Approvato da AIFA nel 2019 per apixaban o rivaroxaban



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Mantova

Andexanet alfa

- Derivato ricombinante modificato di Xa
- Approvato da AIFA nel 2019
- ANNEXA-4: analisi di sottogruppo di studio open-label: <18 h in ICH da inibitori Xa, < 35% di espansione dell'ematoma nel 79% de pz (Demchuk et al. *Stroke*. 2021;52:2096-2105)

Andexanet alfa

- Derivato ricombinante modificato di Xa
- Approvato da AIFA nel 2019
- ANNEXA-4: analisi di sottogruppo di studio open-label: <18 h in ICH da inibitori Xa, < 35% di espansione dell'ematoma nel 79% de pz (Demchuk et al. *Stroke*. 2021;52:2096-2105)
- Solo piccoli studi di confronto, non RCT, con PCC: effetto \geq sulla stabilità dell'ematoma ma \uparrow eventi tromboembolici e \uparrow costi (Barra et al. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1637-1647 e Ammar et al. *Neurocrit Care*. 2021;35:255-261)

Andexanet alfa

- Derivato ricombinante modificato di Xa
- Approvato da AIFA nel 2019
- ANNEXA-4: analisi di sottogruppo di studio open-label: <18 h in ICH da inibitori Xa, < 35% di espansione dell'ematoma nel 79% de pz (Demchuk et al. *Stroke*. 2021;52:2096-2105)
- Solo piccoli studi di confronto, non RCT, con PCC: effetto \geq sulla stabilità dell'ematoma ma \uparrow eventi tromboembolici e \uparrow costi (Barra et al. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1637-1647 e Ammar et al. *Neurocrit Care*. 2021;35:255-261)
- La dose dipende dal tipo di inibitore del Xa e dal tempo trascorso.

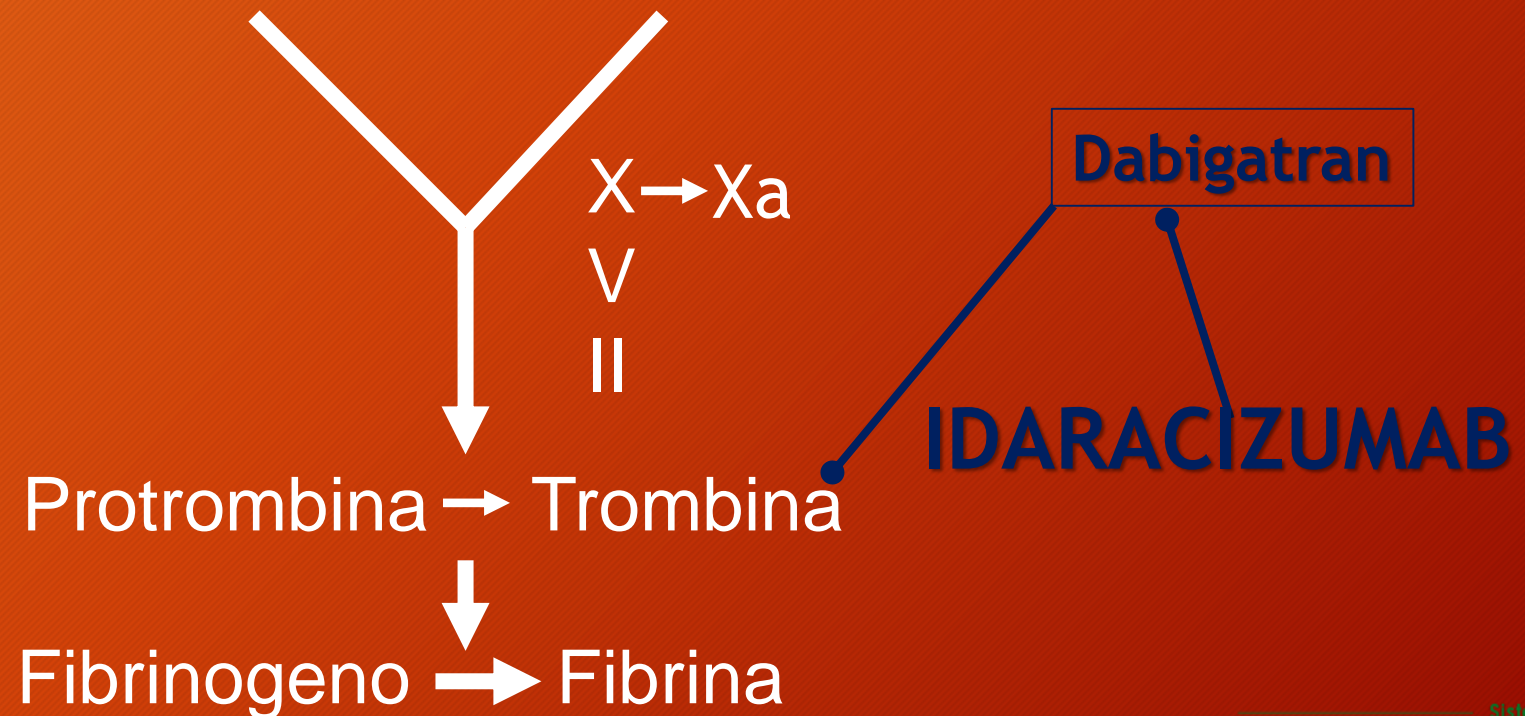
Cascata della coagulazione e farmaci

Via intrinseca (XII, XI, IX, VIII)

APTT

Via estrinseca (VII)

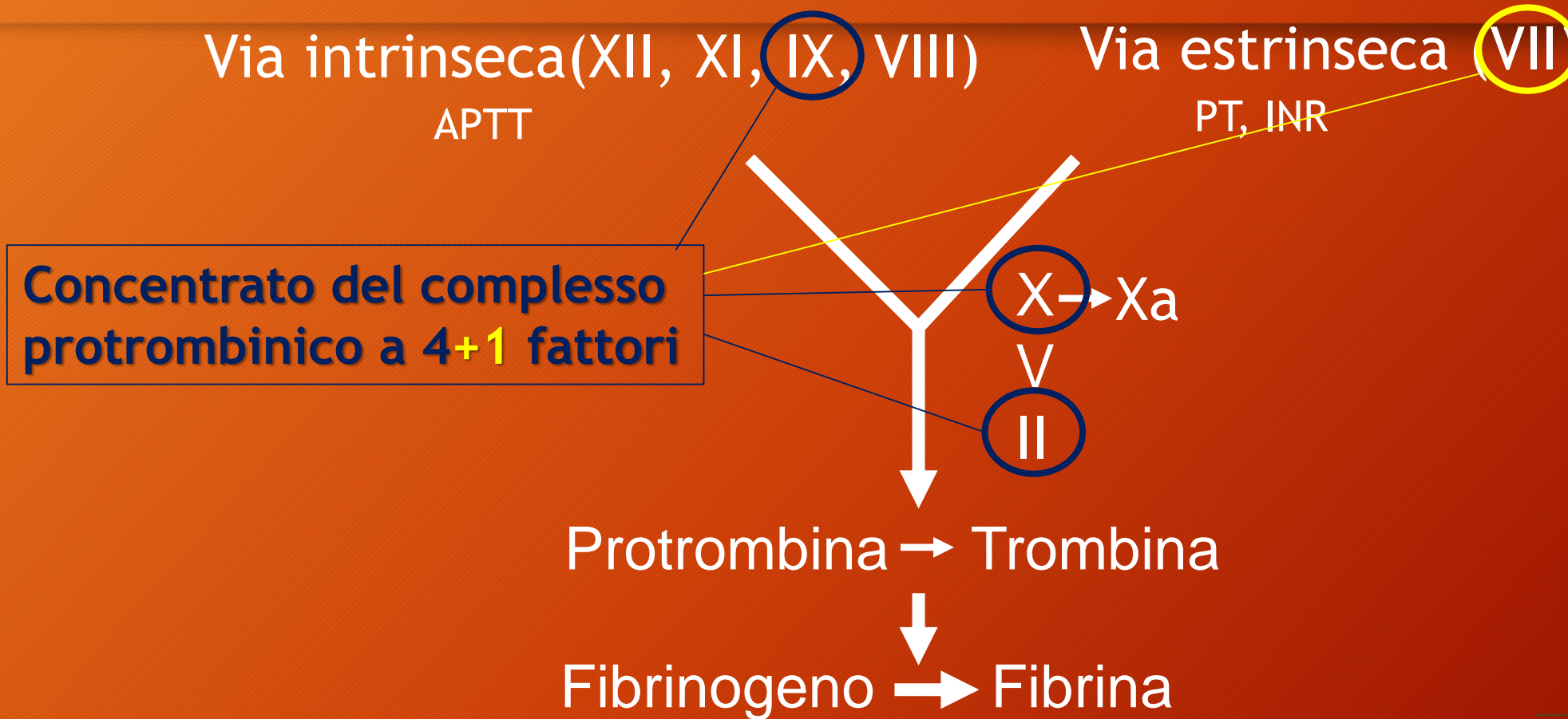
PT, INR



Idaracizumab

- Ampio studio di coorte: Idarucizumab 5 g nel sottogruppo con ICH, rapida inibizione di Dabigatran, eventi trombotici nel 5%, 17% mortalità a 5 gg, non dati sull'espansione dell'ematoma e sull'esito (Pollack et al. *N Engl J Med.* 2017;377:431-441).

Cascata della coagulazione e farmaci



PCC e 4F-PCC per inibitori Xa

- Meta-analisi di 10 serie di casi: 251 pz con ICH da inibitore Xa → emostasi efficace con mortalità e rischio trombotosi accettabile (Piran et al. *Blood Adv.* 2019;3:158-167)



PCC e 4F-PCC per inibitori Xa

- Meta-analisi di 10 serie di casi: 251 pz con ICH da inibitore Xa → emostasi efficace con mortalità e rischio trombotosi accettabile (Piran et al. *Blood Adv.* 2019;3:158-167)
- No RCT di confronto con Andexanet alfa.

aPCC per Dabigatran

- Piccole serie di casi non controllate: aPCC (FEIBA) 50 U/Kg: esito favorevole senza complicanze (Dager et al. *Thromb Res.* 2019;173:71-76 e Schulman et al. *Thromb Res.* 2017;152:44-48)
- Possibilità quando Idaracizumab non è disponibile.



Carbone attivo

- Da somministrare < 2 h dall'assunzione del DOAC (potenzialmente efficace fino a 8 h) (van Ryn et al. *Blood*. 2009;114:1065; Wang et al. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:147-154)
- Solo case report su ICH.

Emodialisi

- Revisione sistematica: emodialisi efficace in 11 pz con ICH (alcuni trattati anche con PCC) ma incerto l'esito clinico e possibile rebound dopo la dialisi (Chai-Adisaksopha et al. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1790-1798)

Cascata della coagulazione e farmaci

Via intrinseca (XII, XI, IX, VIII)

Via estrinseca (VII)

APTT

PT, INR

EBPM
ENF

ATIII → ATIIIa

X → Xa

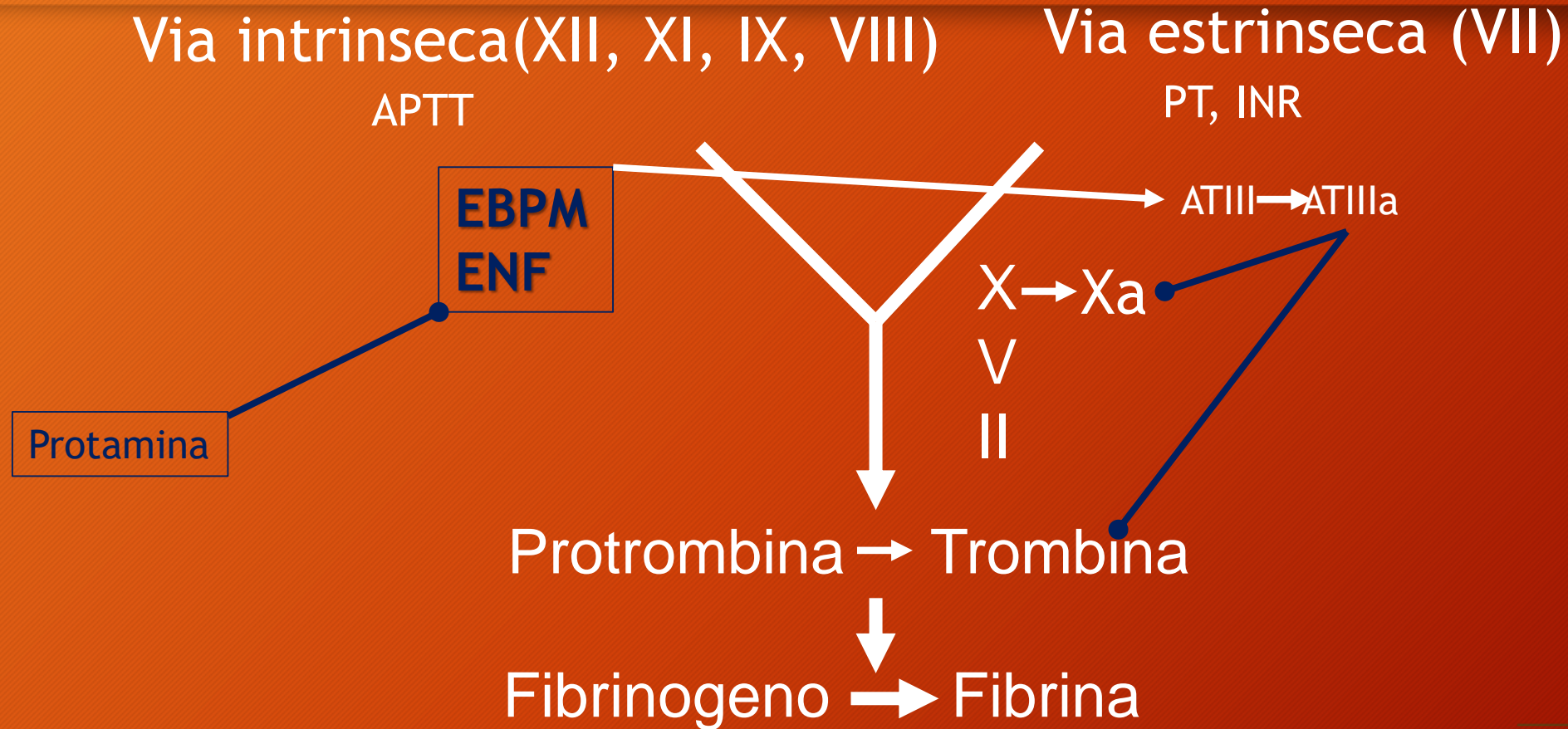
V

II

Protrombina → Trombina

Fibrinogeno → Fibrina

Cascata della coagulazione e farmaci



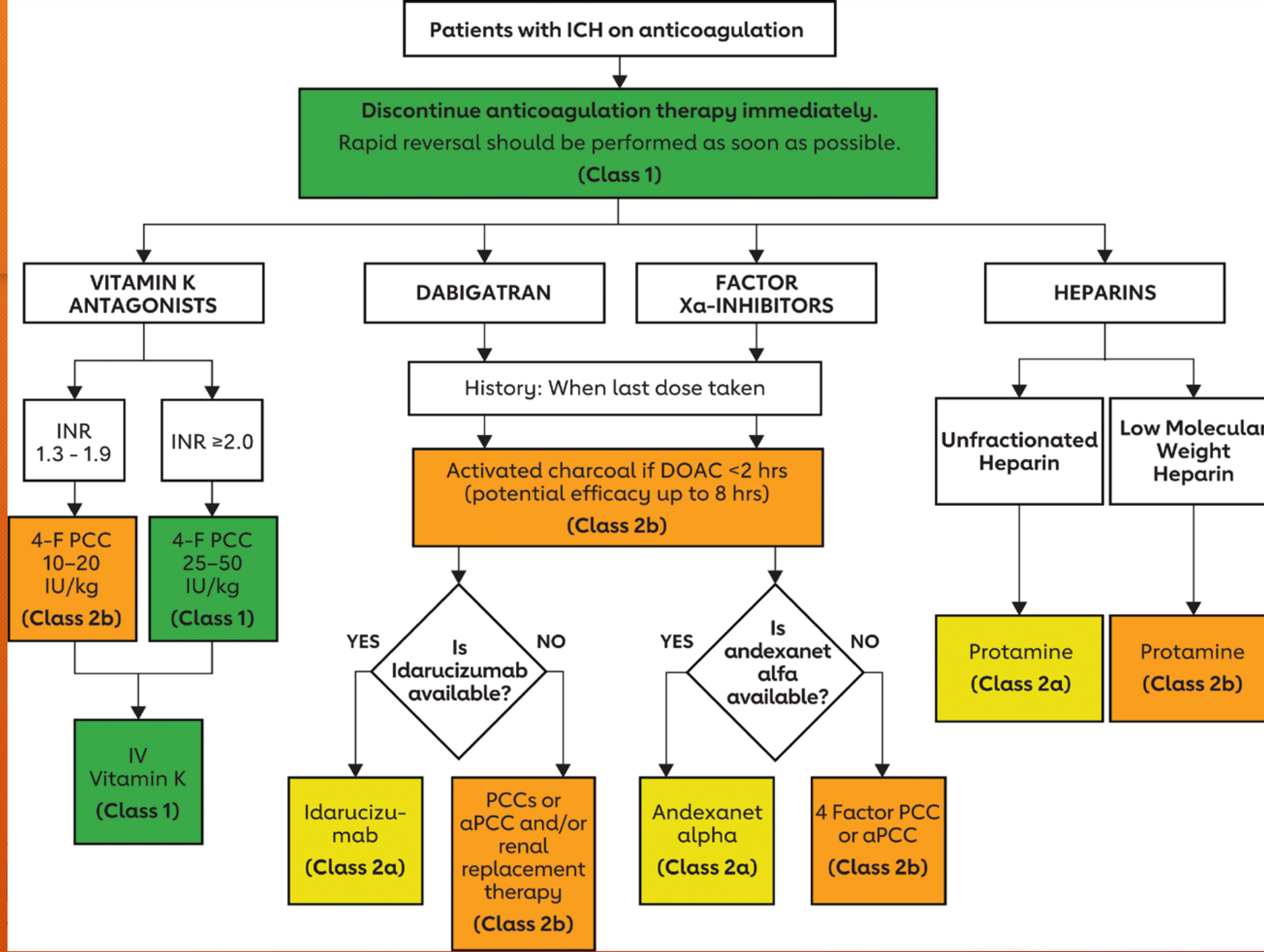
Antidoti delle eparine

- Protamina:

- lega l'eparina neutralizzandola
- ev a dosi ≤ 50 mg/ 10 min per ipotensione e broncocostrizione

- Andexanet alfa:

- si è dimostrato efficace per l'enoxaparina



AHAASA Guideline 2022

**Tp dell'emorragia in corso
di tp antiaggregante**

Emorragia in tp antiaggregante

- RCT su emorragia gangli della base in ipertesi con indicazione a craniotomia: trasfusione di PLT prima dell'intervento \pm PLT 24 h dopo \rightarrow \downarrow rischio di ematoma post chirurgico e volume + \uparrow ADL e \downarrow mortalità a 6 mesi (Li et al. *J Neurosurg.* 2013;118:94-103)

Emorragia in tp antiaggregante

- RCT su emorragia gangli della base in ipertesi con indicazione a craniotomia: trasfusione di PLT prima dell'intervento \pm PLT 24 h dopo \rightarrow \downarrow rischio di ematoma post chirurgico e volume + \uparrow ADL e \downarrow mortalità a 6 mesi (Li et al. *J Neurosurg.* 2013;118:94-103)
- PATCH trial: \uparrow rischio di mortalità & morbilità in pz che ricevono trasfusione piastrinica vs tp medica standard (Baharoglu et al. *Lancet.* 2016;387:2605-2613)

Emorragia in tp antiaggregante

- RCT su emorragia gangli della base in ipertesi con indicazione a craniotomia: trasfusione di PLT prime dell'intervento \pm PLT 24 h dopo \rightarrow \downarrow rischio di ematoma post chirurgico e volume + \uparrow ADL e \downarrow mortalità a 6 mesi (Li et al. *J Neurosurg.* 2013;118:94-103)
- PATCH trial: \uparrow rischio di mortalità & morbilità in pz che ricevono trasfusione piastrinica vs tp medica standard (Baharoglu et al. *Lancet.* 2016;387:2605-2613).
- RCT: FVIIa r \downarrow espansione ematoma ma non miglioramento clinico (Mayer et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2127-2137).

•

Sistema Socio Sanitario



Carlo Poma



Regione
Lombardia

ASST Mantova

Tp emostatica

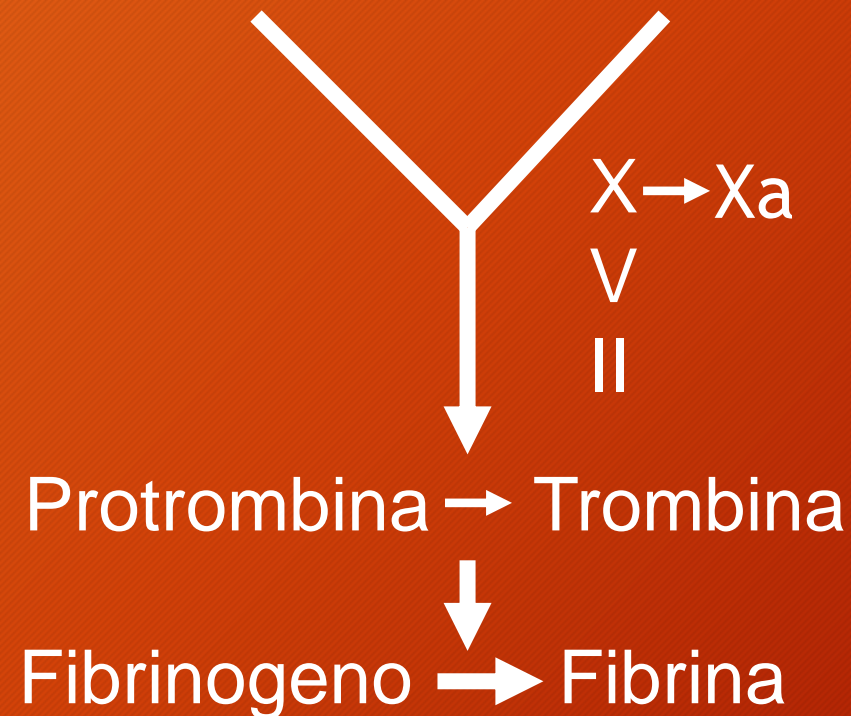
Cascata della coagulazione e farmaci

Via intrinseca (XII, XI, IX, VIII)

APTT

Via estrinseca (VII)

PT, INR



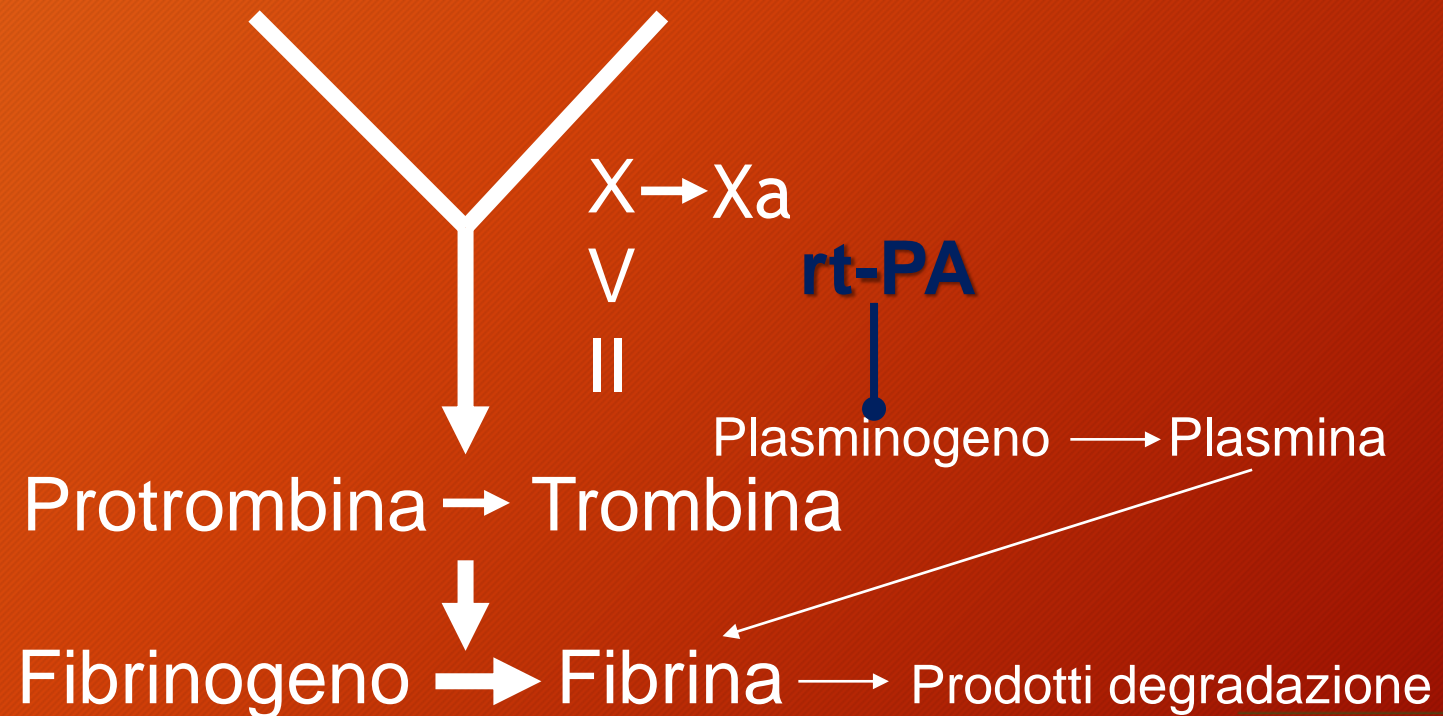
Cascata della coagulazione e farmaci

Via intrinseca (XII, XI, IX, VIII)

APTT

Via estrinseca (VII)

PT, INR



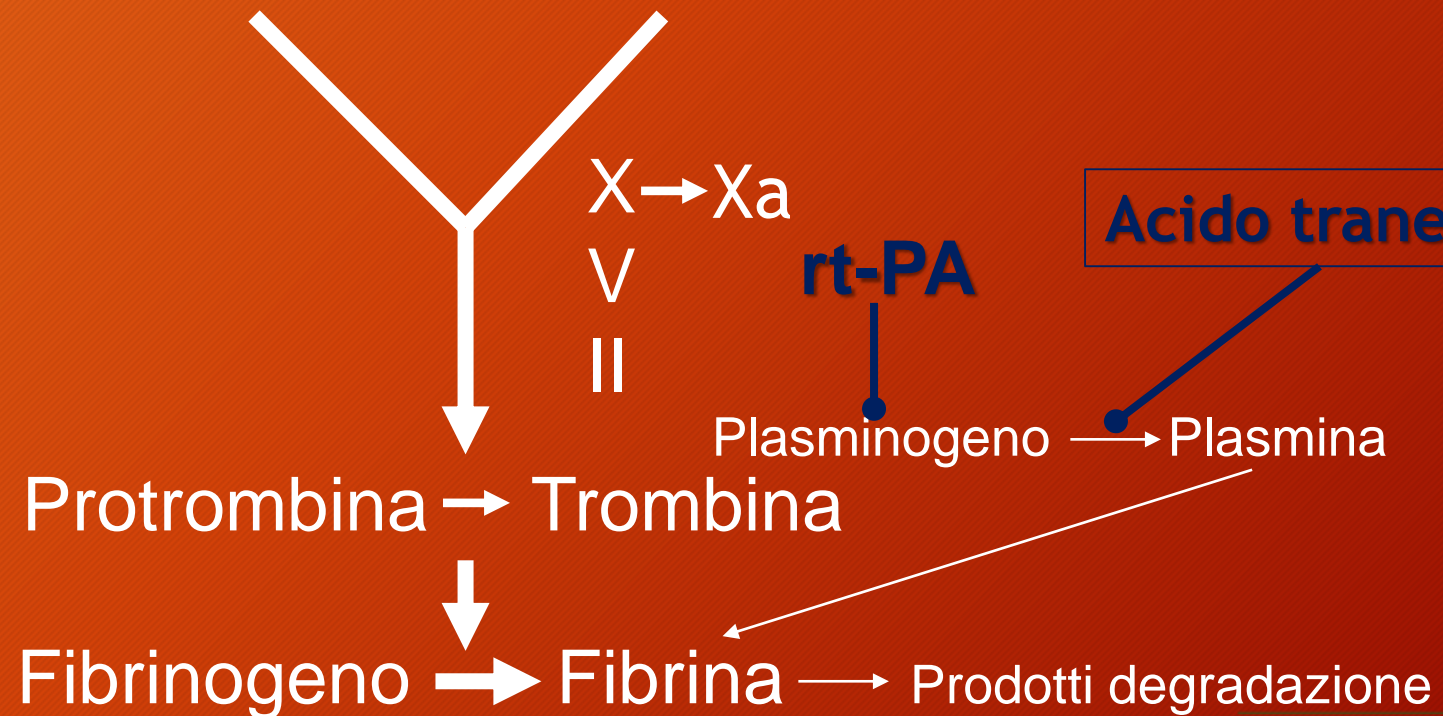
Cascata della coagulazione e farmaci

Via intrinseca (XII, XI, IX, VIII)

APTT

Via estrinseca (VII)

PT, INR

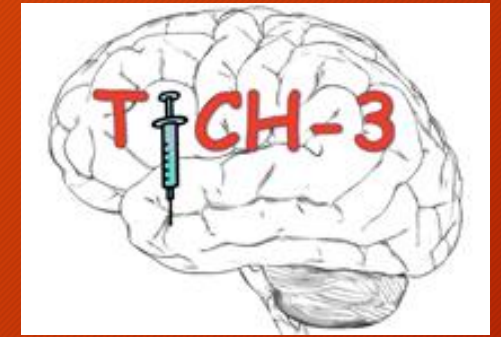


Acido tranexamico

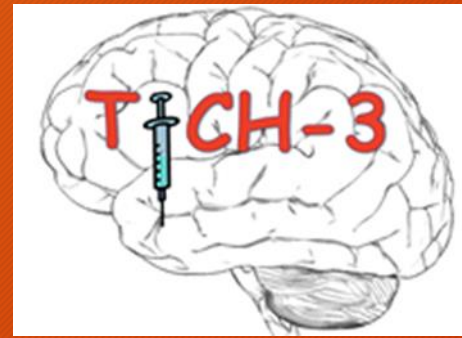
Acido tranexamico

- TICH-2: RCT TX ev vs Pl, n=2325 con ICH, ≤ 8 h (Sprigg et al. Lancet 2018)
 - No aumento trombosi
 - \downarrow espansione dell'ematoma (aOR=0.80; 95%CI 0.66-0.98, p=0.03)
 - \downarrow mortalità a 7 gg (aOR 0.73; 95%CI 0.53-0.99; p=0.04)
 - Nessuna differenza mRS a 3 mesi (aOR 0.88; 95%CI 0.76-1.08).

Acido tranexamico



- TICH-3: RCT TX ev vs Pl, n=5500 con ICH, \leq 4.5 h
- TX. 2 g ev (1 g in 10' + 1g in 250 ml in 8 h).
- P. end point: mortalità a 7 gg.

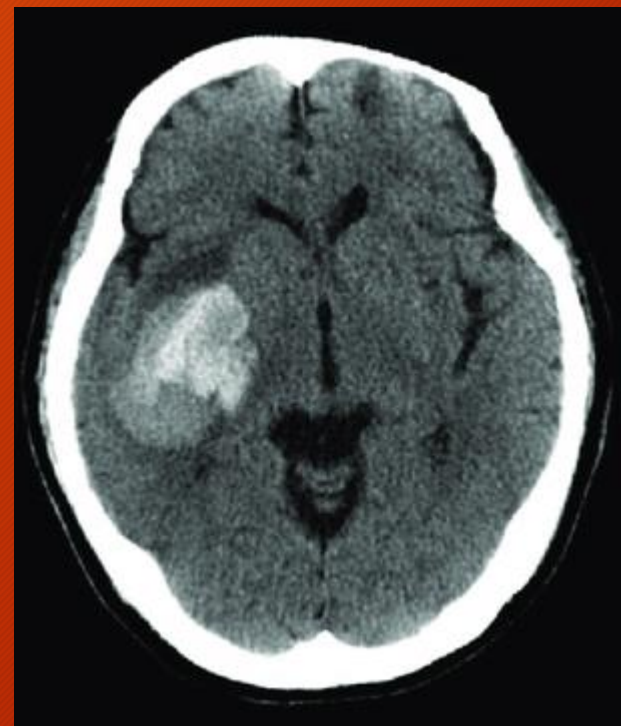
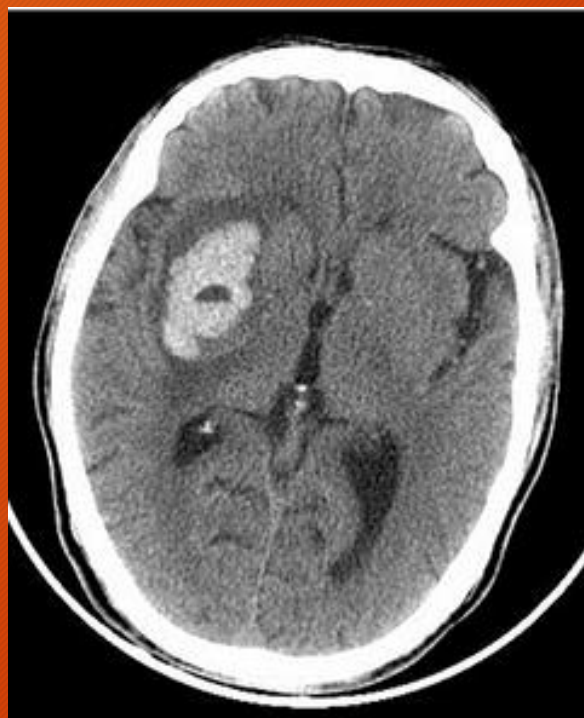
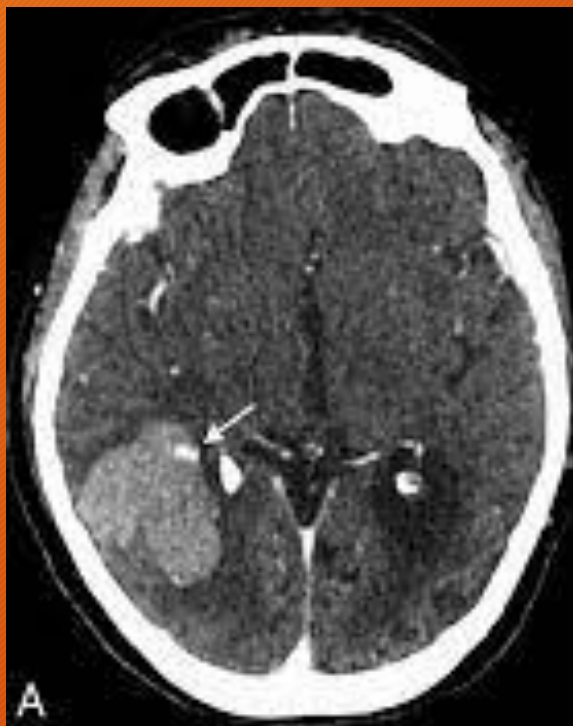


TICH-3 International Sites

- Italy - 40 sites
- Georgia - 4 sites
- Ireland - 8 sites
- Spain - 6 sites
- Sweden - 10 sites
- Malaysia - 14 sites
- France - 17 sites
- Denmark - 4 sites
- Norway - 4 sites
- Finland - 1 site
- Switzerland - 5 sites

• Total at present: 113 sites + UK

Spot sign, black hole sign, blend sign



Spot sign: TX

- The Spot sign and TXA On Preventing ICH growth - AUStralasia Trial - STOP-AUST: ICH con spot sign all'angio TC, TX 2 g vs PL, 100 pz (Meretoja et al. *Lancet Neurol.* 2020;19: 980-987)
 - Espansione ematoma (p.outcome): nessuna differenza (OR 0.72; 95% CI 0.32-1.59; p=0.41)
 - Complicanze tromboemboliche: nessuna differenza

Spot sign: TX

- The Spot sign and TXA On Preventing ICH growth - AUStralasia Trial - STOP-AUST: ICH con spot sign all'angio TC, TX 2 g vs PL, 100 pz (Meretoja et al. *Lancet Neurol.* 2020;19: 980-987)
 - Espansione ematoma (p.outcome): nessuna differenza (OR 0.72; 95% CI 0.32-1.59; p=0.41)
 - Complicanze tromboemboliche: nessuna differenza
- TRAIGE: ICH con spot sign \leq 8 h, TX 2 g ev vs Pl, 171 pz, (Liu et al. *Stroke Vasc Neurol.* 2021;6:160-9.)
 - Espansione ematoma (p.outcome): nessuna differenza (OR 0.96; 95%CI 0.52-1.77; p=0.89)
 - Complicanze tromboemboliche: nessuna differenza
 - ↓ mortalità (8.1% vs 10.0%)
 - Mote&dipendenza: nessuna differenza.

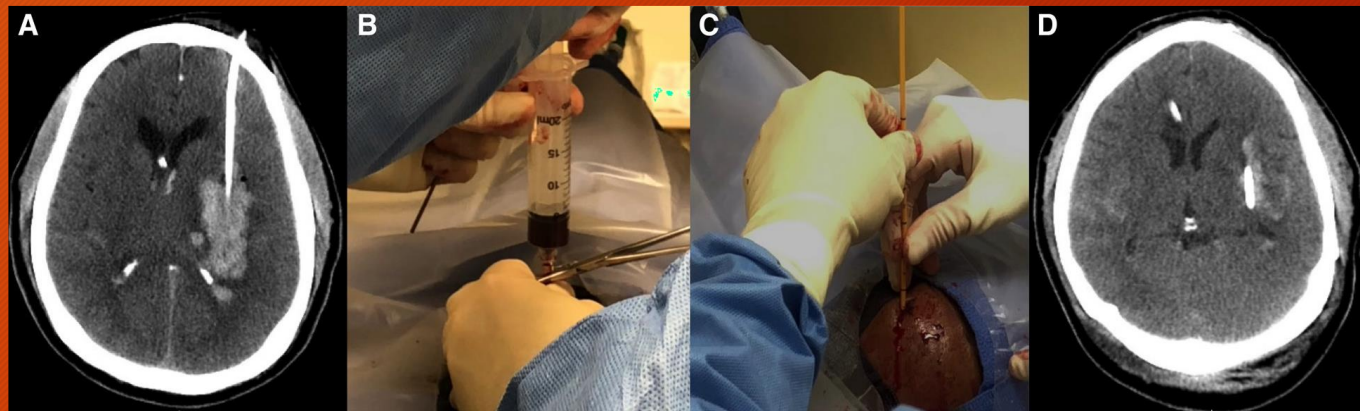
Trattamento nei primi giorni

Tp chirurgica

- STICH I e II: nessun beneficio di craniotomia precoce vs trattamento conservativo nei pz incerti (Mendelow et al. *Lancet* 2005;365:387-97 e *Lancet*. 2013;382:397-408)

Tp chirurgica

- STICH I e II: nessun beneficio di craniotomia precoce vs trattamento conservativo nei pz incerti (Mendelow et al. *Lancet* 2005;365:387-97 e *Lancet*. 2013;382:397-408)
- MISTIE trials (Minimally Invasive Surgery with Thrombolysis in Intracerebral Hemorrhage Evacuation): nel III ↓mortalità ma non mRS 0-3 ad un anno eccetto sottogruppo con ↓ematoma <15 ml (o <70%) Awad et al *Neurosurgery*. 2019;84:1157-1168 e Hanley et al. *Lancet* 2019;393:1021-1032.



Circulation Research
2022;130:1204-1229



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario

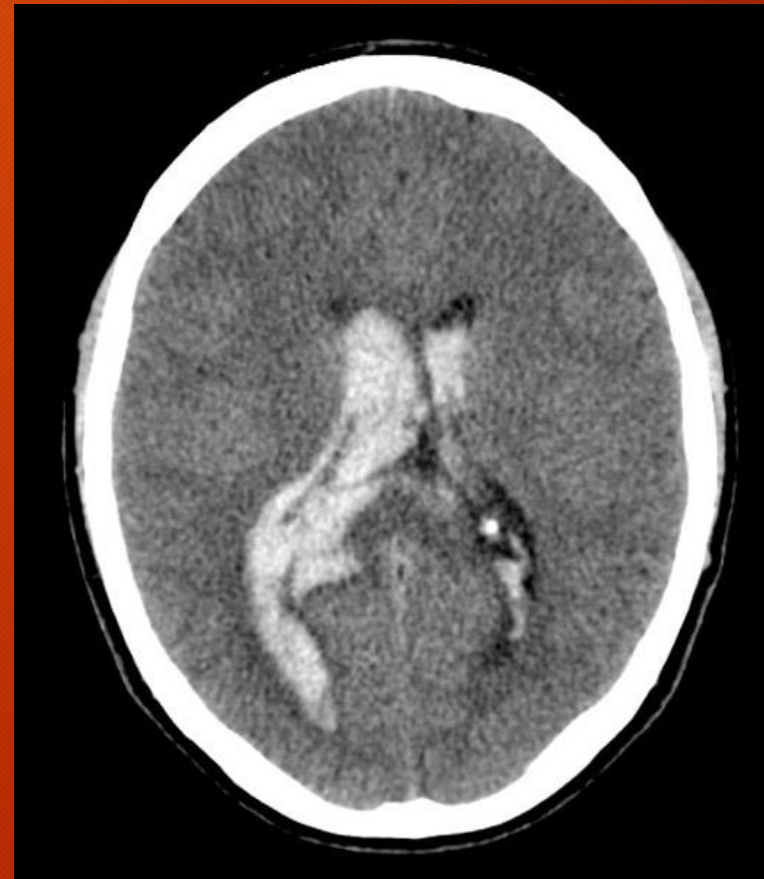


Regione
Lombardia

ASST Mantova

DVE e trombolisi

- CLEAR-III trial (*Clot Lysis: Evaluating Accelerating Resolution of Intraventricular Hemorrhage*): DVE+tPA vs pl nel management dell'emorragia intra-ventricolare con idrocefalo → nessun beneficio su mRS 0-3 a 180 gg (esito primario) ma significativa ↓ mortalità.



Statine

- SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels): ↑ ICH non-fatali in analisi post-hoc (NEJM. 2006;355:549-559) ma...



Statine

- SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels): ↑ ICH non-fatali in analisi post-hoc (NEJM. 2006;355:549-559) ma
- Meta-analisi: le statine potrebbero ↑ sopravvivenza & esito funzionale in ICH (Jung et al. Int J Stroke 2015;10 -Suppl A100-:10-17; Van Matre et al. Vasc Health Risk Manag 2016;12:153-161; McKinney et al. Stroke 2012;43:2149-2156; Flint et al. JAMA Neurol. 2014;71:1364-1371; Winkler et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22:e541- e545)

Statine

- SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels): ↑ ICH non-fatali in analisi post-hoc (NEJM. 2006;355:549-559) ma
- Meta-analisi: le statine potrebbero ↑ sopravvivenza & esito funzionale in ICH (Jung et al. Int J Stroke 2015;10 -Suppl A100-:10-17; Van Matre et al. Vasc Health Risk Manag 2016;12:153-161; McKinney et al. Stroke 2012;43:2149-2156; Flint et al. JAMA Neurol. 2014;71:1364-1371; Winkler et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22:e541- e545)
- SATURN (Statins in Intracerebral Hemorrhage - <https://www.clinicaltrials.gov>) statina precoce o continuazione statina dopo ICH.



Immunomodulanti

- RCT favorevole su fingolimod <72 h in ICH (Fu et al. JAMA Neurol. 2014;71:1092-1101)
- RCT di fase 2 completato con siponimod (URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT03338998)
- Trial con singolo braccio su apolipoproteina E esogena → ↑ esito a 30 giorni, sicuro (James et al. *Neurocrit Care*. 2022;36:216-225).

Prevenzione

Riprendere l'antiaggregante?

- RESTART (REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial)
 - ripresa to antiaggregante a una mediana di 2.5 mesi da ICH vs stop antiaggregante → trend di ↓ sanguinamenti (ICH ricorrente 4% vs 9%, $p=0.057$).

Riprendere l'anticoagulante?

- Studio di coorte: stop anticoagulante → ↑anni-vita agg. per qualità per ICH lobar e non per non lobar (Eckman et al. Stroke 2003; 34:1710-6)
- Due meta-analisi di studi osservazionali: in chi riprende tp anticoagulante ↓ischemia senza aumento ICH (Murthy et al. Stroke 2017;48:1594-1600 e Biffi et al. Ann Neurol 2017;82:755-765)

Quando riprendere l'anticoagulante?

Studi in corso (<https://www.clinicaltrials.gov>):

- ASPIRE (Anticoagulation in ICH Survivors for Stroke Prevention and Recovery)
- SoSTART (Start or Stop Anticoagulants Randomized Trial)
- STATICH (Study of Antithrombotic Treatment After Intracerebral Hemorrhage)
- A3ICH (Avoiding Anticoagulation After Intracerebral Hemorrhage)
- APACHE-AF (Apixaban After Anticoagulation-Associated Intracerebral Hemorrhage In Patients With Atrial Fibrillation)

Angiopatia amiloide

- No tp specifica
- Ab APOE evitano deposizione di β -amiloide in modello murino di angiop. amioide con forma umana di APOE4 (Xiong et al. Sci Transl Med. 2021;13:eabd7522) ma...

Angiopatia amiloide

- No tp specifica
- Ab APOE evitano deposizione di β -amiloide in modello murino di angiop. amioide con forma umana di APOE4 (Xiong et al. Sci Transl Med. 2021;13:eabd7522) ma
- Ab anti anti- β -amiloide in m. di Alzheimer
→ ↑microemorragie (Wilcock et al. Neuroinflammation. 2004;1:24)

Ricapitolando

- In acuto: gestione della PAS da mantenere fra 130 e 140 mmHg



Ricapitolando

- In acuto: gestione della PAS da mantenere fra 130 e 140 mmHg
- In caso di tp anticoagulante considerare il *reversal*

Ricapitolando

- In acuto: gestione della PAS da mantenere fra 130 e 140 mmHg
- In caso di tp anticoagulante considerare il *reversal*
- Ricovero in stroke unit

Ricapitolando

- In acuto: gestione della PAS da mantenere fra 130 e 140 mmHg
- In caso di tp anticoagulante considerare il *reversal*
- Ricovero in stroke unit
 - NCH in casi selezionati
 - Partecipazione a RCT



Neurologia



Sistema Socio Sanitario



Carlo Poma



Regione Lombardia

ASST Mantova

Neuroradiologia



Sistema Socio San



Carlo Poma



Regione Lombardia

ASST Mantova