

# 将脑出血患者 直接口服抗凝剂逆转剂相关最新证据纳 入临床实践

# 免责声明

- 教师们可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况
- USF Health和touchIME已建议宣讲教师们确保披露任何有关未被标记或未经批准使用的参考资料
- USF Health或touchIME活动中提及任何未经批准的产品或未经批准的用途，均不表示或暗示USF Health或touchIME认可这些产品或用途
- 对于错误或遗漏，USF Health和touchIME不承担任何责任

# ICH对接受DOAC的患者的影响

**Hanne Christensen教授**

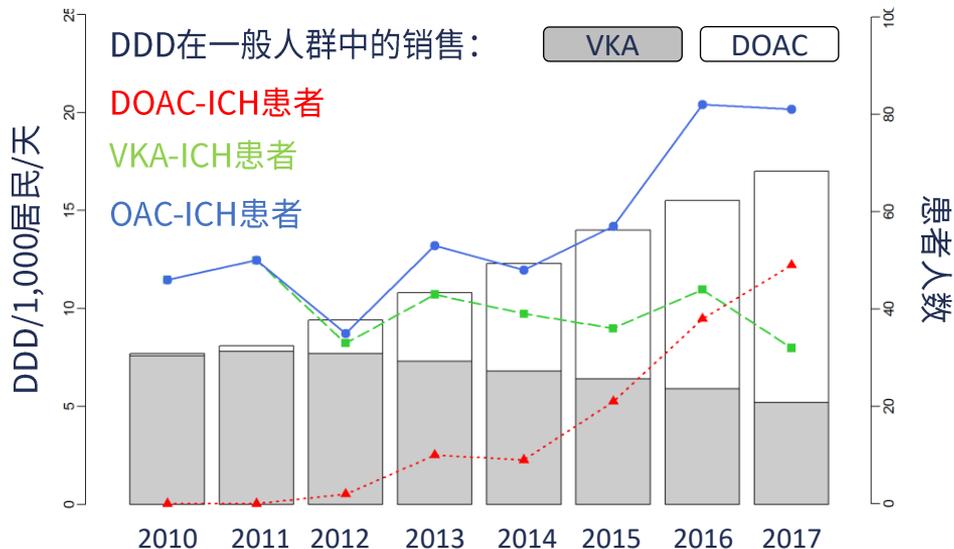
神经学教授  
哥本哈根大学  
丹麦



# 接受DOAC的患者的ICH 负担是什么？

# DOAC-ICH对患者的风险和影响

ICH与抗凝药物使用的关联<sup>1\*</sup>



30-90天死亡率：<sup>2</sup>

40-65%

6个月时的功能独立性：<sup>3</sup>

~20%

尽管DOAC降低了ICH的相对风险，但DOAC使用的增加、潜在的适应症扩大和人口老龄化，很可能导致OAC相关ICH进一步增加<sup>4</sup>

\*对首都地区抗凝相关ICH研究 (COOL-ICH) 中451名患者的分析。

图经授权转载：Christensen H, *Eur Stroke J* (6/2) pp. 143-150. 版权所有 © 2021 Sage. DOI: 10.1177/23969873211008770.

DDD, 规定每日剂量; DOAC, 直接OAC; ICH, 脑出血; OAC, 口服抗凝剂; VKA, 维生素K拮抗剂。

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;

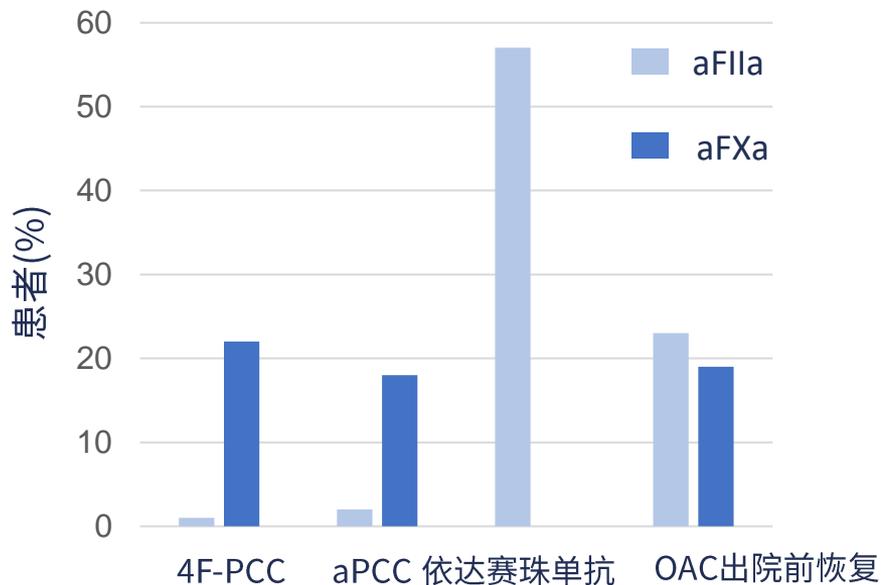
4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294-306.

The background consists of 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 circles of varying sizes, arranged in a slightly curved path. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

# 改善DOAC-ICH患者临床 结果的障碍是什么？

# OAC逆转剂的临床应用

逆转剂在OAC相关急性出血中的应用<sup>1</sup>



OAC相关ICH后男性和女性使用药物干预的差异（调整优势比）：<sup>2</sup>

**0.52**  
(95% CI 0.32–0.84)

OAC逆转剂在日常临床实践中的使用存在差异<sup>1,2</sup>

4F-PCC, 4-因子PCC; aFIIa, 抗因子IIa; aFXa, 抗Xa因子; aPCC, 激活PCC; CI, 置信区间; ICH, 脑出血; OAC, 口服抗凝剂; PCC, 凝血酶原复合物浓缩物。  
1. Pollack CV Jr, et al. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1163–70; 2. Grundtvig J, et al. *Front Neurol.* 2022;13:832903.

The background consists of 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 scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

# DOAC-ICH事件中患者的功能结果能否预测？

# 改善DOAC-ICH的预后



- 逆转可能会减少血肿扩张，这可能与较低的死亡风险和不良神经系统结果的可能性相关<sup>1</sup>



- 血肿扩张的非造影计算机断层扫描预测因子包括混合征、黑洞征、岛征、卫星征和漩涡征<sup>2</sup>



- 降低血压和充分的卒中病房护理是最佳实践，可减少未来的残疾<sup>3</sup>

DOAC逆转剂在ICH中的安全性和结果数据有限<sup>4</sup>

DOAC, 直接口服抗凝剂; ICH, 脑出血。

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.

# 与治疗DOAC-ICH的逆转剂相关的疗效和安全性数据

**Thorsten Steiner教授**

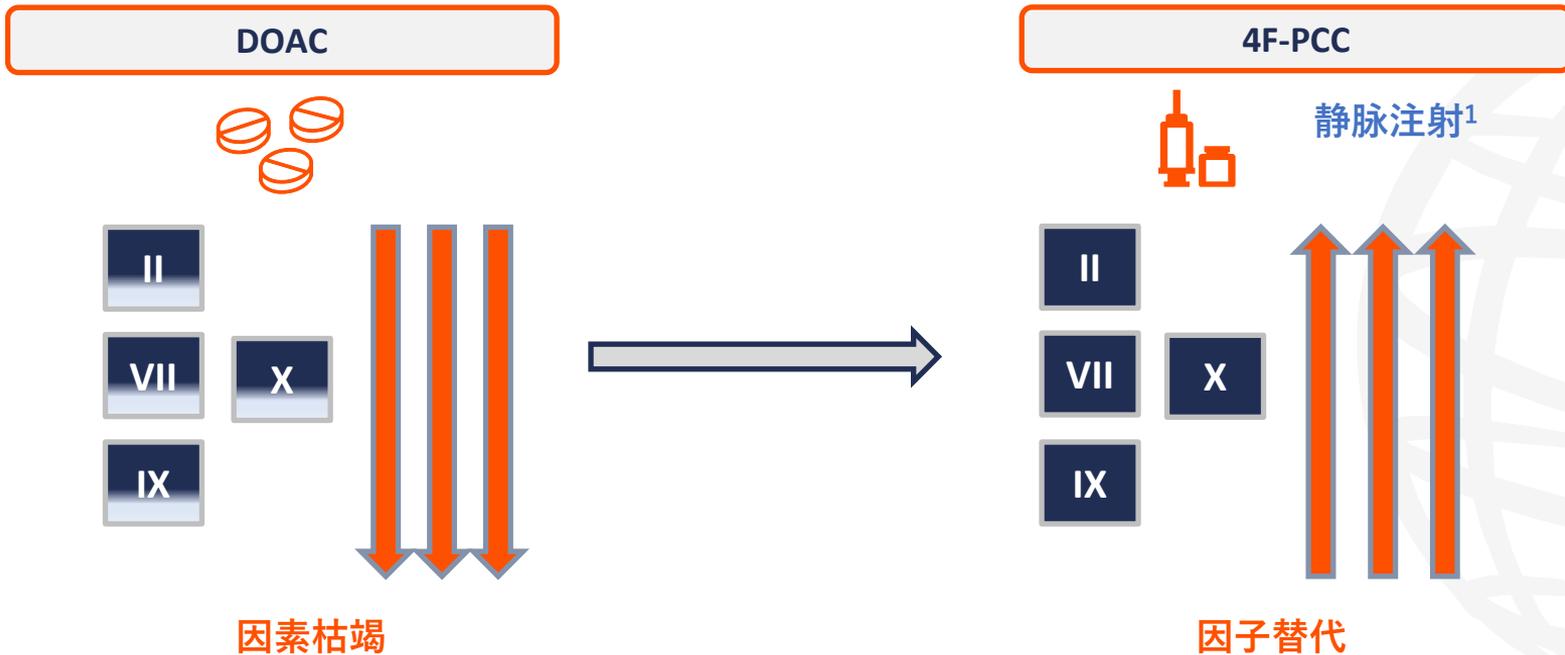
神经病学和神经重症监护教授  
德国法兰克福Höchst临床中心



The background consists of 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 circles of varying sizes, with the largest one at the top. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

# 如何使用 凝血酶原复合物浓缩策略来 管理DOAC-ICH？

# 4F-PCC的作用机制



4F-PCC（用于标签外管理DOAC-ICH）替代枯竭的凝血因子<sup>2</sup>

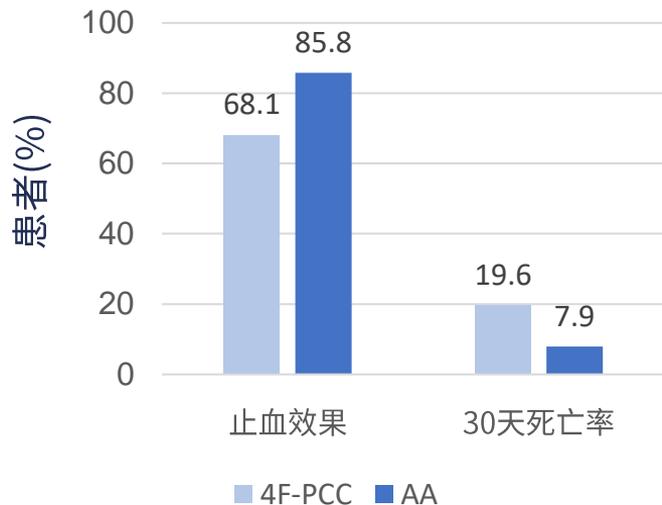
4F-PCC, 四因子凝血酶原复合物浓缩物; DOAC, 直接口服抗凝剂; ICH, 颅内出血。

1. 美国食品药品监督管理局。凝血酶原复合物浓缩物PI。下载网址: [www.fda.gov/media/85512/download](http://www.fda.gov/media/85512/download) (访问日期: 2023年7月11日);

2. Whaley PM, et al. *J Pharm Pract.* 2022;8971900221148034.

# 4F-PCC试验证据

4F-PCC与AA的止血效果与安全性间接比较

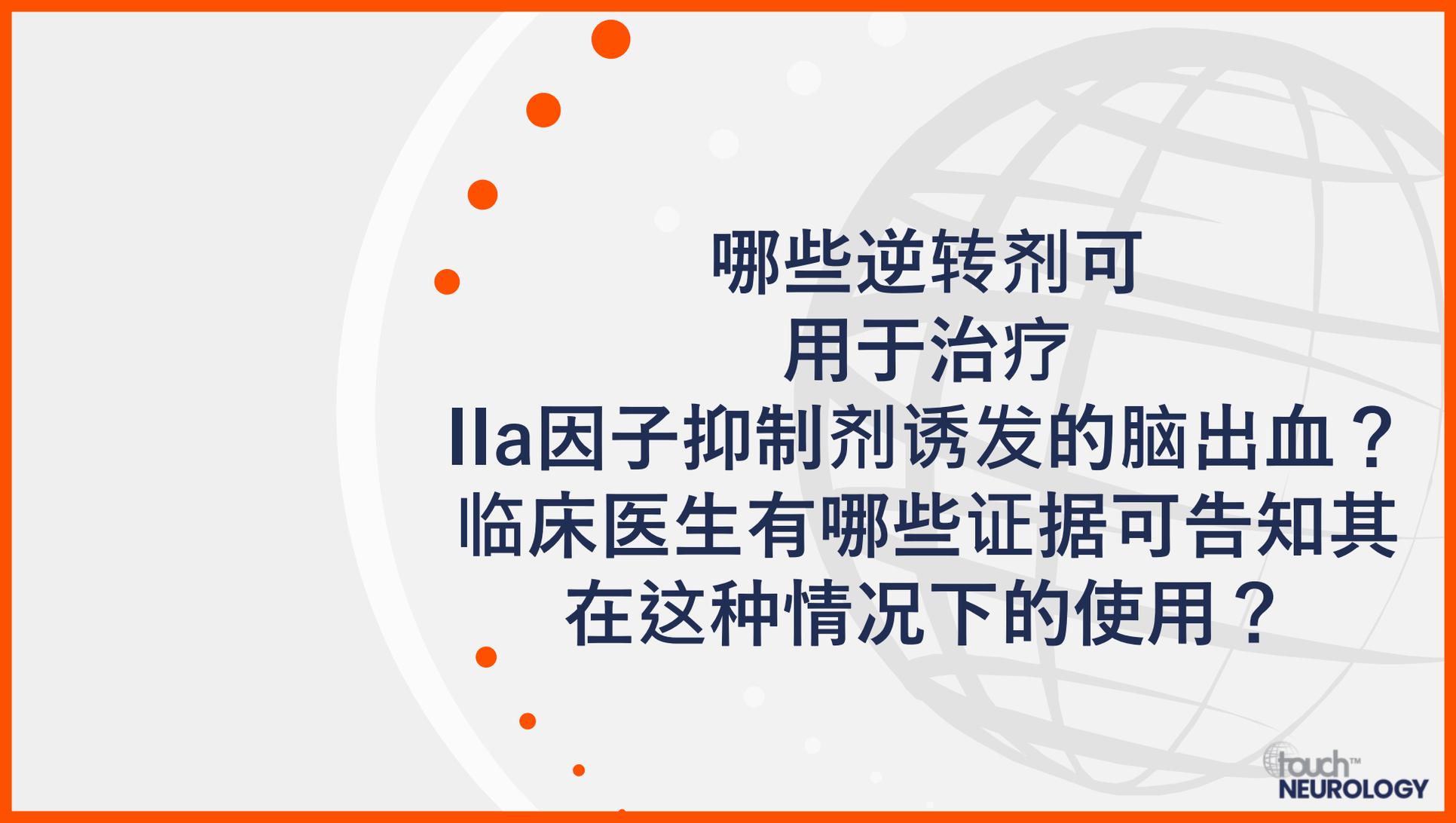


- 回顾性研究
- FXa抑制剂相关的ICH
- N=202  
(4F-PCC: n=95; AA: n=107)

止血效果  
(几率)：  
**2.73**

30天死亡率  
(几率)：  
**0.36**

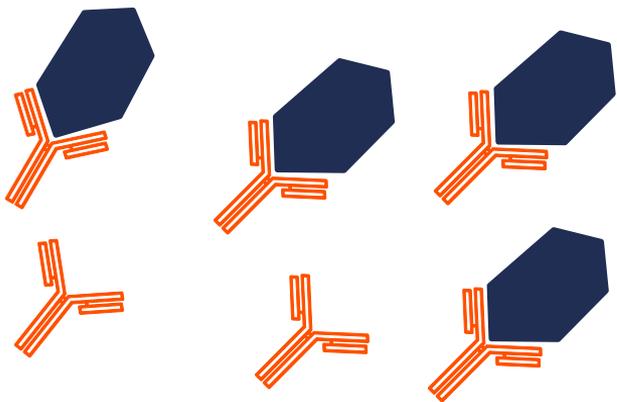
在FXa抑制剂相关的ICH患者中，与AA相比，4F-PCC的止血效果较低，30天死亡率较高



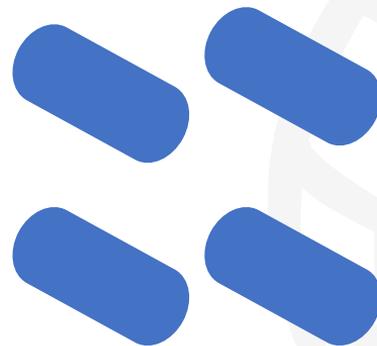
**哪些逆转剂可  
用于治疗**

**IIa因子抑制剂诱发的脑出血？  
临床医生有哪些证据可告知其  
在這種情况下的使用？**

# 依达赛珠单抗的作用机制



依达赛珠单抗 (Idarucizumab)  
与达比加群 (Dabigatran) 结合

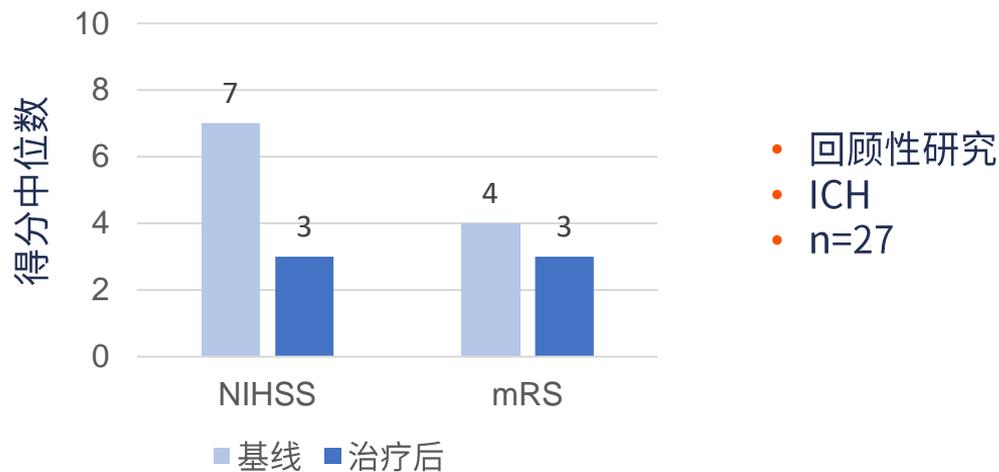


纤维蛋白的形成

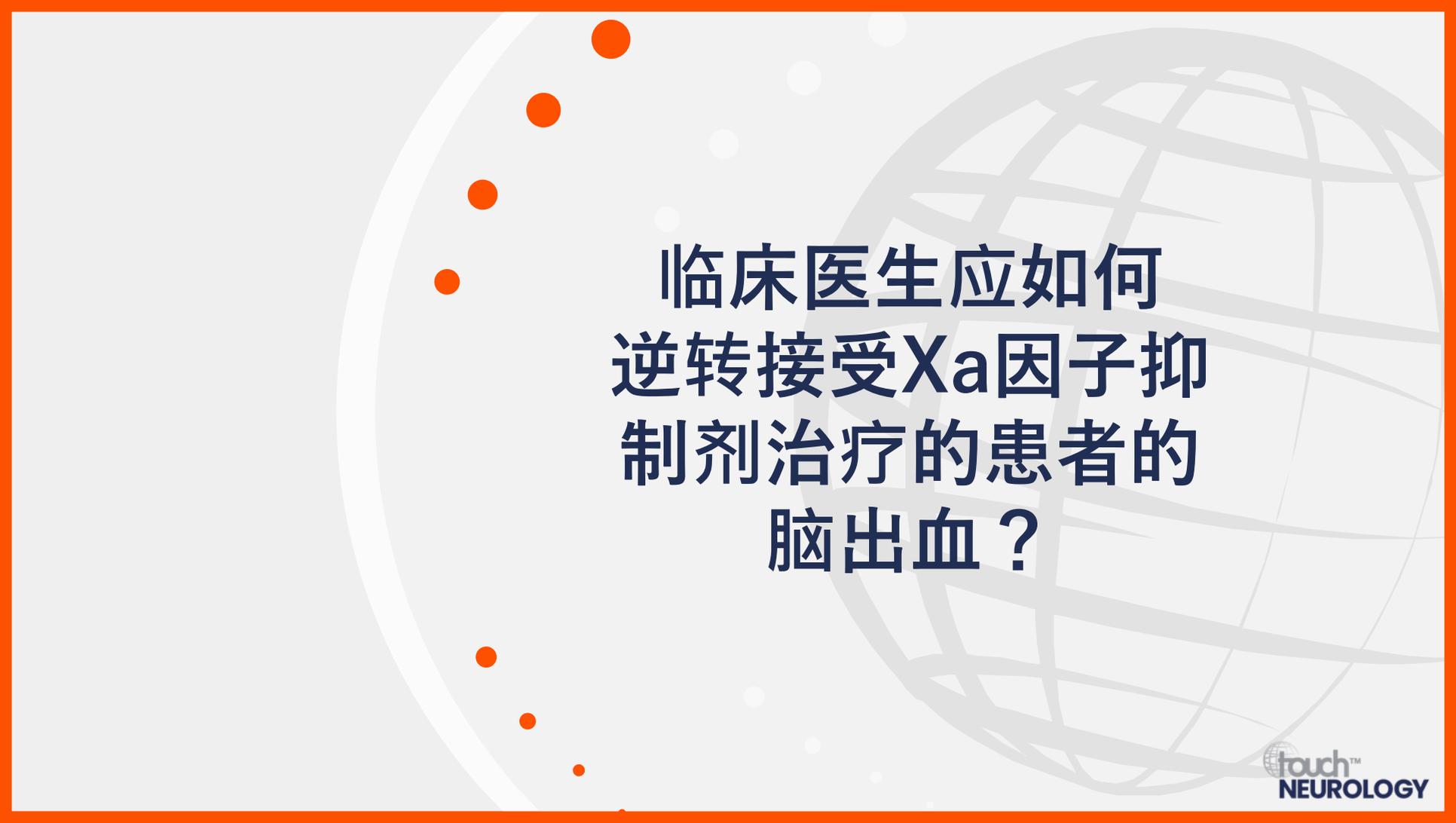
依达赛珠单抗以高亲和力和特异性与达比加群结合，逆转抗凝作用

# 依达赛珠单抗在ICH中的试验证据

评估依达赛珠单抗的可行性、有效性和安全性

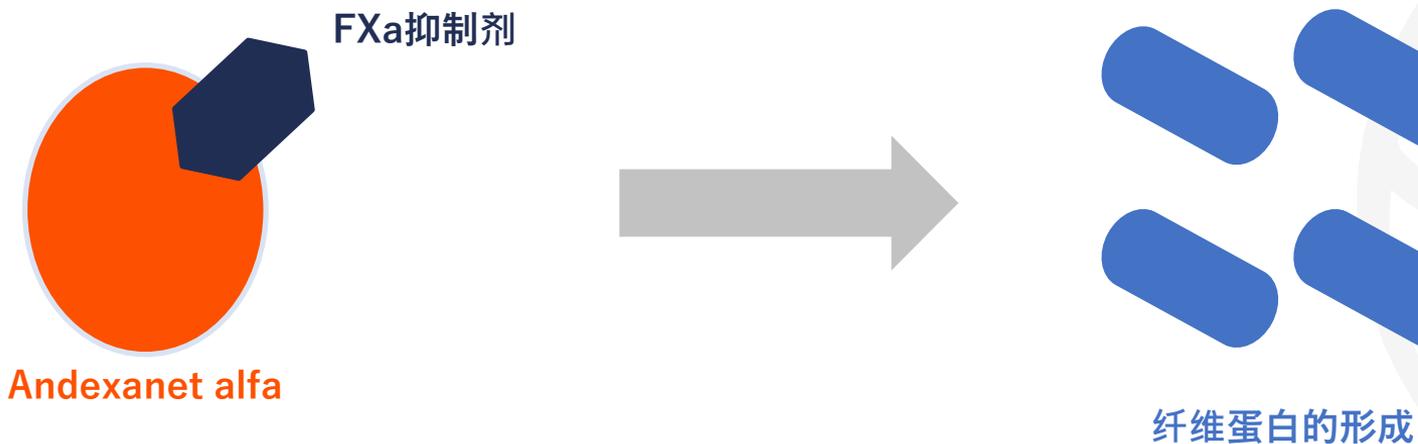


依达赛珠单抗与ICH患者的预后改善、血肿生长和死亡风险降低相关

The background consists of 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 circles of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray, white, and orange.

# 临床医生应如何 逆转接受Xa因子抑 制剂治疗的患者的 脑出血？

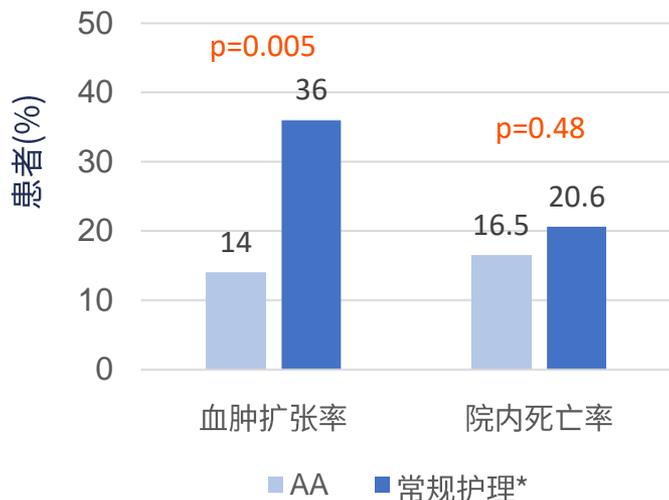
# Andexanet alfa的作用机制



Andexanet alfa通过静脉注射并与FXa抑制剂特异性结合，以逆转抗凝作用

# Andexanet alfa的试验证据

AA与常规护理的有效性和安全性\*

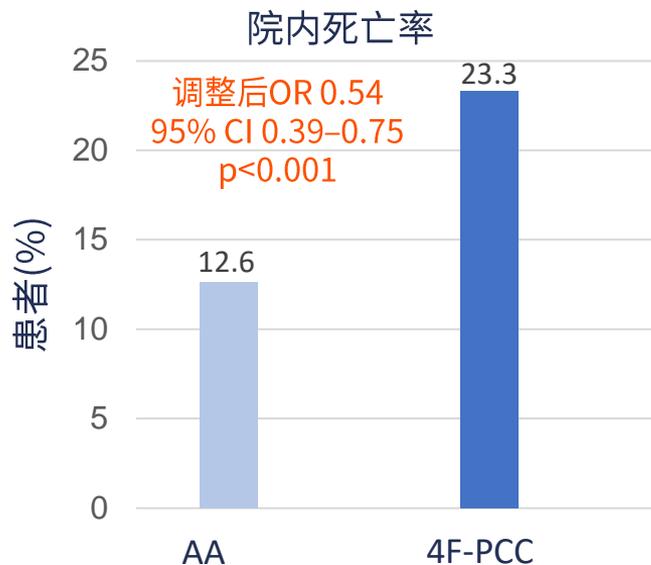


- RETRACE-II队列研究的间接比较研究与ANNEXA-4临床试验的事后分析
- FXa抑制剂相关的ICH
- N=182 (AA: n=85; 常规护理: n=97)

与常规治疗相比，AA与较低的血肿扩张率和院内死亡率相关。然而，临床结果的改善并不显著

\*在RETRACE-II研究期间（2011–2015年），常规护理包括根据医生的判断进行治疗以及根据现有国际指南进行止血治疗。  
AA, andexanet alfa; FXa, Xa因子; ICH, 脑出血。  
Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532–43.

# Andexanet alfa使用的真实世界数据探索



- Andexanet alfa与4F-PCC治疗患者的院内死亡率比较
- FXa抑制剂相关的ICH
- AA (n=666); 4F-PCC (n=662)

对于利伐沙班或阿哌沙班相关大出血的患者，与4F-PCC相比，AA与院内死亡率的可能性降低50%



# 当前治疗方案的局限性和未满足的需求是什么？

# 改善接受DOAC-ICH逆转剂的患者治疗结果



- DOAC-ICH逆转策略的个体化应考虑ICH的严重程度和逆转时间窗口



- 需要更多来自随机临床试验的数据来帮助确定最佳逆转策略

由于涉及DOAC-ICH患者的异质队列的研究信息不足，确定血肿扩大的风险具有挑战性

# 优化止血稳定性和随后的健康结果

Truman Milling博士

美国德克萨斯州  
德克萨斯大学奥斯汀分校戴尔医学院  
副教授





# DOAC-ICH患者使用逆转剂的指南建议是什么？

# DOAC-ICH逆转剂的现行指南

ESO 2019<sup>1</sup>

ACC 2020<sup>2</sup>

AHA/ASA 2022<sup>3</sup>

AA

- 利伐沙班和阿哌沙班对比不治疗 (弱推荐)

- 如果关键部位出血，利伐沙班和阿哌沙班

- FXa抑制剂

依达赛珠单抗

- 达比加群

- 达比加群如果危及生命/失控出血

- 直接凝血酶抑制剂

PCC

- 艾多沙班
- 如果没有AA，则使用利伐沙班和阿哌沙班

- 如果没有特定抑制剂，可以使用\*

- 如果没有特异性抑制剂，也可使用\*

\*特定抑制剂包括依达赛珠单抗和Andexanet alfa。

AA, andexanet alfa; ACC, 美国心脏病学会; AHA, 美国心脏协会; ASA, 美国中风协会; DOAC, 直接口服抗凝剂;

ESO, 欧洲中风组织; FXa, Xa因子; ICH, 脑出血; PCC, 凝血酶原复合物浓缩物。

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.

**在使用逆转剂治疗DOAC-  
ICH时，临床医生应考虑哪  
些患者个体特征？**

# 个性化护理的主要考虑因素



ICH严重程度



立即需要手术减压



肌酐清除率



血肿扩大的预期风险



距上次服用DOAC时间



治疗设施中特定DOAC  
逆转剂的可用性

ICH后进行DOAC逆转需要务实的患者选择，并且应根据临床表现和恶化率在一段时间内进行



# 临床上应如何定义和测量 逆转剂的止血效果？

# 止血效果标准

ISTH SSC抗凝控制小组委员会2021

12



血肿稳定或  
增加<35%

24



GOS-E或任何经过验证  
的评分系统不会恶化

48



无需进一步  
使用止血剂治疗\*

48



出血管理不需要计划  
外（再次）干预



没有侵入性干预/在不  
超过预期失血量的情  
况下进行



出院时无神经系统恶化  
/功能障碍

\*还包括凝血因子或输注血液制品。

GOS-E, 扩展格拉斯哥结果量表; h, 小时; ISTH, 国际血栓与止血学会; SSC, 科学和标准化委员会。

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

# ICH后何时应恢复DOAC治疗？

# ICH后何时应恢复DOAC治疗？



对于自发性ICH且处于血栓栓塞事件高风险的患者，**尽早恢复**抗凝治疗**以预防血栓栓塞并发症**是合理的



对于非瓣膜性AF和自发性ICH患者，**可根据获益和风险**考虑恢复抗凝治疗**以预防血栓栓塞事件并降低全因死亡率**



对于决定重新开始抗凝治疗的AF和自发性ICH患者，**在权衡特定患者特征后**，**可考虑在ICH后约7-8周开始抗凝治疗**，**以优化风险和获益的平衡**