

**Integration der neuesten Erkenntnisse
über Umkehrmittel für direkte orale
Antikoagulanzen bei Patienten mit
intrazerebraler Blutung
in die klinische Praxis**

Rechtliche Hinweise und Haftungsausschluss

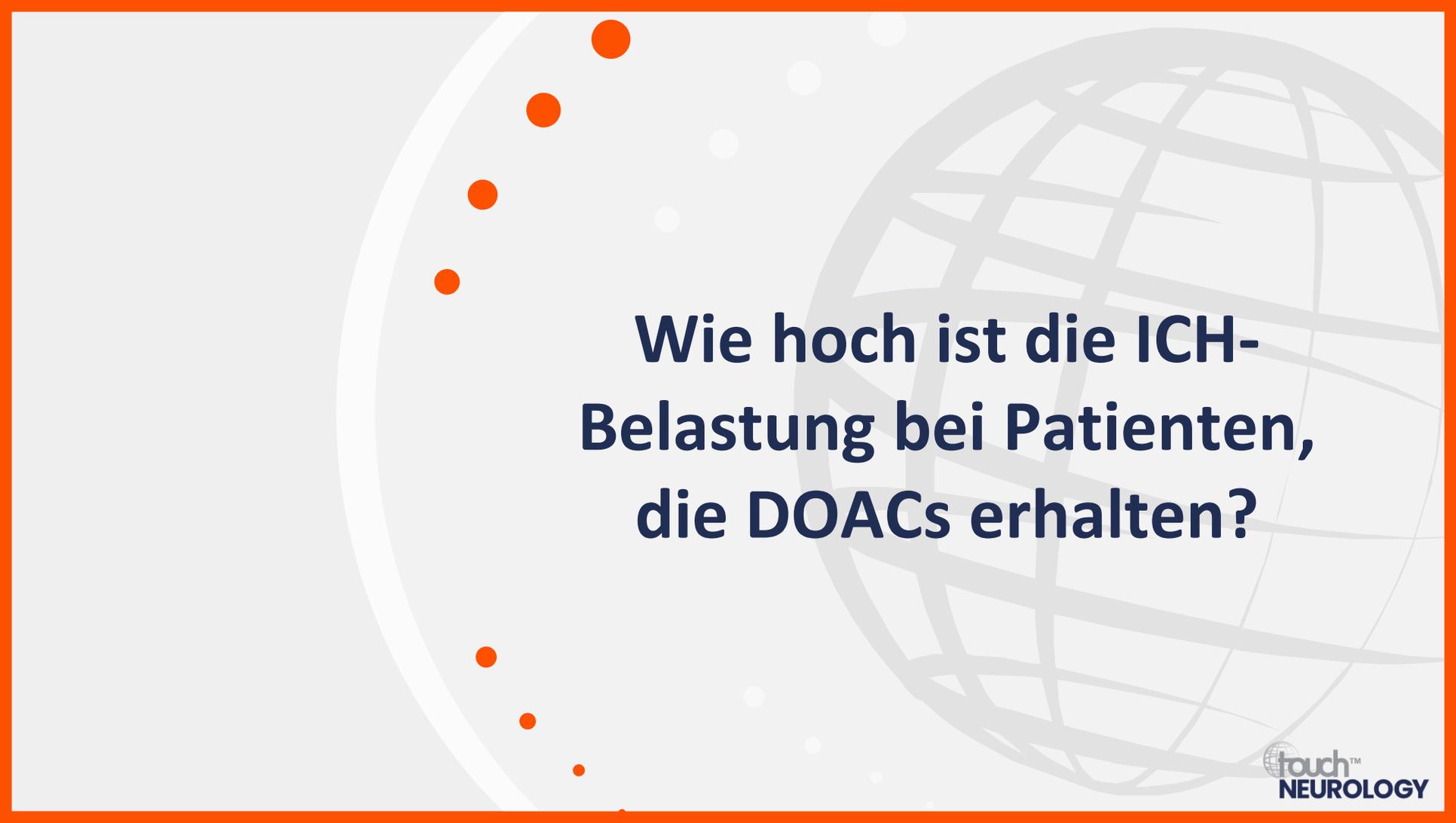
- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Eine Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch USF Health oder touchIME wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in USF Health- oder touchIME -Aktivitäten weder ausgesprochen noch impliziert*
- *USF Health und touchIME übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*

Die Auswirkungen von ICH bei Patienten, die DOACs erhalten

Prof. Hanne Christensen

Professorin für Neurologie,
Universität Kopenhagen,
Dänemark

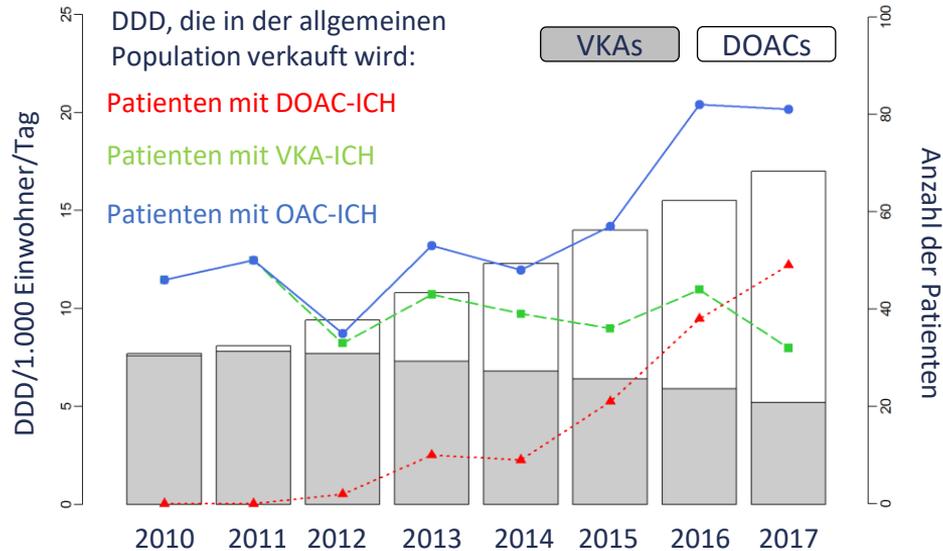




Wie hoch ist die ICH- Belastung bei Patienten, die DOACs erhalten?

Risiko und Auswirkungen von DOAC-ICH auf Patienten

ICH in Verbindung mit der Einnahme von Antikoagulanzen^{1*}



30-bis-90-Tage-Sterblichkeitsrate:²

40–65 %

Funktionelle Unabhängigkeit nach 6 Monaten:³

~20 %

Der verstärkte Einsatz von DOACs, eine mögliche Ausweitung der Indikationen und die alternde Bevölkerung werden höchstwahrscheinlich zu einem weiteren Anstieg der OAC-bezogenen ICH führen, obwohl das relative ICH-Risiko durch DOACs reduziert wird⁴

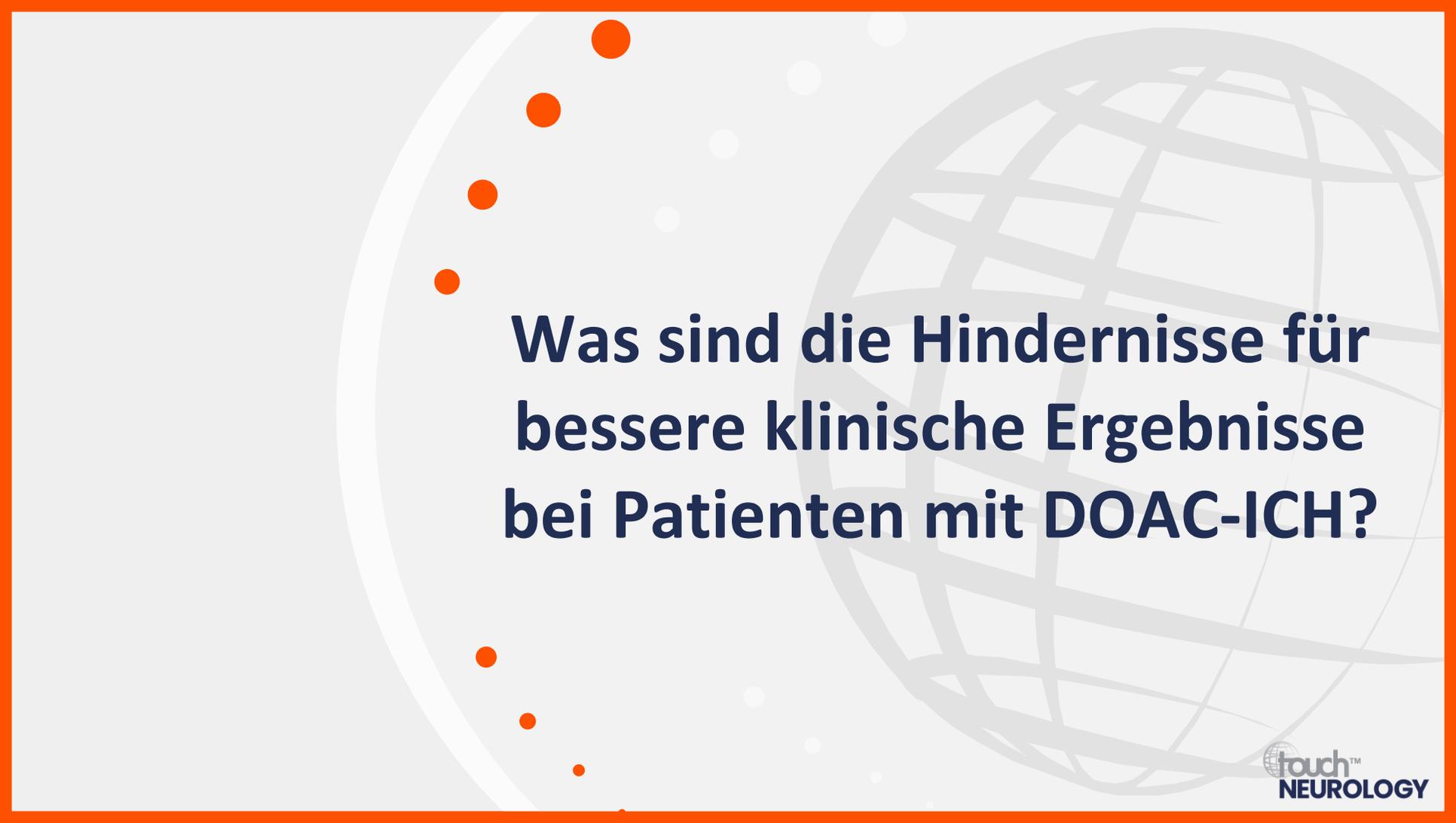
*Analyse von 451 Patienten aus der Studie Capital Region Anticoagulation-related ICH (COOL-ICH).

Abbildung mit Genehmigung reproduziert: Christensen H, *Eur Stroke J* (6/2) pp. 143–150. Copyright © 2021 Sage. DOI: 10.1177/23969873211008770.

DDD, definierte Tagesdosis; DOAC, direktes orales Antikoagulans; ICH, intrazerebrale Blutung; OAC, orales Antikoagulans; VKA, Vitamin-K-Antagonist.

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;

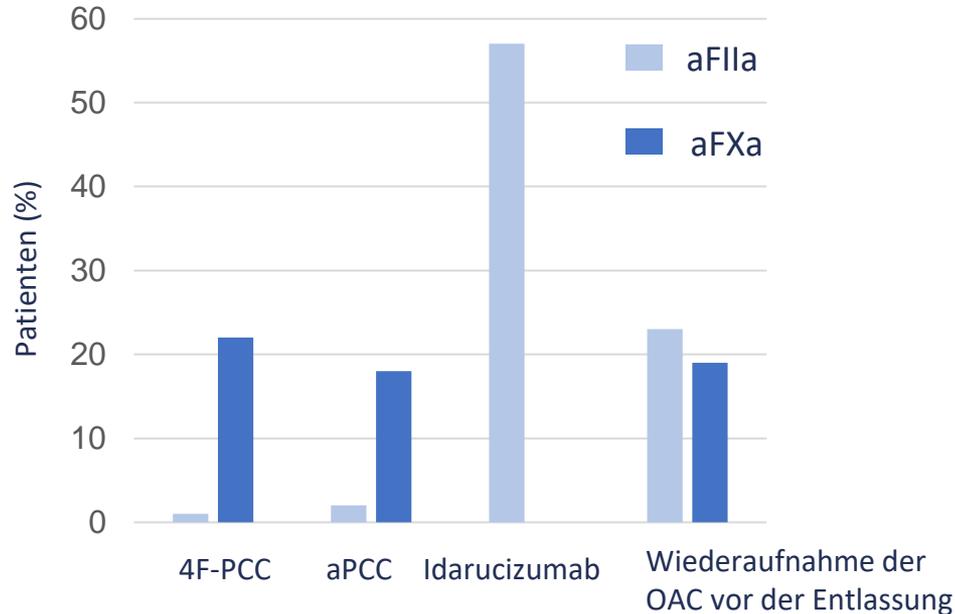
4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306.

The background 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.

**Was sind die Hindernisse für
bessere klinische Ergebnisse
bei Patienten mit DOAC-ICH?**

Klinische Anwendung von OAC-Umkehrmitteln

Verwendung von Umkehrmitteln bei akuter Blutung im Zusammenhang mit OAC¹



Unterschied in der Inanspruchnahme pharmakologischer Interventionen zwischen Männern und Frauen nach einer OAC-bezogenen ICH (bereinigte Odds-Ratio):²

0,52
(95 % KI 0,32–0,84)

Die Verwendung von OAC-Umkehrmitteln in der täglichen klinischen Praxis ist heterogen^{1,2}

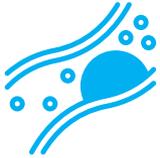
4F-PCC, 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat; aFIIa, Anti-Faktor IIa-Aktivität; aFXa, Anti-Faktor Xa-Aktivität; aPCC, aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; ICH, intrazerebrale Blutung; KI, Konfidenzintervall; OAC, orales Antikoagulans; PCC, Prothrombinkomplex-Konzentrat.

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

The background features a large, faint 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 overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

**Können die funktionellen
Ergebnisse der Patienten im
Falle einer DOAC-ICH
vorhergesagt werden?**

Verbesserung der Prognose von DOAC-ICH



- Die Umkehrung kann die Ausdehnung des Hämatoms verringern, was mit einem geringeren Sterberisiko und einer geringeren Wahrscheinlichkeit schlechter neurologischer Ergebnisse verbunden sein kann¹



- Zu den Computertomographie-Prädiktoren ohne Kontrastmittel für die Hämatomausdehnung gehören das Blend Sign, das Black Hole Sign, das Island Sign, das Satellite Sign und das Swirl Sign²



- Blutdrucksenkung und adäquate Versorgung auf der Schlaganfallstation sind bewährte Verfahren und können künftige Behinderungen verringern³

Die Daten zur Sicherheit und zu den Ergebnissen von DOAC-Umkehrmitteln bei ICH sind begrenzt⁴

DOAC, direktes orales Antikoagulans; ICH, intrazerebrale Blutung.

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.

Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Zusammenhang mit Umkehrmitteln zur Behandlung von DOAC-ICH

**Prof. Dr. med. Thorsten
Steiner, MME**

Chefarzt der Klinik für Neurologie und
Neurologische Intensivmedizin,
Klinikum Frankfurt Höchst, Deutschland

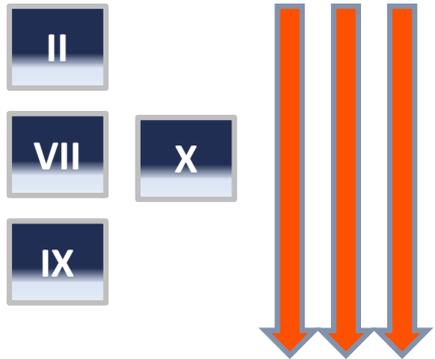




**Wie wurden
Prothrombinkomplex-
Konzentrate zur Behandlung
von DOAC-ICH eingesetzt?**

Der Wirkmechanismus von 4F-PCC

DOACs



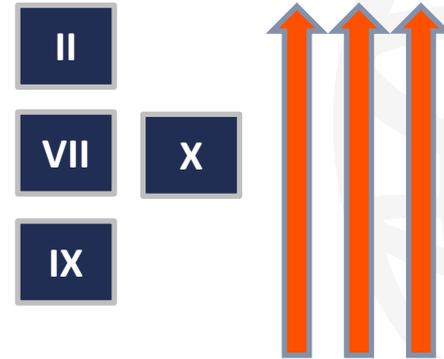
Erschöpfung der Faktoren



4F-PCC



Intravenöse
Verabreichung¹



Ersetzen der Faktoren

4F-PCC (Verwendung zu einer nicht zugelassenen Off-Label-Behandlung von DOAC-ICH) ersetzt verbrauchte Gerinnungsfaktoren²

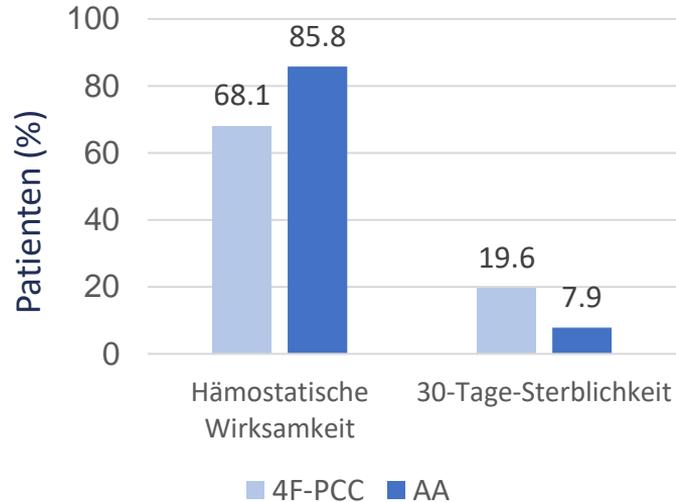
4F-PCC, 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat; DOAC, direktes orales Antikoagulans; ICH, intrakranielle Blutung.

1. FDA. Prothrombin complex concentrate PI. Verfügbar unter: www.fda.gov/media/85512/download (Zugriff am 11. Juli 2023);

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

Studienergebnisse zu 4F-PCC

Indirekter Vergleich der hämostatischen
Wirksamkeit und Sicherheit von 4F-PCC
gegenüber AA



- Retrospektive Studie
- FXa-Inhibitor-assoziierte ICH
- N=202
(4F-PCC: n=95; AA: n=107)

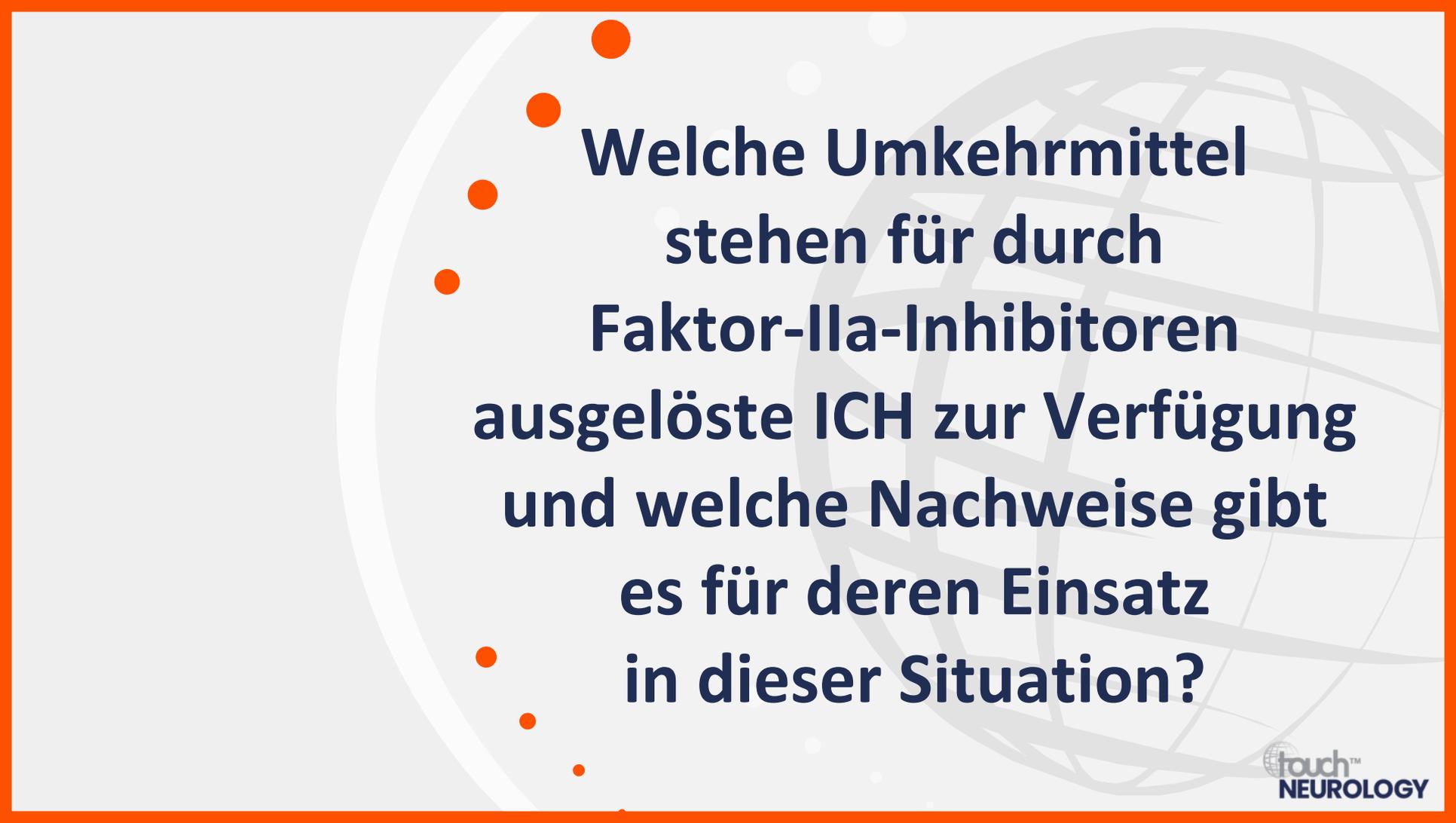
Hämostatische Wirksamkeit
(Odds-Ratio):

2,73

30-Tage-Sterblichkeit
(Odds-Ratio):

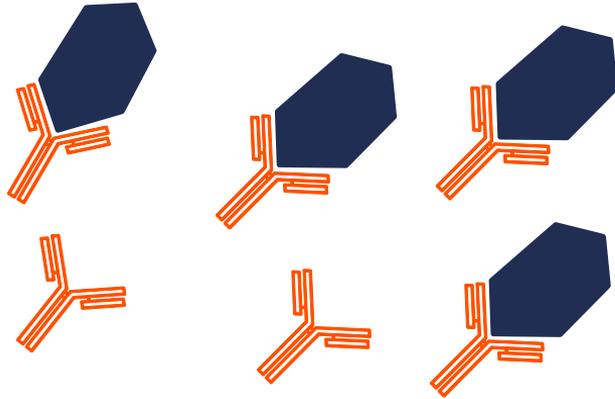
0,36

4F-PCC ist mit einer geringeren hämostatischen Wirksamkeit und einer höheren 30-Tage-Mortalität im Vergleich zu AA bei Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziiierter ICH verbunden

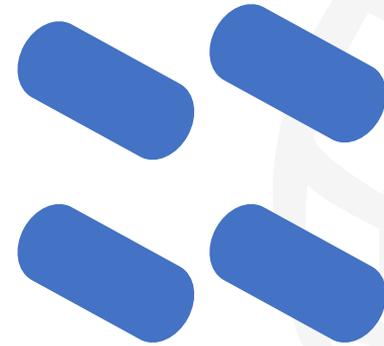
The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The text is centered on the slide in a bold, dark blue font.

**Welche Umkehrmittel
stehen für durch
Faktor-IIa-Inhibitoren
ausgelöste ICH zur Verfügung
und welche Nachweise gibt
es für deren Einsatz
in dieser Situation?**

Der Wirkmechanismus von Idarucizumab



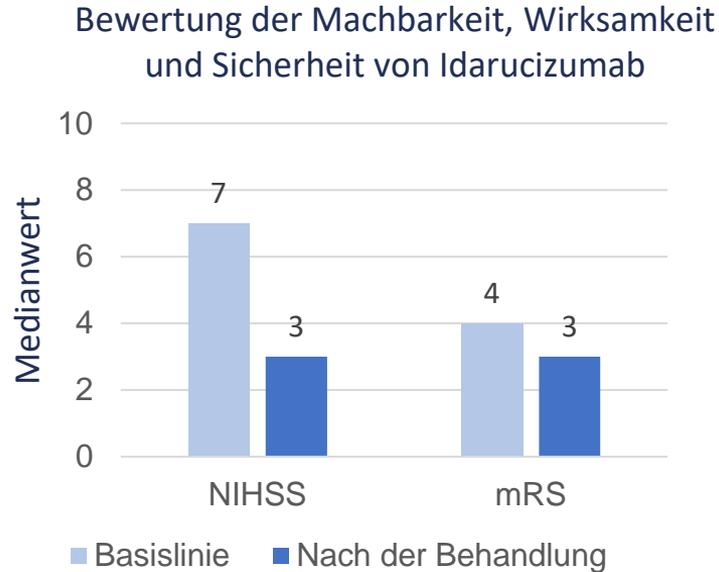
Idarucizumab bindet an Dabigatran



Bildung von Fibrin

Idarucizumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an Dabigatran, um die gerinnungshemmende Wirkung umzukehren

Studienergebnisse zu Idarucizumab bei ICH

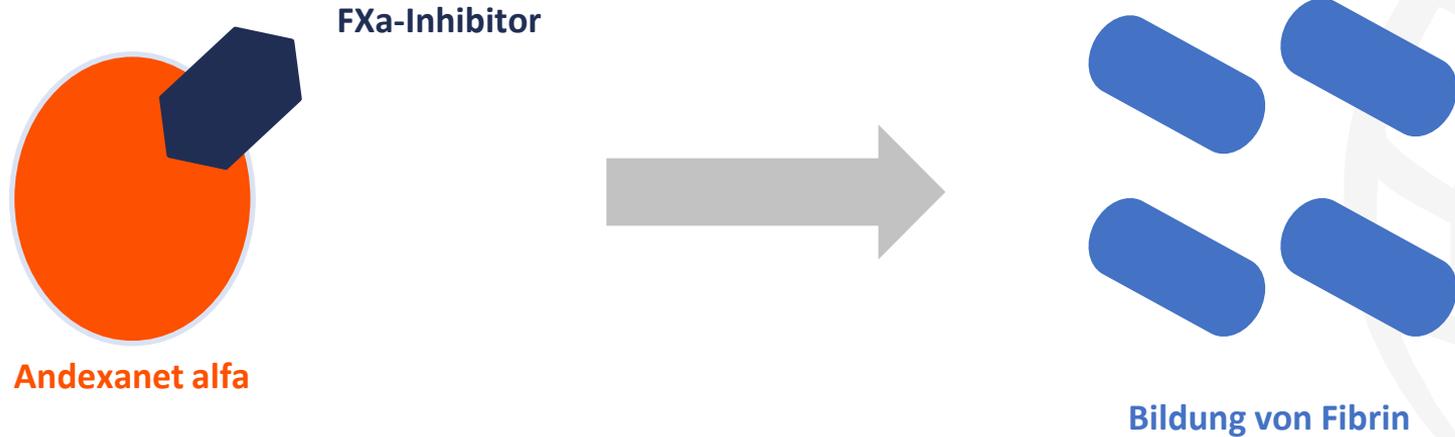


- Retrospektive Studie
- ICH
- n=27

Idarucizumab ist mit verbesserten Ergebnissen und einem geringeren Risiko für Hämatomwachstum und Sterblichkeit bei Patienten mit ICH verbunden

- **Wie sollten Kliniker ICH bei Patienten rückgängig machen, die einen Faktor-Xa-Hemmer erhalten haben?**

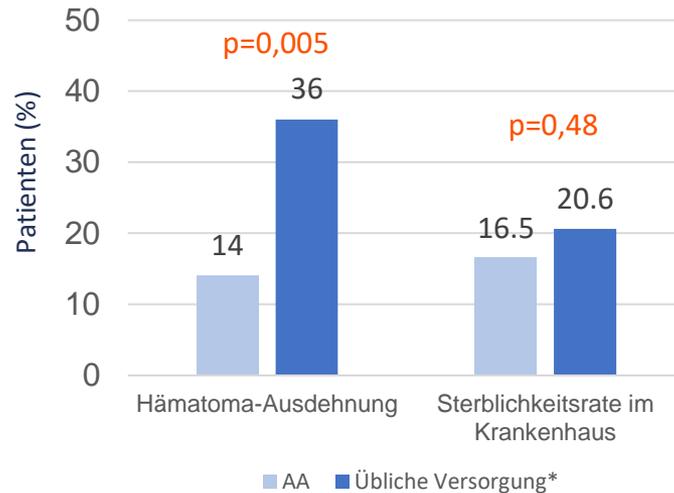
Wirkmechanismus von Andexanet alfa



Andexanet alfa wird intravenös verabreicht und bindet spezifisch an FXa-Inhibitoren, um die gerinnungshemmende Wirkung umzukehren

Studienergebnisse zu Andexanet alfa

Wirksamkeit und Sicherheit von AA gegenüber übliche Behandlung*



- Indirekte Vergleichsstudie der RETRACE-II-Kohortenstudie gegenüber der Post-hoc-Analyse der klinischen Studie ANNEXA-4
- FXa-Inhibitor-bedingte ICH
- N=182
(AA: n=85; übliche Versorgung: n=97)

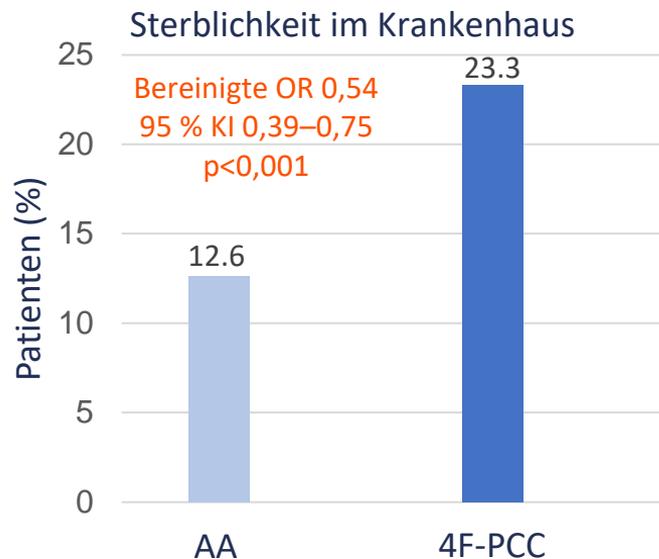
AA war mit einer geringeren Hämatomausdehnung und einer niedrigeren Sterblichkeitsrate im Krankenhaus verbunden als die übliche Behandlung. Die Verbesserung der klinischen Ergebnisse war jedoch nicht signifikant

*Die übliche Versorgung umfasste die Behandlung nach dem Ermessen des Arztes und die hämostatische Behandlung auf der Grundlage der verfügbaren internationalen Leitlinien während des RETRACE-II-Studienzeitraums (2011-2015).

AA, Andexanet alfa; FXa, Faktor Xa; ICH, intrazerebrale Blutung.

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

Daten aus der Praxis zur Verwendung von Andexanet alfa



- Vergleich der Sterblichkeit im Krankenhaus bei Patienten, die mit Andexanet alfa und 4F-PCC behandelt wurden
- FXa-Inhibitor-bedingte ICH
- AA (n=666); 4F-PCC (n=662)

AA war bei Patienten mit Rivaroxaban- oder Apixaban-assoziierten schweren Blutungen mit einer um 50 % geringeren Wahrscheinlichkeit einer Krankenhaussterblichkeit verbunden als 4F-PCC



**Wo liegen die Grenzen
der derzeitigen
Behandlungsmöglichkeiten
und der ungedeckte Bedarf?**

Verbesserung der Behandlungsergebnisse von Patienten, die Umkehrmittel für DOAC-ICH erhalten



- Die Individualisierung der Umkehrstrategie für DOAC-ICH sollte den Schweregrad der ICH und das Zeitfenster für die Umkehr berücksichtigen



- Es werden mehr Daten aus randomisierten klinischen Studien benötigt, um die optimalen Umkehrstrategien zu bestimmen

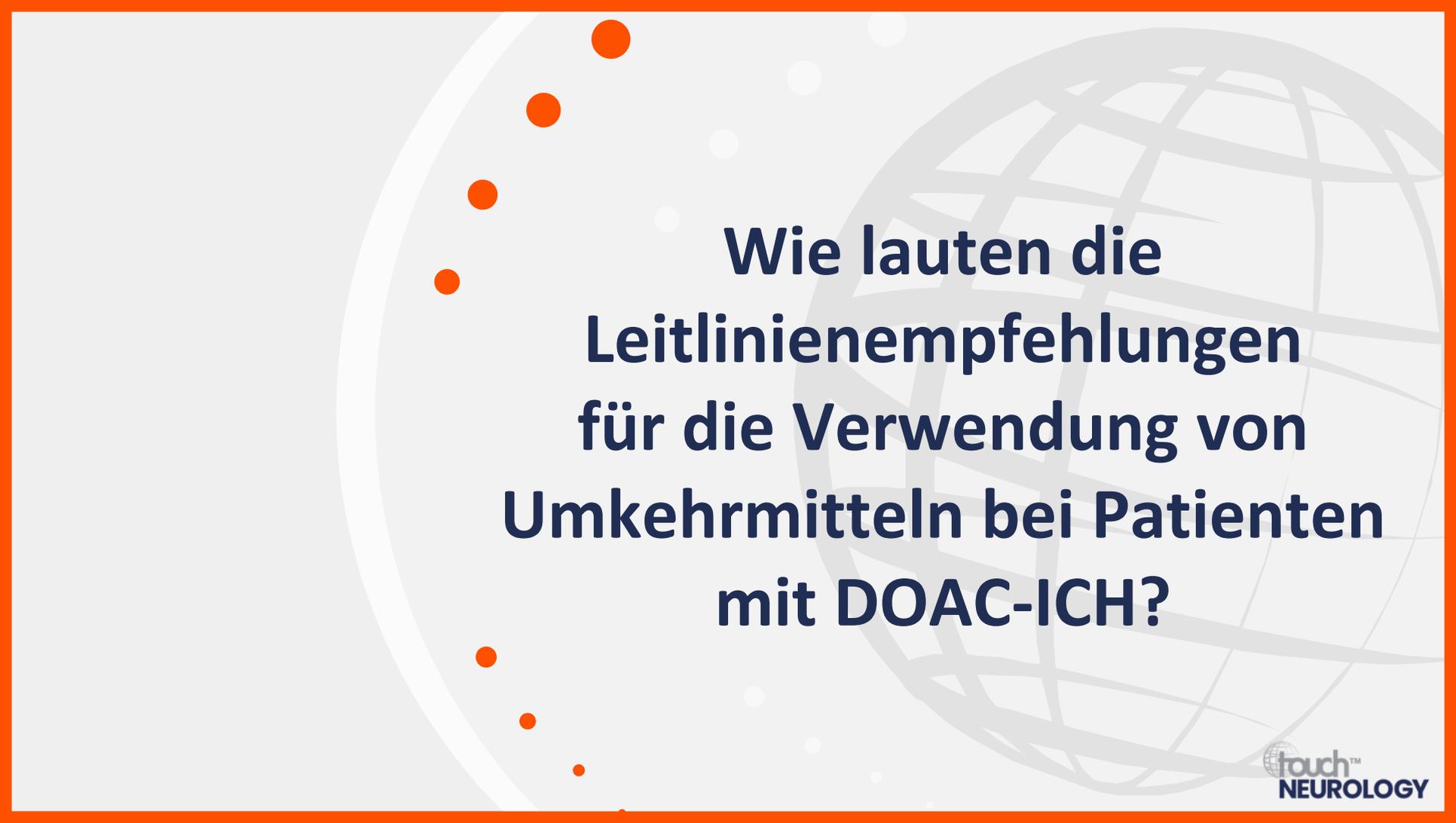
Es ist schwierig, das Risiko einer Hämatomausweitung zu bestimmen, da nicht genügend Informationen aus Studien mit einer heterogenen Kohorte von Patienten mit DOAC-ICH vorliegen

Optimierung der hämostatischen Stabilisierung und der nachfolgenden Gesundheitsergebnisse

Dr. Truman Milling

Außerordentlicher Professor,
Dell Medical School,
University of Texas at Austin,
TX, USA



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.

Wie lauten die Leitlinienempfehlungen für die Verwendung von Umkehrmitteln bei Patienten mit DOAC-ICH?

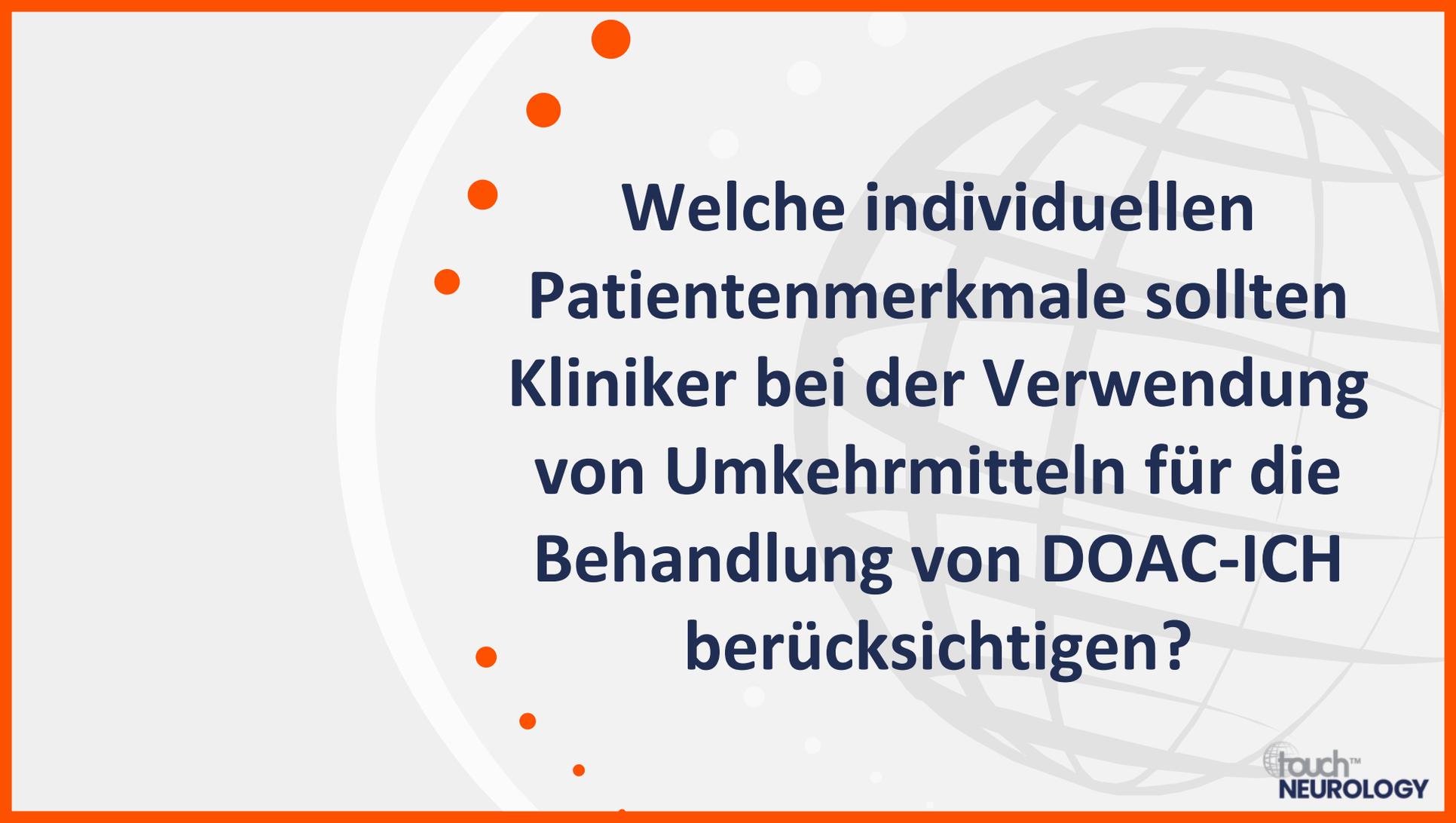
Aktuelle Leitlinien zu DOAC-ICH-Umkehrmitteln

	ESO 2019 ¹	ACC 2020 ²	AHA/ASA 2022 ³
AA	<ul style="list-style-type: none">• Rivaroxaban und Apixaban gegenüber keiner Behandlung (schwache Empfehlung)	<ul style="list-style-type: none">• Rivaroxaban und Apixaban bei Blutungen an kritischen Stellen	<ul style="list-style-type: none">• FXa-Inhibitoren
Idarucizumab	<ul style="list-style-type: none">• Dabigatran	<ul style="list-style-type: none">• Dabigatran bei lebensbedrohlichen/unkontrollierten Blutungen	<ul style="list-style-type: none">• Direkte Thrombin-Inhibitoren
PCC	<ul style="list-style-type: none">• Edoxaban• Rivaroxaban und Apixaban, wenn AA nicht verfügbar	<ul style="list-style-type: none">• Kann verwendet werden, wenn keine spezifischen Inhibitoren verfügbar sind*	<ul style="list-style-type: none">• Kann verwendet werden, wenn keine spezifischen Inhibitoren verfügbar sind*

*Zu den spezifischen Inhibitoren gehören Idarucizumab und Andexanet alfa.

AA, Andexanet alfa; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ASA, American Stroke Association; DOAC, direktes orales Antikoagulans; ESO, European Stroke Organisation; FXa, Faktor Xa; ICH, intrazerebrale Blutung; PCC, Prothrombinkomplex-Konzentrat.

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.



**Welche individuellen
Patientenmerkmale sollten
Kliniker bei der Verwendung
von Umkehrmitteln für die
Behandlung von DOAC-ICH
berücksichtigen?**

Wichtige Überlegungen zur Individualisierung der Pflege



ICH-Schweregrad



Unmittelbare Notwendigkeit
einer chirurgischen
Dekompression



Kreatinin-Clearance



Voraussichtliches Risiko
einer Hämatomausweitung

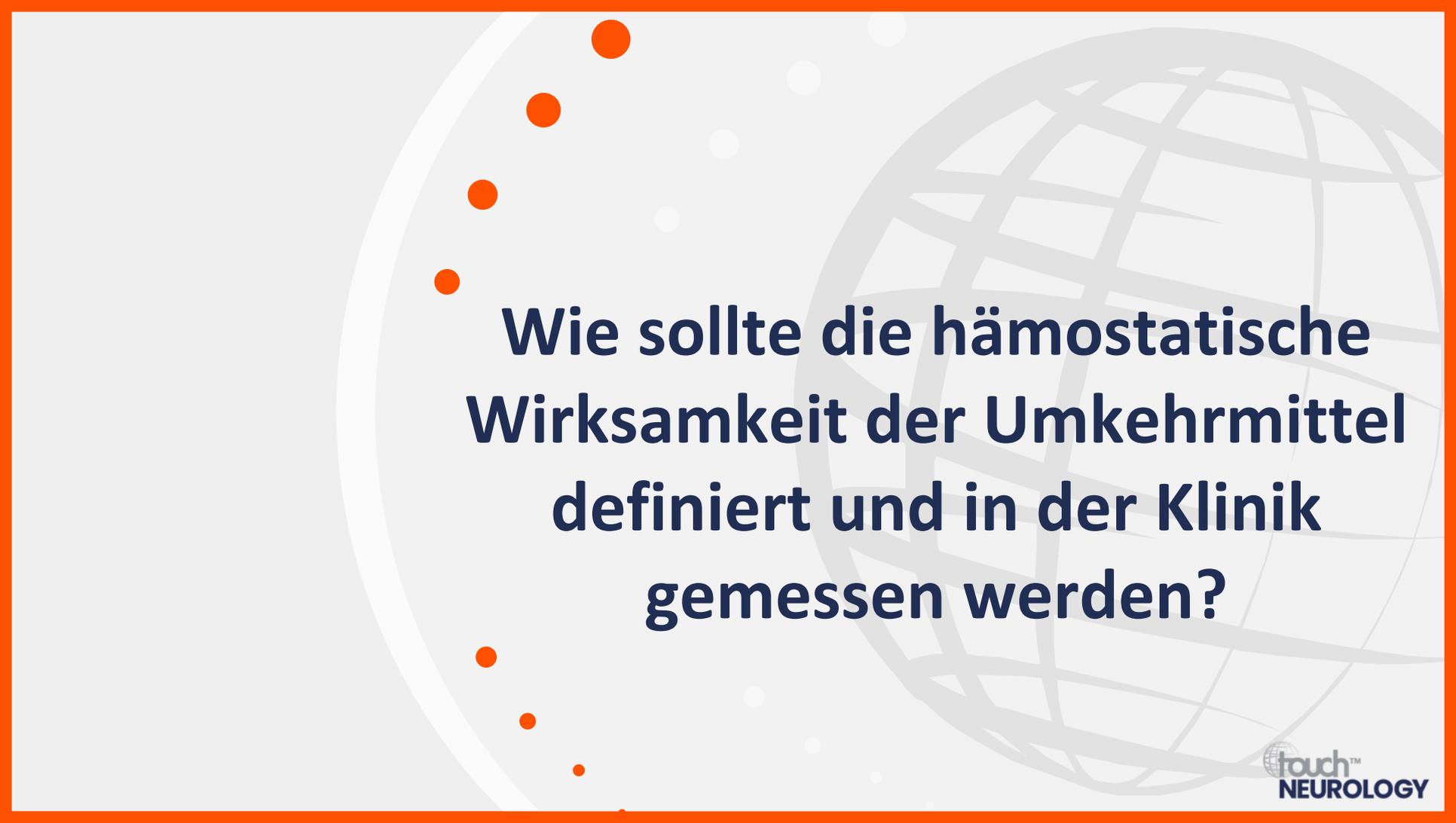


Zeit seit der
letzten Einnahme von DOAC



Verfügbarkeit von
spezifischen DOAC-
Umkehrmitteln in der
behandelnden Einrichtung

Eine pragmatische Auswahl der Patienten ist für die Umkehrung von DOAC nach einer ICH erforderlich und sollte in einem Zeitfenster erfolgen, das auf dem klinischen Erscheinungsbild und der Geschwindigkeit der Verschlechterung basiert



**Wie sollte die hämostatische
Wirksamkeit der Umkehrmittel
definiert und in der Klinik
gemessen werden?**

Hämostatische Wirksamkeitskriterien

ISTH-SSC-Unterausschuss zur Kontrolle der Antikoagulation 2021

12 h



Hämatom stabil oder
zugenommen <35 %

24 h



Keine Verschlechterung des
GOS-E oder eines anderen
validierten Scoring-Systems

48 h



Keine weitere Behandlung
mit hämostatischen Mitteln
erforderlich*

48 h



Es sind keine
außerplanmäßigen
(erneuten) Eingriffe zur
Behandlung von Blutungen
erforderlich



Keine invasiven
Eingriffe/ohne
Überschreitung des
erwarteten Blutverlustes
durchgeführt

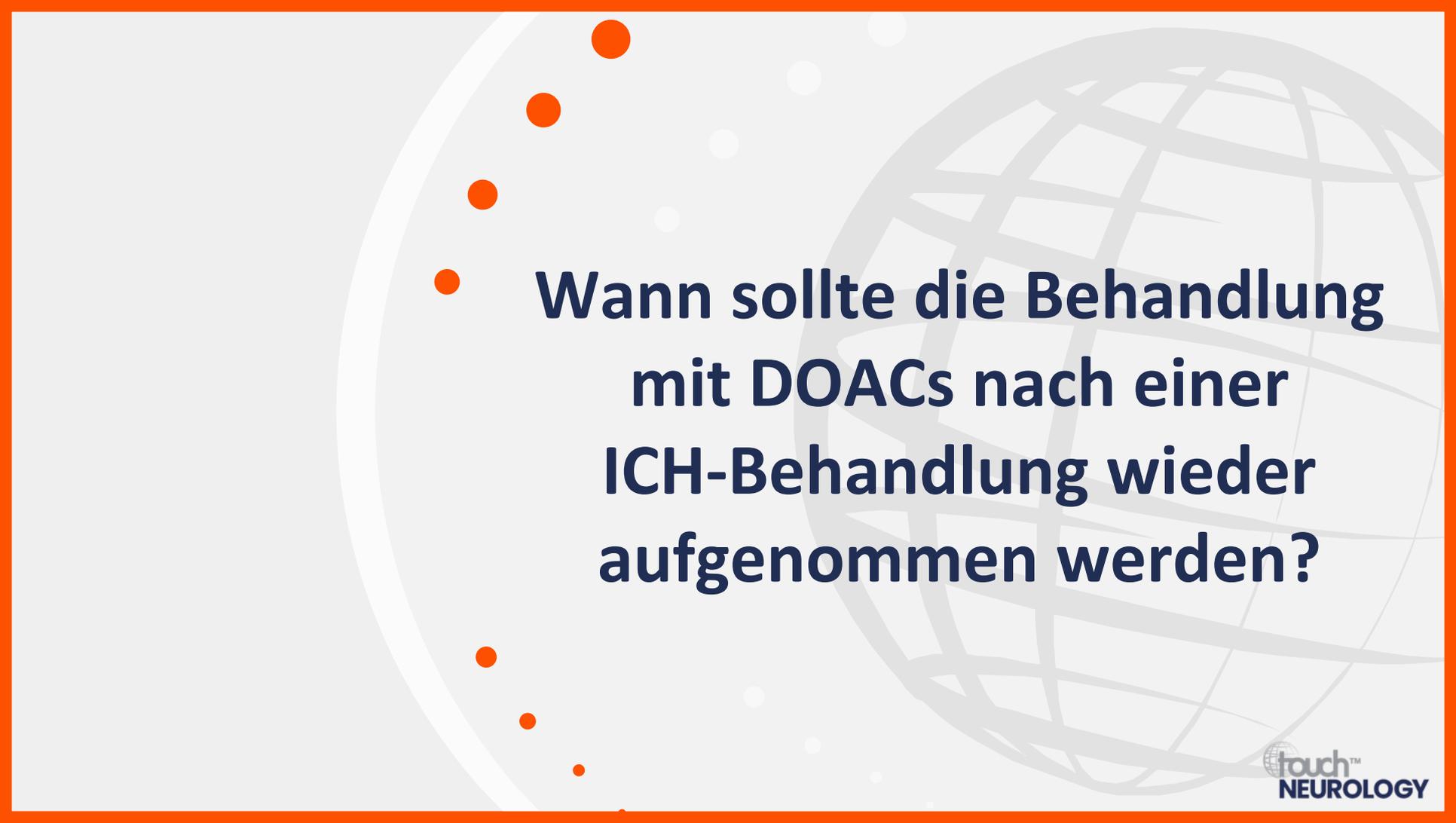


Keine neurologische
Verschlechterung/
Funktionsstörung bei
Entlassung

*Enthält auch Gerinnungsfaktoren oder die Transfusion von Blutprodukten.

GOS-E, Extended Glasgow Outcome Scale; h, Stunden; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; SSC, Scientific and Standardization Committee.

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

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.

**Wann sollte die Behandlung
mit DOACs nach einer
ICH-Behandlung wieder
aufgenommen werden?**

Wiederaufnahme der Einnahme von DOACs nach ICH



Bei Patienten mit spontaner ICH und einem hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse ist eine **frühzeitige Wiederaufnahme** der Antikoagulation **zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen** sinnvoll



Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und spontaner ICH kann die Wiederaufnahme der Antikoagulation zur **Verhinderung thromboembolischer Ereignisse** und zur **Senkung der Gesamtmortalität** unter **Abwägung von Nutzen und Risiko** erwogen werden



Bei Patienten mit Vorhofflimmern und spontaner ICH, bei denen die Entscheidung getroffen wird, die Antikoagulation wieder aufzunehmen, kann der **Beginn der Antikoagulation \approx 7–8 Wochen nach der ICH** nach **Abwägung der spezifischen Patientenmerkmale, um das Gleichgewicht zwischen Risiken und Nutzen zu optimieren**, in Betracht gezogen werden