

Intrakranielle Blutungen in Verbindung mit direkten oralen Antikoagulanzen: Neueste Erkenntnisse zu Umkehrstrategien



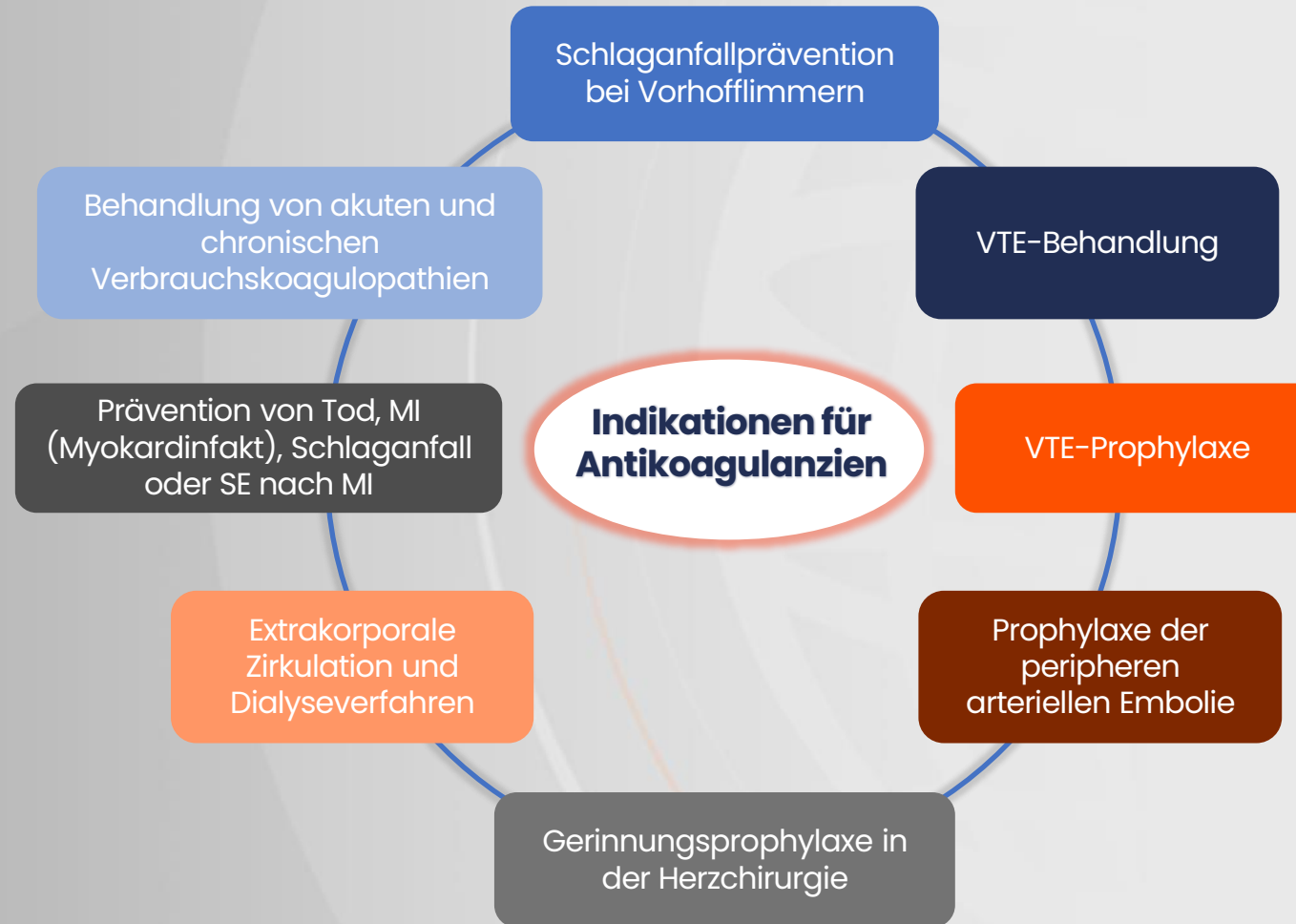
Prof. Dr. med. Jan Beyer-Westendorf
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,
Deutschland

Rechtliche Hinweise

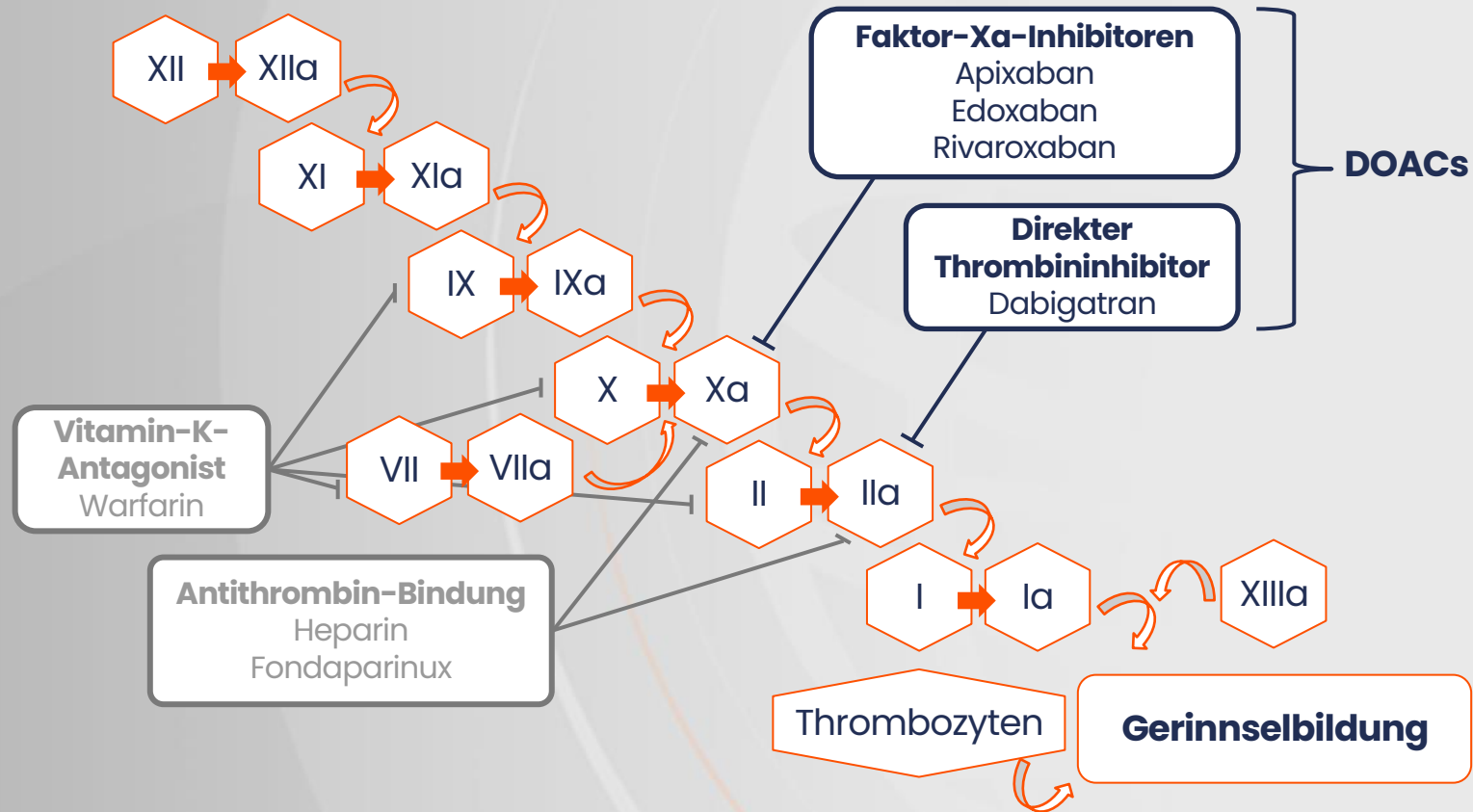
- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME 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 Haftung für Fehler oder Auslassungen*

Risikoabwägung: DOACs in der Praxis

Orale und parenterale Antikoagulanzen haben eine Reihe von Indikationen

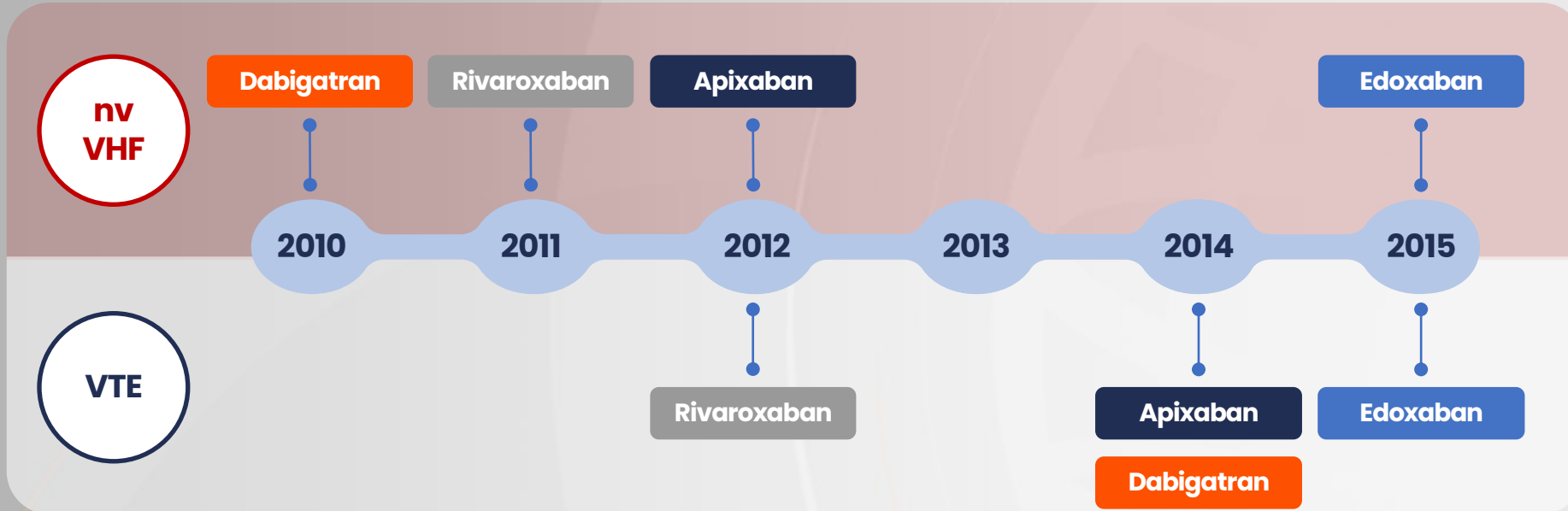


Antikoagulanzen wirken auf verschiedene Komponenten der Gerinnungskaskade^{1,2}



DOACs sind für zahlreiche Indikationen zugelassen

Zeitleiste der wichtigsten FDA-Zulassungen für DOAC-Indikationen¹



Andere zugelassene Indikationen:²⁻⁴

- Thromboseprophylaxe nach Hüft- und/oder Knieoperationen: Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban
- Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit CAD: Rivaroxaban
- VTE-Behandlung bei Kindern und Sekundärprophylaxe: Dabigatran, Rivaroxaban

CAD, koronare Herzkrankheit; DOAC, direktes orales Antikoagulans; DVT, tiefe Venenthrombose; FDA, US Food and Drug Administration; nV VHF, nichtvalvuläres Vorhofflimmern; VTE, venöse Thromboembolie.

1. Arora P, et al. *Res Social Adm Pharm*. 2023;19:1424–31; 2. FDA. Apixaban PI. 2021. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s0341bl.pdf (aufgerufen am 3. Mai 2024); 3. FDA. Dabigatran PI. 2023. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022512s0471bl.pdf (aufgerufen am 3. Mai 2024); 4. FDA. Rivaroxaban PI. 2023. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022406s0411bl.pdf (aufgerufen am 3. Mai 2024).

DOACs haben im Vergleich zu anderen Antikoagulanzen eine Reihe von Vorteilen

DOACs sind bei der Reduzierung des Schlaganfall-/SEE-Risikos, der Mortalität und der wiederkehrenden VTE wirksamer im Vergleich zu VKA-Therapien

VHF-Population¹

Kombinierter Schlaganfall/SEE*



N=77.011
OR 0,85
(95 % CI 0,75–0,98)

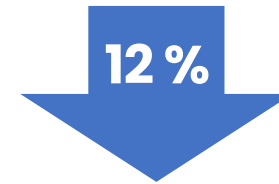
Gesamtmortalität*



N=77.011
OR 0,86
(95 % CI 0,82–0,91)

VTE-Population²

Wiederkehrende VTE oder Tod**



N=22.040
OR 0,88
(95 % CI 0,75–1,03)

Praktische Vorteile von DOACs gegenüber Warfarin und anderen VKAs³



Feste Dosierung



Keine Notwendigkeit einer routinemäßigen Überwachung des Antikoagulationsniveaus



Schneller Wirkungseintritt und kurze Halbwertszeit

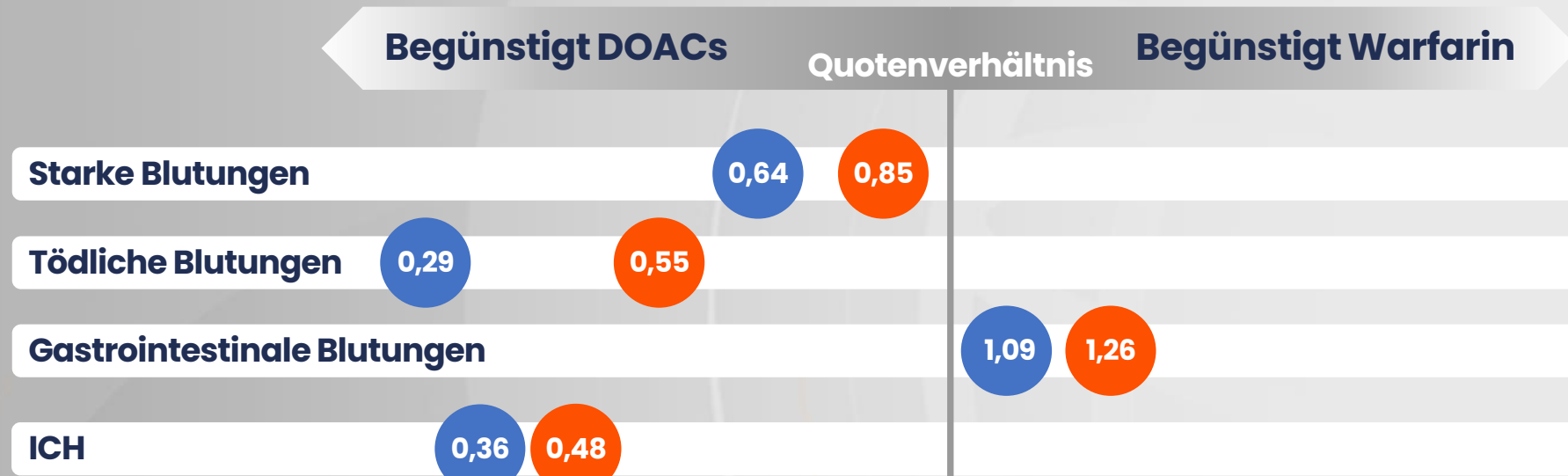


Weniger Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Nahrungsmitteln

*Metaanalysedaten aus 12 Studien an Patienten mit VHF **Metaanalysedaten aus 5 Studien bei Patienten mit akuter VTE.
CI, Konfidenzintervall; DOAC, direktes orales Antikoagulans; OR, Quotenverhältnis; SEE, systemisches embolisches Ereignis; VHF, Vorhofflimmern, VKA, Vitamin-K-Antagonist; VTE, venöse Thromboembolie.

1. Hicks T, et al. *Open Heart*. 2016;3:e000279; 2. Makam RCP, et al. *PLoS One*. 2018;13:e0197583; 3. Julia S, James U. *Eur Cardiol*. 2017;12:40–5.

Die Blutungsraten mit DOACs sind im Allgemeinen niedriger als mit Warfarin

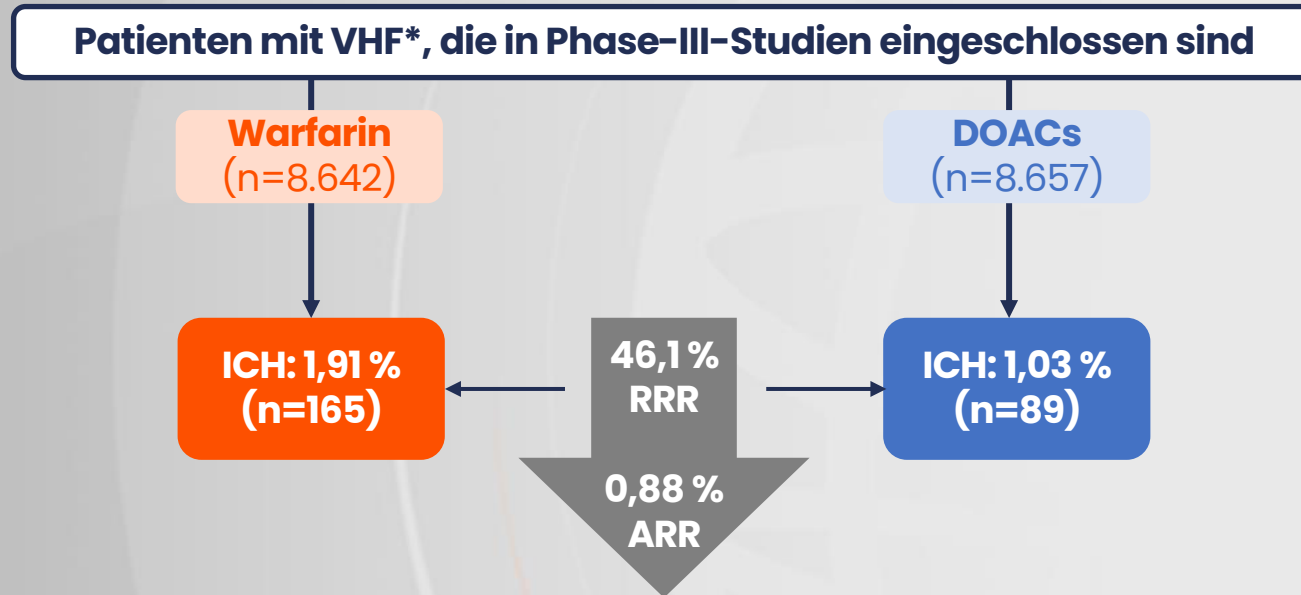


● Patienten mit VTE in klinischen Studien (N=22.040)

● Patienten mit VHF in klinischen Studien (N=58.271)

ICH ist eine wichtige Komplikation bei Patienten, die mit DOACs behandelt werden

DOACs sind mit einer geringeren Inzidenz von ICH verbunden im Vergleich zu Warfarin¹



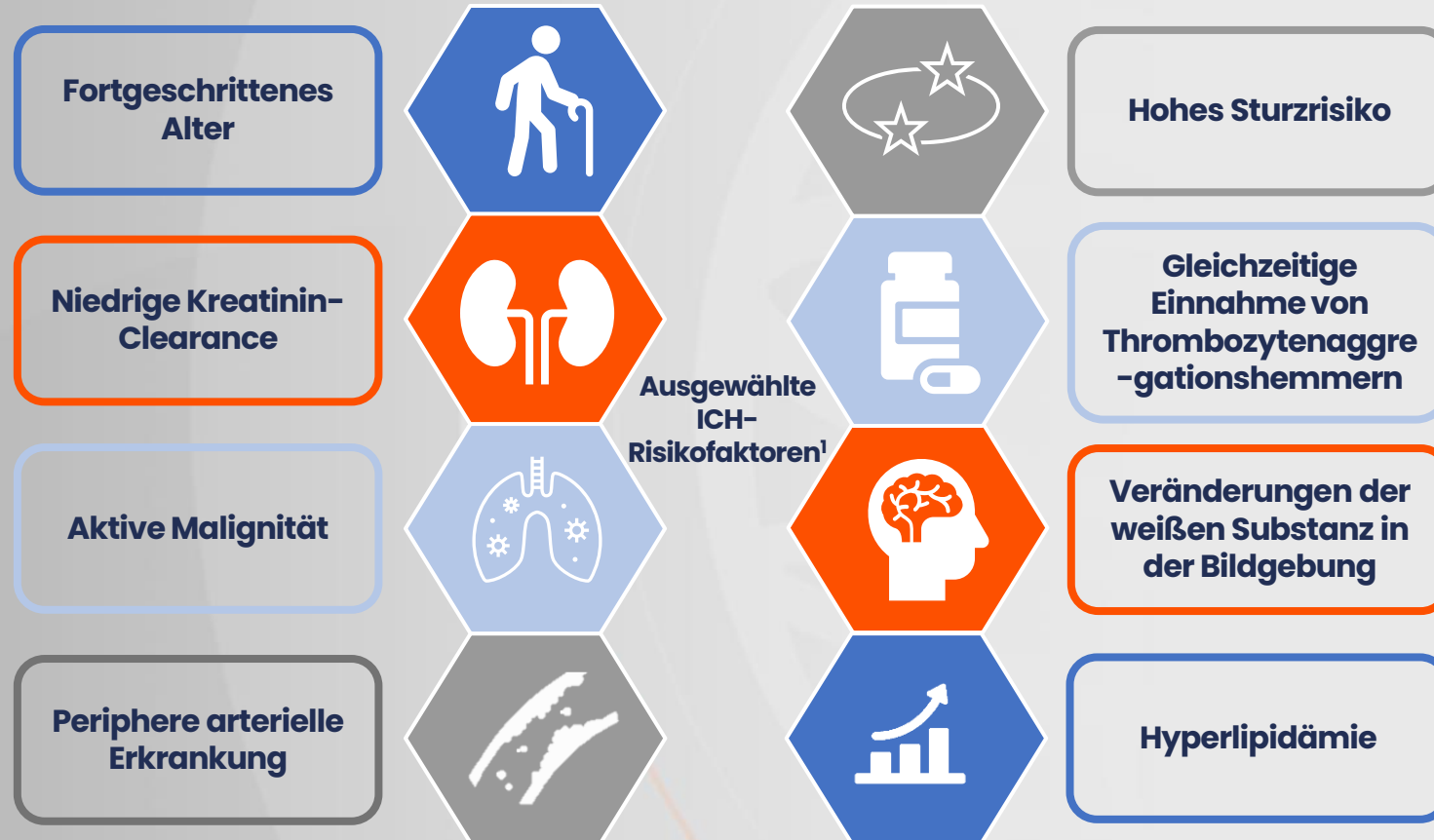
- Obwohl das ICH-Risiko bei DOACs im Vergleich zur Warfarin-Therapie geringer ist,² bleibt dies eine wichtige potenzielle Komplikation.
- Angesichts der zunehmenden Verwendung von DOACs und der alternden Bevölkerung wird die Inzidenz von ICH wahrscheinlich steigen³

*Patienten mit VHF und Schlaganfall/vorübergehender ischämischer Anfall in der Vorgeschichte.

ARR, absolute Risikoreduktion; DOAC, direktes orales Antikoagulans; ICH, intrakranielle Blutung; RRR, relative Risikoreduktion; VHF, Vorhofflimmern.

1. Ntaios G, et al. *Int J Stroke*. 2017;12:589–96; 2. Wolfe Z, et al. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1296–306; 3. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306.

Zur Prognose des ICH-Risikos bei Patienten, die mit DOACs behandelt werden, können mehrere Faktoren herangezogen werden

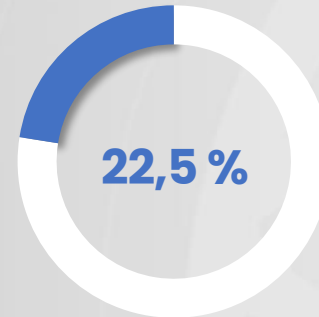


- Tools wie die HAS-BLED-Blutungsrisikobewertung bewerten einige dieser Risikofaktoren und können bei der Vorhersage des ICH-Risikos hilfreich sein²

Risikofaktoren sollten berücksichtigt werden, um die Mortalität durch DOAC-ICH zu senken

Die Mortalität im Krankenhaus nach ICH ist mit DOACs niedriger als mit Warfarin, bleibt aber hoch¹

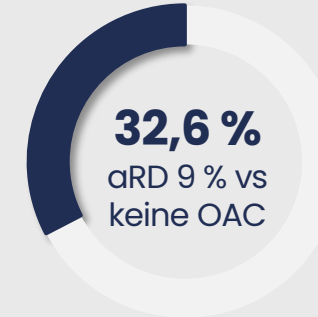
- Registerbasierte retrospektive Kohortenstudie
- Patienten mit ICH (N=141.311)
- Analyse basierend auf der Exposition gegenüber OACs innerhalb von 7 Tagen vor der Behandlung



Keine OAC



DOACs



Warfarin

Risikofaktoren für die 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit ICH, die OACs verwenden, wurden identifiziert²

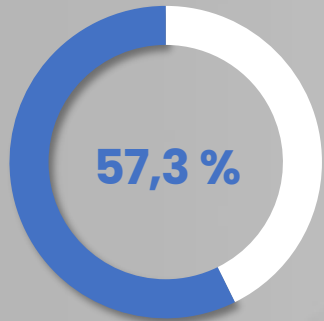


aRD, adjustierte Risikodifferenz; DOAC, direktes orales Antikoagulans; GCS, Glasgow Coma Scale; ICH, intrakranielle Blutung; OAC, orales Antikoagulans.

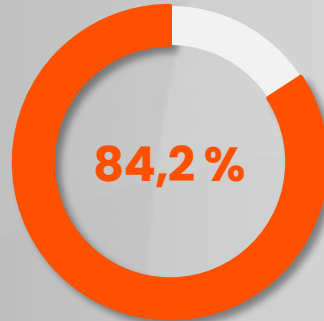
1. Inohara T, et al. *JAMA*. 2018;319:463-73; 2. Fakiri MO, et al. *Eur J Neurol*. 2020;27:2006-13.

Zur Reduzierung der Morbidität bei DOAC-ICH sollten Risikofaktoren berücksichtigt werden

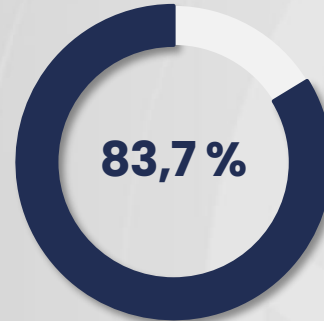
Anteil der Patienten mit schlechten funktionellen Ergebnissen nach ICH, nach Antikoagulanzenstatus (N=916)^{1*}



**Keine
antithrombotische
Therapie**



DOACs



VKA

Es wurden Risikofaktoren für das Wiederauftreten einer ICH identifiziert, darunter:²



*Schlechte funktionelle Ergebnisse wurden als Wert auf der modifizierten Rankin-Skala 4–6¹ definiert (mittelschwere Behinderung oder schwerer, einschließlich Tod).

DOAC, direktes orales Antikoagulans; ICH, intrakranielle Blutung; VKA, Vitamin-K-Antagonist.

1. Baharoglu MI, et al. *Front Neurol.* 2021;12:684476; 2. Grainger BT, et al. *J Thromb Haemost.* 2024;22:594–603.

Evidenz für DOAC-Antagonisten zur Behandlung von ICH

Fallstudie zu DOAC-ICH



- Ein 76-jähriger Mann kommt um 8 Uhr morgens mit **Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall** in die Notaufnahme, **nachdem er in den letzten 2,5 Stunden Symptome entwickelt hat**. Am Abend zuvor ging es ihm gut und er hatte keine Symptome.
- Er hat **VHF in der Vorgeschichte** und sein **Blutdruck beträgt bei der Ankunft 190/120 mmHg**.



Seine Frau erklärte dem Sanitäter, dass er **zweimal täglich eine gerinnungshemmende Tablette einnimmt**. Sie ist sich nicht sicher, welche und er hat seine morgendliche Dosis nicht eingenommen.



Welche nächsten Schritte sollte der Notarzt unternehmen?

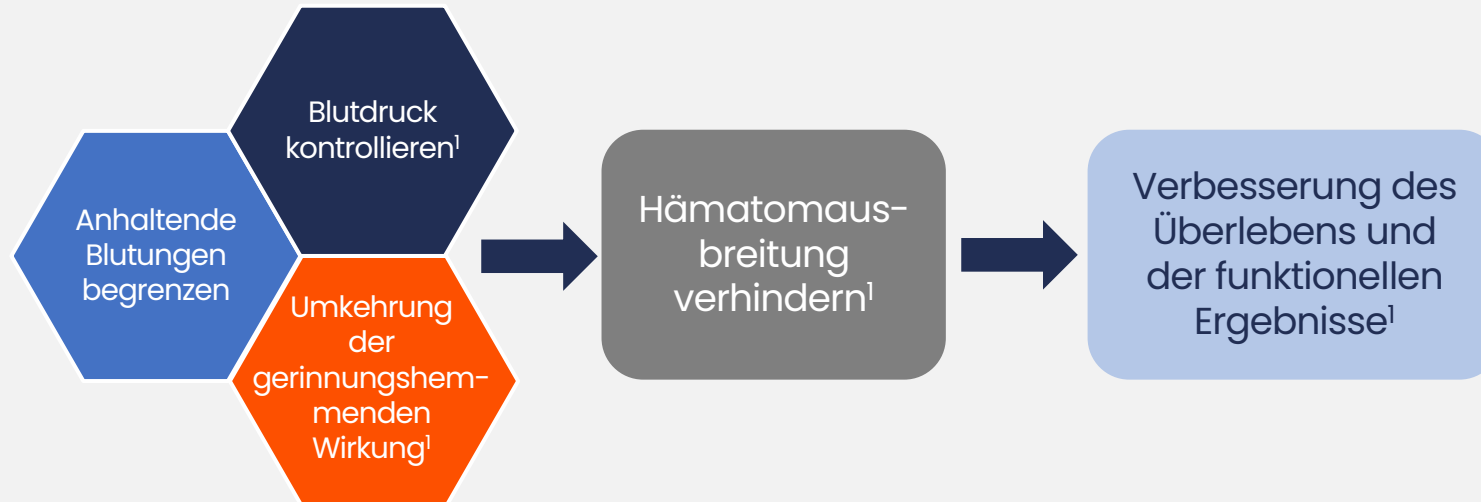


Folgendes ist zu berücksichtigen:

- Niedriger Blutdruck
- Überprüfung, ob Antikoagulanzen eingenommen wurden
- CT-Scan
- Ischämischer Schlaganfall vs hämorrhagischer Schlaganfall

Bei DOAC-ICH sind eine schnelle Reaktion und eine frühzeitige zielgerichtete Therapie von entscheidender Bedeutung

Ziele des DOAC-ICH-Managements

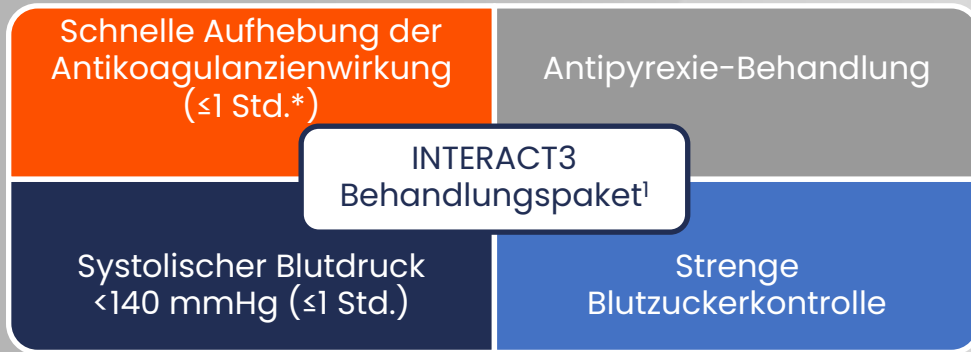


Frühe Diagnose, Behandlung und Zugang zu multidisziplinärer Versorgung, einschließlich Neurologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie und Intensivpflege¹⁻³

- Verzögerungen bei der Identifizierung und Behandlung von ICH sind mit einer schlechten Prognose verbunden⁴

Behandlungsbündel können Morbidität und Mortalität bei DOAC-ICH senken

Kombinierte Behandlungsstrategien können die Ergebnisse bei ICH verbessern^{1,2}



In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT), an der **6.255 Patienten mit ICH** in 121 Krankenhäusern teilnahmen, **führte die Anwendung des INTERACT3-Behandlungsbündels im Vergleich zur üblichen Behandlung zu einer 14 % igen Verringerung der schlechten funktionellen Ergebnisse** ($p=0,015$)¹

ABC-ICH Pflegepaket²

- Systolischer Blutdruck 130–140 mmHg (≤ 1 Std.)
- Schnelle Aufhebung der Antikoagulanzenwirkung (≤ 90 Min.)
- Sofortige Überweisung zum Neurochirurgen

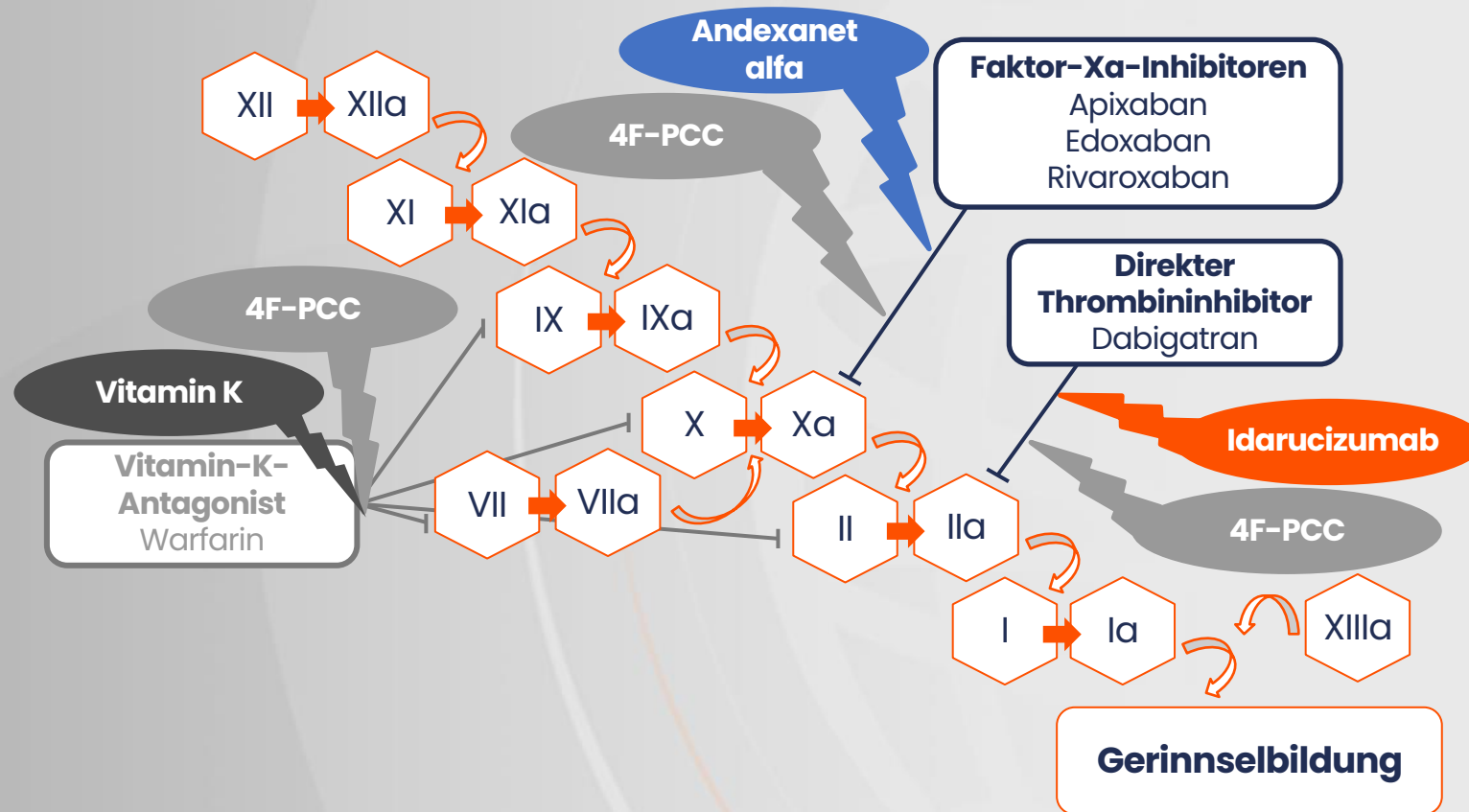
Die Implementierung von **ABC-ICH** bei **Patienten mit ICH** führte zu einer **38 % igen Senkung der 30-Tage-Mortalität** im Vergleich zu vor der Implementierung ($p=0,03$)^{†2}

*Ziel-INR $< 1,5$. †266 Patienten in der Gruppe, die während des Zeitraums der ABC-ICH-Einführung ins Krankenhaus eingeliefert wurden; 353 Patienten in der Gruppe, die vor der Einführung eingeliefert wurden.

BP, Blutdruck; DOAC, direktes orales Antikoagulans; ICH, intrakranielle Blutung; INR, International Normalized Ratio; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; Std., Stunden.

1. Ma L, et al. *Lancet*. 2023;402:27–40; 2. Parry-Jones AR, et al. *Ann Neurol*. 2019;86:495–503.

Es wurden Gegenmittel entwickelt, die auf orale Antikoagulanzen abzielen



DOAC-ICH-Umkehrmittel weisen einzigartige Eigenschaften auf

	PCC	Idarucizumab	Andexanet alfa
DOACs zielen auf^{1,2} ab.	Unspezifisch	Dabigatran	Apixaban Rivaroxaban Edoxaban*
Genehmigungsstatus¹ (im Zusammenhang mit DOAC)	Nicht zugelassen für die DOAC-Umkehr	Zugelassen	Zugelassen*
Indikationen	Lebensbedrohliche oder unkontrollierte Blutungen (<i>wenn keine spezifischen Gegenmittel verfügbar sind</i>) ^{1,3}	Lebensbedrohliche oder unkontrollierte Blutungen, Notoperationen oder dringende Eingriffe ⁴	Lebensbedrohliche oder unkontrollierte Blutungen ⁵
Wirkmechanismus.	Unspezifisch; erhöht den Faktorspiegel und „überwältigt“ DOAC ^{1,2}	Schnelle, spezifische Bindung an Dabigatran (<5 Min.) ^{2,6}	Schnelle, spezifische Bindung an Faktor Xa-Inhibitoren (2–5 Min.) ^{2,7}
Terminal-Halbwertszeit²	Erhöhte Gerinnungsfaktoren bleiben wahrscheinlich mindestens 24 Std. bestehen.	4–8 Std.	5–7 Std.
Kontraindikationen	Siehe lokale Zusammenfassung der Produkteigenschaften/Verschreibungsinformationen		

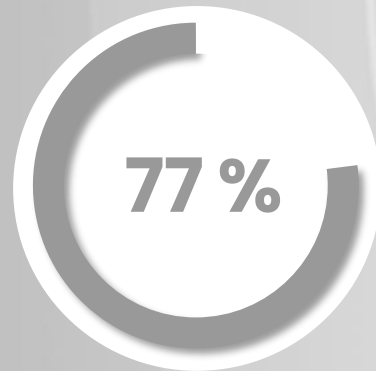
*Andexanet alfa ist für mit Edoxaban behandelte Patienten außerhalb Japans nicht zugelassen.^{5,8,9} DOAC, direktes orales Antikoagulans; FDA, US-amerikanische Food and Drug Administration; ICH, intrakranielle Blutung; PCC, Prothrombinkomplexkonzentrat; Std., Stunde. 1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. Cuker A, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:697–709; 3. Hoffman M, et al. *Int J Emerg Med.* 2018;11:55; 4. FDA. Idarucizumab PI. 2015. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf (aufgerufen am 16. Mai 2024); 5. FDA. Gerinnungsfaktor Xa (rekombinant) PI. 2024. Verfügbar unter: www.fda.gov/media/113279/download (aufgerufen am 16. Mai 2024); 6. Schiele F, et al. *Blood.* 2013;121:3554–62; 7. Heo YA. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34:507–12; 8. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2023;158:89–100; 9. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3WFrRjH> (aufgerufen am 16. Mai 2024).

Metaanalyse-Daten unterstützen den Einsatz von PCCs bei der Behandlung von DOAC-ICH

Metaanalyse von Studien an 967 Erwachsenen mit DOAC-ICH

 23 Studien (21 retrospektiv, 2 prospektiv)

 4F-PCC



Antikoagulationsumkehrrate

Idarucizumab hebt Dabigatran-Antikoagulation wirksam auf

RE-VERSE AD-Testversion¹

Multizentrische, prospektive, offene Studie



- Patienten mit Dabigatran und unkontrollierter Blutung (n=301) oder aufgrund eines dringenden Eingriffs (n=202)



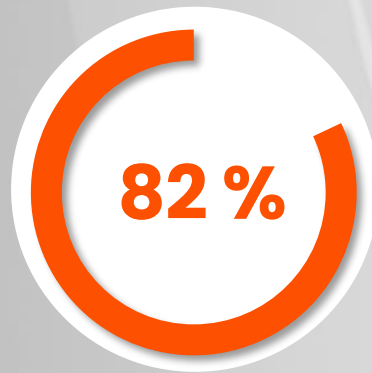
- Bei Patienten mit **unkontrollierter Blutung zeigten 33 % eine DOAC-ICH**
Idarucizumab 5 g IV



100 %

Mittlere maximale
prozentuale
Umkehrung von
Dabigatran
innerhalb von 4 Std.*

Meta-Analysedaten bei 340 Patienten mit DOAC-ICH²



Antikoagulationsumkehrrate

*Ergebnis für die 461 Patienten, die in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen wurden.

DOAC, direktes orales Antikoagulans; ICH, intrakranielle Blutung; IV, intravenös, Std., Stunden.

1. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:431-41; 2. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2240145.

Andexanet alfa hebt die Antikoagulation durch FXa-Inhibitoren wirksam auf

ANNEXA-4 Testversion¹

Multizentrische, prospektive Kohortenstudie der Phase IIIb/IV



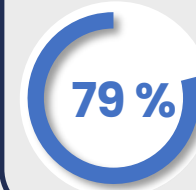
Patienten mit akuter schwerer Blutung innerhalb von 18 Std. nach Verabreichung eines FXa-Inhibitors (n=349*)



Niedrig oder hoch dosiertes Andexanet alfa



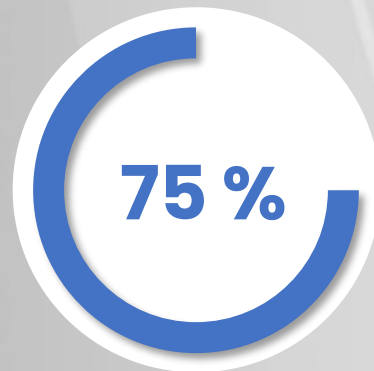
ICH-Kohorte (n=246)



Antikoagulations-
umkehrrate

Die Daten aus der **ANNEXA-I-Studie** stützen diese Ergebnisse bei DOAC-ICH; bei einer vorgegebenen Zwischenanalyse nach der Randomisierung von 450 Patienten empfahl das DSMB den Abbruch der Studie wegen überragender Wirksamkeit²

Meta-Analysedaten bei 525 Patienten mit DOAC-ICH³



Antikoagulationsumkehrrate

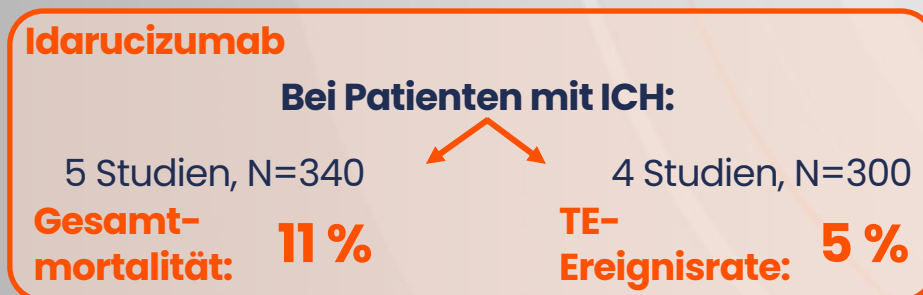
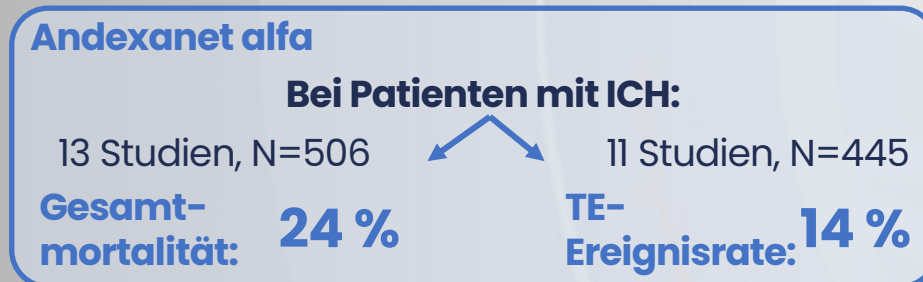
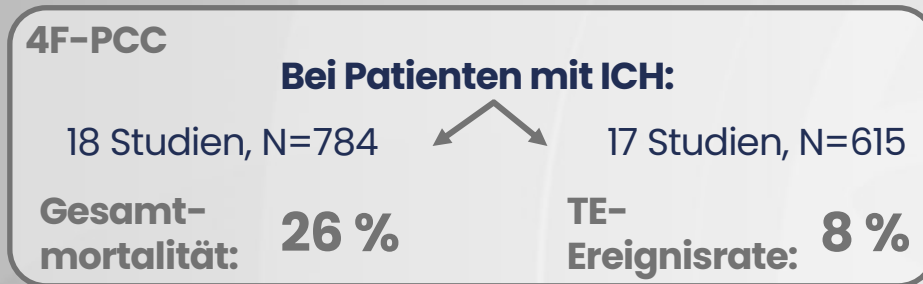
*Wirksamkeitspopulation.

DOAC, direktes orales Antikoagulans; DSMB, Data and Safety Monitoring Board; FXa, Faktor Xa; ICH, nullintrakranielle Blutung; Std., Stunden.

1. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026–38; 2. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18(Suppl. 3):422. LBO004/#2806; 3. Chaudhary R, et al. *JAMA Network Open*. 2022;5:e2240145.

Bei der Behandlung von DOAC-ICH-Antibiotika sollten Nebenwirkungen berücksichtigt werden

Daten der Meta-Analyse: Gesamtmortalität und TE-Ereignisse^{1*}



Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zählen:

4F-PCC²
Schlaganfall, tiefe Venenthrombose,
Thrombose, Veneninsuffizienz

Andexanet alfa³
Thromboembolische Ereignisse,
ischämische Ereignisse, Herzstillstand,
plötzlicher Tod

Idarucizumab⁴
Delirium, Herzstillstand, Sepsis,
septischer Schock

*Daten basieren auf einer Metaanalyse unter Verwendung unterschiedlicher Zeitrahmen für die Ergebnisbewertung. Vergleiche zwischen Wirkstoffen sind indirekt und können aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und Populationen zu Verzerrungen neigen.

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

1. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145; 2. FDA. Prothrombinkomplex-Konzentrat (human) PI. 2023. Verfügbar unter: www.fda.gov/media/85512/download (aufgerufen am 7. April 2024); 3. Heo YA. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34:507-12; 4. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.

Mehrere Faktoren beeinflussen die sichere und wirksame Anwendung von DOAC-Umkehrmitteln



DOAC, direkte orale Antikoagulanzen.

1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. Cuker A, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:697–709; 3. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361;

4. Milling TJ, Pollack CV. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1890–903.

Mehrere Faktoren beeinflussen die sichere und wirksame Anwendung von DOAC-Umkehrmitteln

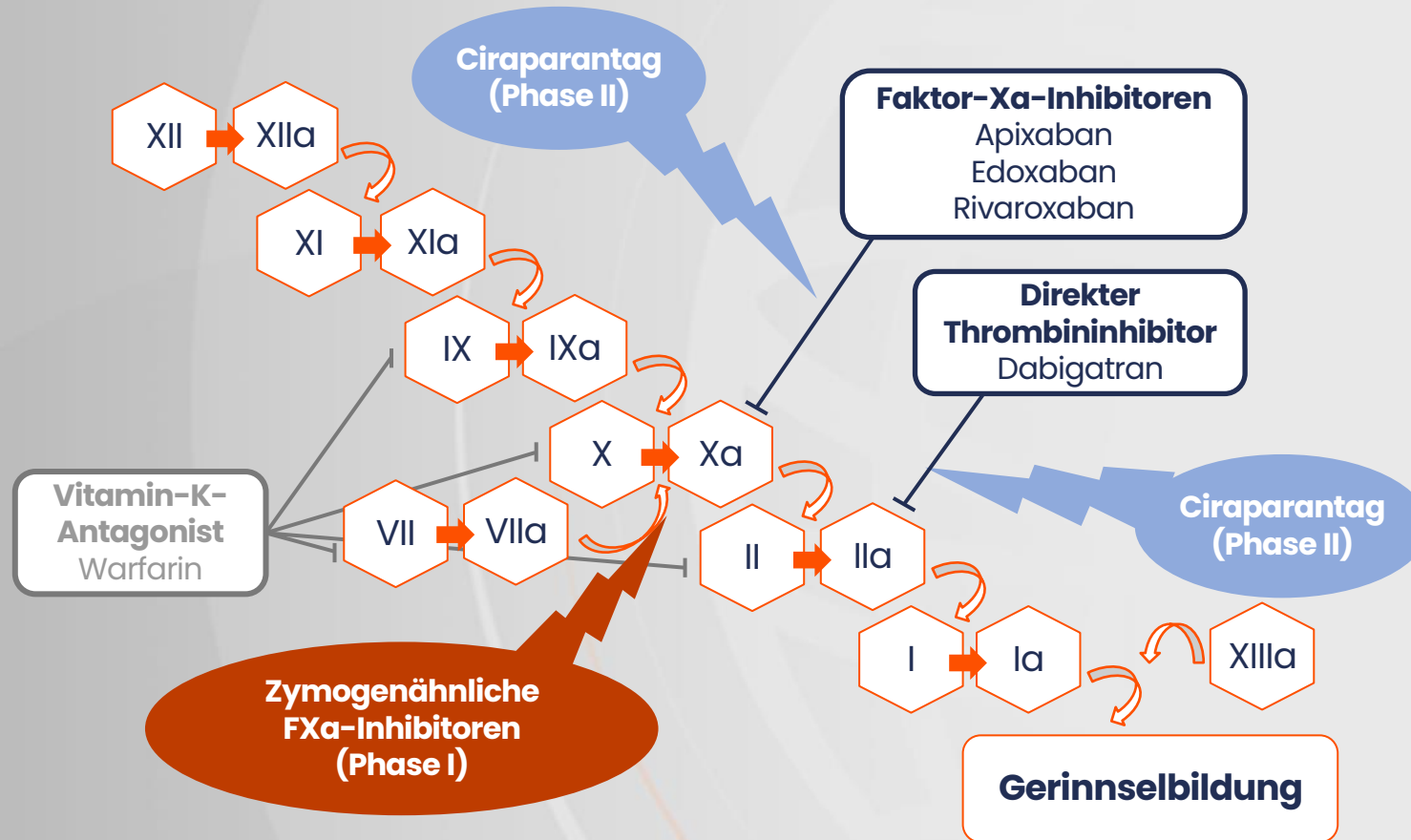
- Bei Patienten mit DOAC-bedingten Blutungen besteht außerdem ein **erhöhtes Risiko** für **nachfolgende thrombotische Ereignisse**. Am stärksten gefährdet sind Patienten mit ICH¹
- Die Umkehrung **der DOAC-Therapie setzt die Patienten dem thrombotischen Risiko im Hinblick auf ihre Grunderkrankung aus**¹⁻³



Es besteht die Notwendigkeit, Strategien zur Risikominderung umzusetzen und Patienten mit dem größten Risiko einer Thromboembolie zu identifizieren⁴

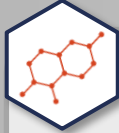
Berücksichtigung des thromboembolischen Risikos³

Neue Gegenmittel befinden sich in der klinischen Entwicklung^{1,2}



Es laufen Studien mit aktuellen und neuen DOAC-Umkehrmitteln

Derzeit verwendete Wirkstoffe



4F-PCC

- Auswertung in DOAC-ICH (NCT06096051)
- Phase-III-Studie mit niedrigen und hohen Dosen bei Patienten mit akuten schweren Blutungen unter DOAC-Therapie (NCT04867837)

Andexanet alfa

- ASTRO-DE: Nicht-interventionelle Studie zu den Auswirkungen auf das ICH-Volumen bei Patienten, die Apixaban oder Rivaroxaban einnehmen (NCT05127941)
- Retrospektive, praxisnahe Studie zu Behandlungsergebnissen bei hospitalisierten Patienten (NCT05898412)

Idarucizumab

- Keine laufenden Studien identifiziert

Neue Wirkstoffe



Ciraparantag

- Daten aus Phase I/II belegen die Wiederherstellung der Blutgerinnung bei mit DOAC behandelten gesunden Probanden^{1,2}
- Gute Verträglichkeit bei gesunden älteren Personen²
- Phase-II-Studie an gesunden Erwachsenen läuft (NCT04593784)

Andere

- Die meisten befinden sich in der frühen klinischen Entwicklung³
- Im Kontext einer DOAC-Umkehr benötigte Daten

Behandlung von DOAC-ICH: Was sagen die Richtlinien?

Die Richtlinien in Bezug auf DOAC-ICH sind vielfältig und möglicherweise auch veraltet

ASA/AHA 2022¹

Fokus USA

Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit spontaner ICH

APSC 2021²

Fokus Asien-Pazifik

Konsensempfehlungen zum Thrombose- und Blutungsrisiko-Management bei Patienten mit VHF unter DOACs

ACC 2020³

Fokus USA

Expertenkonsens-Entscheidungspfad zur Behandlung von Blutungen bei Patienten, die orale Antikoagulanzen einnehmen

ESO 2019⁴

Fokus Europa

Empfehlungen zur Umkehrung von VKA und DOACs bei Patienten mit akuter ICH

Es stehen Richtlinien anderer Regionen und Organisationen zur Verfügung, diese sind jedoch möglicherweise veraltet oder weisen keinen Fokus auf DOAC-ICH auf:

- Japanese Circulation Society (2020)⁵
- National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (2018)⁶
- Brazilian Society of Cardiology (2016)⁷

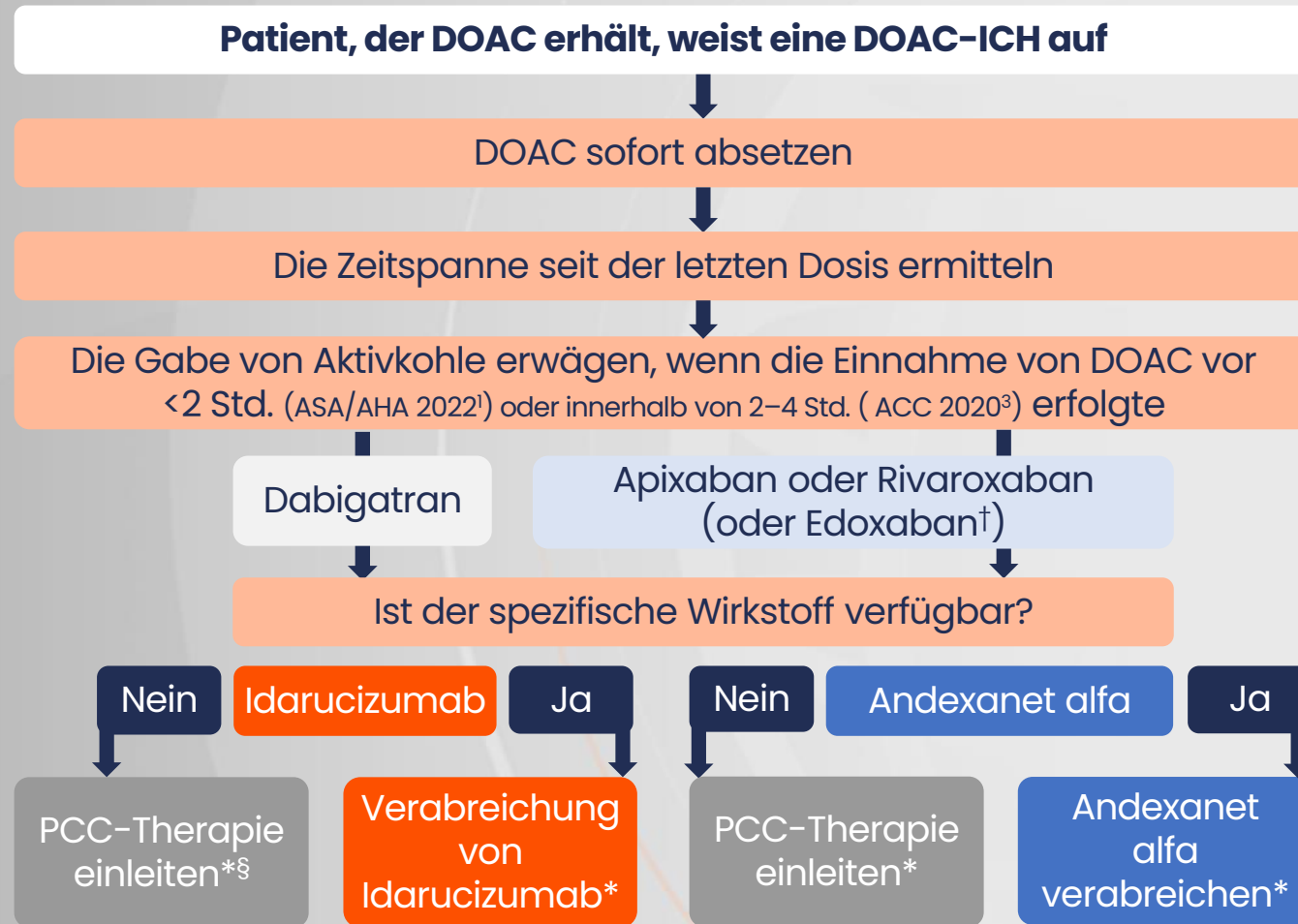
ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; APSC, Asian Pacific Society of Cardiology; ASA, American Stroke Association; DOAC, direktes orales Antikoagulans; ESO, European Stroke Association; ICH, intrakranielle Blutung; VHF, Vorhofflimmern; VKA, Vitamin-K-Antagonist.

1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282–361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306; 5. Nakamura M, et al. *Circ J*. 2020;84:831–65; 6. Brieger D, et al. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1209–66;

7. Magalhães LP, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:501–8.

Spezifische Gegenmittel werden in DOAC-ICH empfohlen, sofern verfügbar¹⁻⁴



*Behandlungsempfehlungen sind bei den Richtlinien ASA/AHA 2022¹, APSC 2021², ACC 2020³ und ESO 2019⁴ gleich

†Andexanet alfa ist außerhalb Japans nicht für mit Edoxaban behandelte Patienten zugelassen.^{5,6,7} §ASA/AHA 2022: Eine Nierenersatztherapie kann in Betracht gezogen werden, um die Dabigatran-Konzentration zu senken.¹ ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; APSC, Asian Pacific Society of Cardiology; ASA, American Stroke Association; DOAC, direktes orales Antikoagulans; ESO, European Stroke Association; ICH, intrakranielle Blutung; PCC, Prothrombinkomplexkonzentrat; Std., Stunden. 1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282-361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594-622; 4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294-306; 5. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2023;158:89-100; 6. FDA. Gerinnungsfaktor Xa (rekombinant) PI. 2024. Verfügbar unter: www.fda.gov/media/113279/download (aufgerufen am 13. Mai 2024); 7. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3WFrRjH> (aufgerufen am 13. Mai 2024).

Bei der Anwendung der Richtlinien zur Umkehrung der Gerinnungshemmung bei DOAC-ICH sind einige wichtige Faktoren zu berücksichtigen

1.

Die **aktuellen Richtlinien** empfehlen einheitlich den Einsatz von Andexanet alfa oder Idarucizumab als Erstlinientherapie, sofern verfügbar¹⁻⁴



Bei Patienten mit DOAC-ICH sollten umgehend **spezifische Antidepressiva** eingesetzt werden¹



Die Stärke der Empfehlungen variiert aufgrund der fehlenden Einbeziehung aktueller Studien in einigen Richtlinien¹⁻⁷



In den letzten Jahren **sind Daten verfügbar geworden, die möglicherweise noch nicht in Richtlinien aufgenommen wurden**, z. B. ANNEXA-1⁸ und ANNEXA-4⁹
Versuchsdaten für Andexanet alfa

DOAC, direktes orales Antikoagulans; ICH, intrakranielle Blutung.

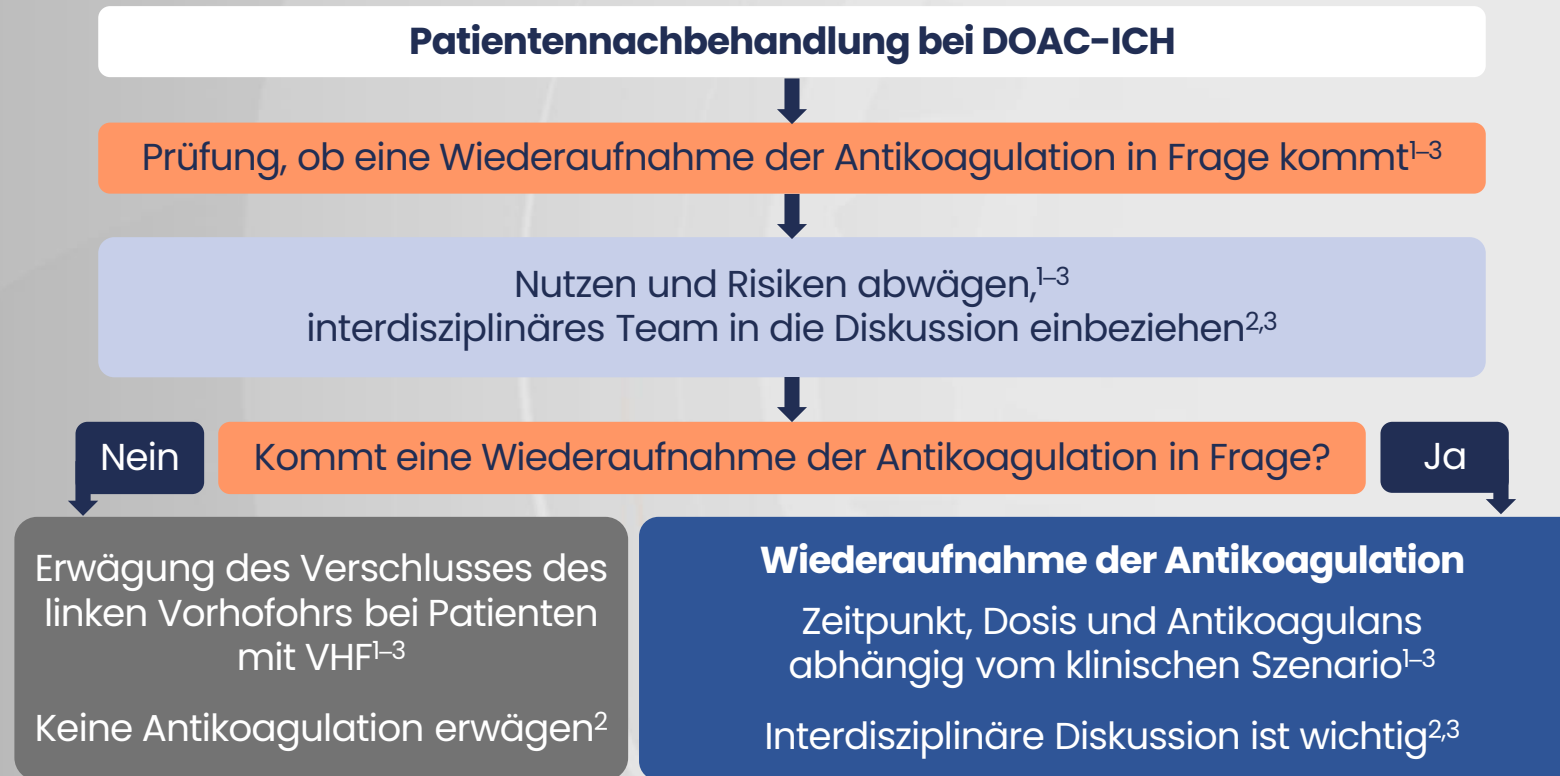
1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282-361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594-622;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294-306; 5. Nakamura M, et al. *Circ J*. 2020;84:831-65; 6. Brieger D, et al. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1209-66;

7. Magalhães LP, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:501-8; 8. Connolly S. *Int J Strich*. 2023;18(Suppl. 3):422. LBO004/#2806; 9. Milling TJ Jr, et al. *Aufgabe*. 2023;147:1026-38.

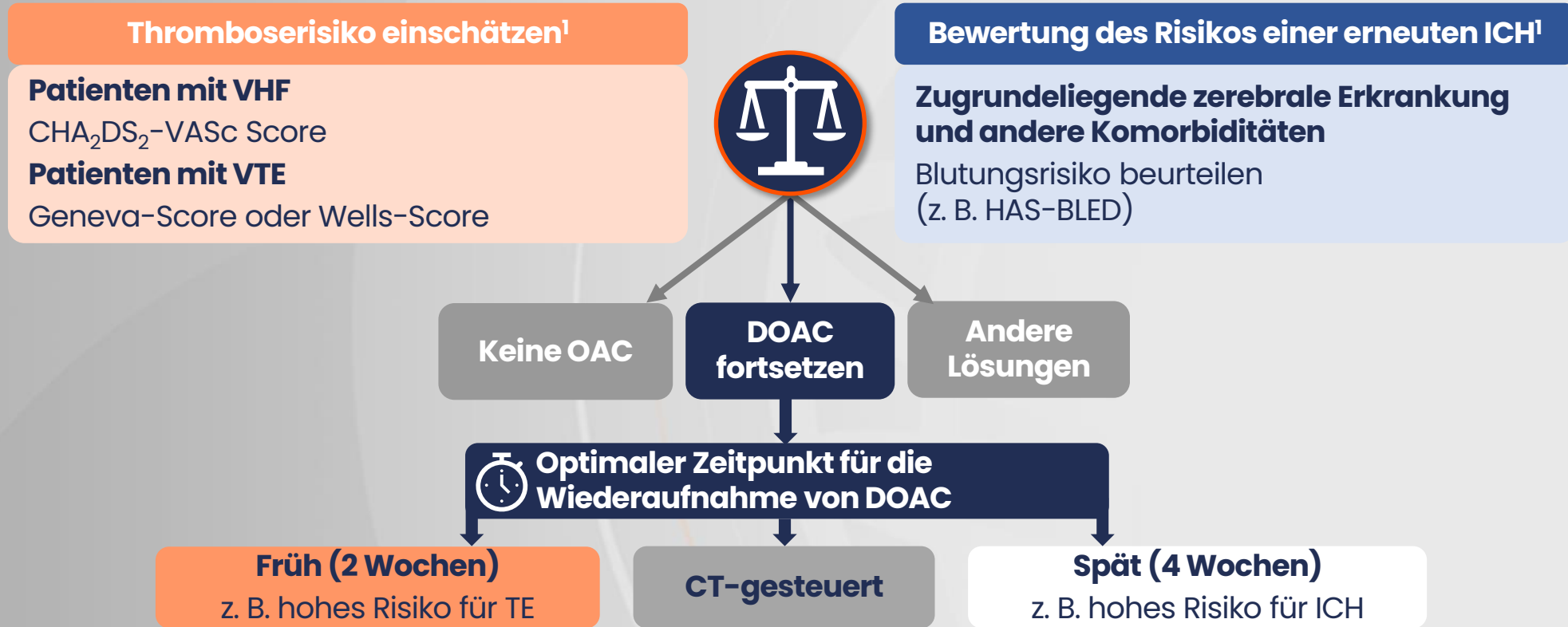
Die Richtlinien für die Wiederaufnahme der Antikoagulation nach DOAC-ICH variieren, haben aber einige gemeinsame Grundsätze

Basierend auf Empfehlungen in den Richtlinien **ASA/AHA**,¹ **APSC**² und **ACC**³:



In den ESO- Richtlinien 2019 gibt es keine Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Antikoagulation⁴

Die Wiederaufnahme der Antikoagulation nach DOAC-ICH erfordert eine Risikobewertung



- Adressierung der veränderbaren Risikofaktoren bei jedem Patientenkontakt^{1,2}
- Planung von regelmäßigeren Untersuchungen und Nachuntersuchungen für Hochrisikopatienten¹

Fallstudie zu DOAC-ICH



- Ein 76-jähriger Mann kommt um 8 Uhr morgens mit **Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall** in die Notaufnahme, **nachdem er in den letzten 2,5 Stunden Symptome entwickelt hat**. Am Abend zuvor ging es ihm gut und er hatte keine Symptome
- Er hat eine **Vorgeschichte von Vorhofflimmern** und sein **Blutdruck bei der Ankunft beträgt 190/120 mmHg**



Seine Frau erklärte dem Sanitäter, dass er **zweimal täglich eine gerinnungshemmende Tablette einnimmt**. Sie ist sich nicht sicher, **welche** und er hat seine morgendliche Dosis nicht eingenommen



- **CT-bestätigte ICH**
- **Apixaban als Antikoagulans (zweimal täglich einzunehmende Tablette)**
- Der **Anti-Faktor-Xa-Spiegel betrug 112 ng/mL**



- Niedrig dosiertes **Andexanet alfa** begonnen
- Senkung des Blutdrucks
- **Nach 7 Tagen Entlassung** in die Neurorehabilitationseinheit zur Behandlung bleibender Schäden
- **Entscheidung über die Wiederaufnahme der Antikoagulation**

Zusammenfassung



Obwohl DOACs im Allgemeinen mit einer geringeren Blutungsrate verbunden sind und zunehmend anstelle von VKAs eingesetzt werden, sind sie auch mit einem ICH-Risiko verbunden



Spezifische Antidepressiva sind bei der Behandlung von DOAC-ICH wirksam und weisen ein akzeptables Sicherheitsprofil auf



In den Richtlinien wird die Verwendung spezifischer Umkehrmittel empfohlen, sofern verfügbar

Datenaktualisierungen

Neueste Belege zur Wirksamkeit von Andexanet alfa bei DOAK-ICH

Andexanet alfa führte bei DOAK-ICH zu einer besseren Kontrolle der Hämatomexpansion als bei der Standardbehandlung

Bei ANNEXA-I-Patienten prognostizieren verschiedene Faktoren eine Hämatomexpansion

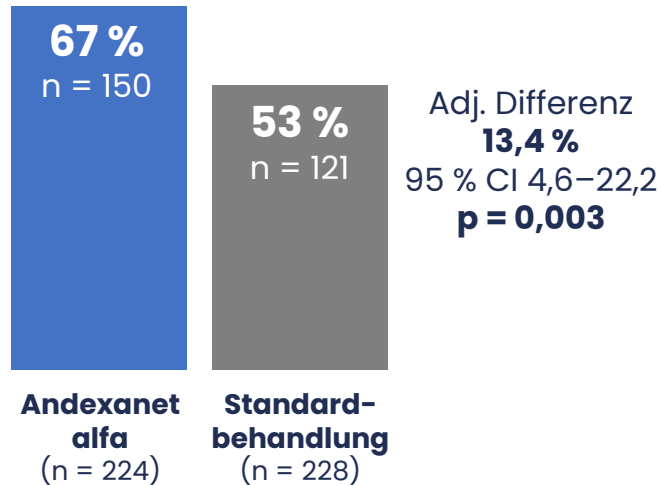
ANNEXA-I¹

ANNEXA-I Subanalyse²

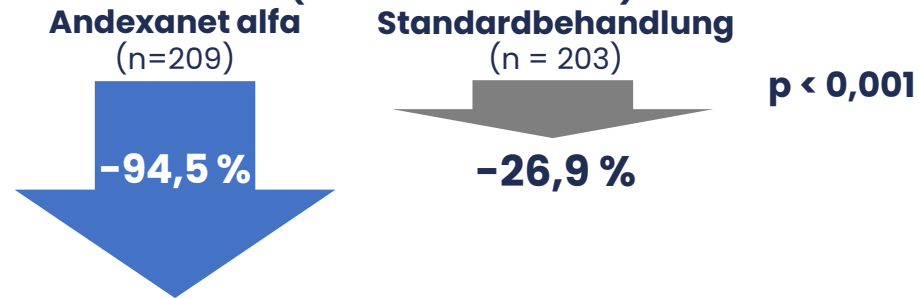
- Patienten, die innerhalb von 15 Std. vor akuter ICH FXa-Inhibitoren eingenommen hatten
- Randomisiert auf Andexanet alfa (n = 263) oder Standardbehandlung (n = 267; davon erhielten 230 PPSB)

- Ziel ist es, Patienten in ANNEXA-I zu identifizieren, die das größte Risiko für eine Hämatomexpansion aufweisen und am wahrscheinlichsten von Andexanet alfa profitieren

Hämostatische Wirksamkeit*



Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (BL bis 1-2 Std. Nadir)†



TE und ischämischer Schlaganfall

- **TE:** Andexanet alfa, 10,3 %; UC, 5,6 % (**p = 0,048**)
- **Ischämischer Schlaganfall:** Andexanet alfa, 6,5 %; UC, 1,5 %†

Risiko einer Hämatomexpansion nach 12 Std.

Parameter	OR (95 % CI)	P
Andexanet vs. UC	0,45 (0,30–0,71)	< 0,001
Einsetzen der Symptome bis Behandlung, Std.	0,72 (0,62–0,83)	< 0,001
Anti-FXa-Aktivität, pro 100 ng/ml	1,19 (1,00–1,43)	0,056
Hämatomvolumen, ml	1,01 (1,00–1,02)	0,025

- Gesamtabnahme der Hämatomexpansionsrate mit Andexanet alfa vs. UC pro 100 Patienten: **-13,7%****

*Primärer Endpunkt: Eine hämostatische Wirksamkeit wurde erreicht, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren: Eine Veränderung des Hämatomvolumens von 20 % oder weniger (ausgezeichnet) bzw. 35 % oder weniger (gut) innerhalb von 12 Stunden nach Baseline, eine Erhöhung des NIHSS-Scores um < 7 Punkte nach 12 Stunden und kein Erhalt einer Rettungstherapie oder Operation zur Dekompression des Hämatoms innerhalb 3–12 Stunden nach der Randomisierung. †Sekundärer Endpunkt: ‡Differenz, 5,0 %; 95 % CI 1,5–8,8; **95 % CI -22,2 bis -5,2. Der Rückgang mit Andexanet pro 100 Patienten wird anhand der Anteilsdifferenz geschätzt, und die 95 % CI sind Wald-CI. Adj., angepasst; BL, Baseline; CI, Konfidenzintervall; DOAK, direktes orales Antikoagulans; FXa, Faktor Xa; ICH, intrakranielle Blutung; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, Odds Ratio; PPSB, Prothrombinkomplex-Konzentrat; Std., Stunde; TE, thrombotische Ereignisse; UC, Standardbehandlung.

1. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1745–55; 2. Shoamanesh A et al. Vorgestellt auf der International Stroke Conference; 7.–9. Februar 2024; Phoenix, AZ, USA. Abstr. LB19.

Neueste Erkenntnisse zur Bedeutung einer frühzeitigen Blutdruckkontrolle bei ICH

Eine präklinische Senkung des Blutdrucks kann das Risiko schlechter funktioneller Ergebnisse bei ICH verringern

INTERACT4: Multizentrische PROBE-Studie¹ an Patienten die mit dem Krankenwagen eingewiesen wurden



- 2.404 Patienten in China mit Verdacht auf akuten Schlaganfall (der motorische Defizite verursacht) und SBP ≥ 150 mmHg, **untersucht im Krankenwagen ≤ 2 Stunden nach Einsetzen der Symptome**



- Randomisiert 1:1 zur sofortigen SBP-senkende Therapie (**Ziel: 130–140 mmHg innerhalb 30 Min.**) oder Standard-Blutdruckbehandlung
- Hämorrhagischer Schlaganfall bei 1.041* Patienten bestätigt; davon hatten **1.029 (99 %) eine ICH**

- Einsetzen der Symptome bis Randomisierung: Median **61 Min.**
- Einsetzen der Symptome bis Ankunft im Krankenhaus: Median **75–80 Min.**

Mittlerer SBP:

- Bei Randomisierung: **178 mmHg** (beide Gruppen)
- Bei Ankunft im Krankenhaus:
 - Frühzeitige Intervention, **159 mmHg**; Standardbehandlung, **170 mmHg**
- Nach 24 Stunden: **140 mmHg** (beide Gruppen)

Präklinische Blutdrucksenkung verbunden mit **reduziertem Risiko** eines **schlechten funktionellen Ergebnisses**[†] bei Patienten mit **hämorrhagischem Schlaganfall** (COR **0,75**; 95 % CI 0,60–0,92)[‡]

Kein verringertes Risiko eines schlechten funktionellen Ergebnisses **insgesamt** (COR **1,00**; 95% CI 0,87–1,15) und **erhöhtes Risiko** bei Patienten mit **zerebraler Ischämie** (COR **1,30**; 95 % CI 1,06–1,60)[‡]

Eine frühe Einleitung einer blutdrucksenkenden Behandlung kann die Wahrscheinlichkeit eines Hämatomwachstums bei ICH verringern

Gepoolte Analyse von vier INTERACT-Studien²



- Auswirkungen der Blutdrucksenkung auf die Verringerung des Hämatomwachstums je nach Zeitpunkt der Therapie bei 2.921 Patienten mit ICH
- Ergebnisse: Hämatomwachstum nach 24 Stunden; absolut (≥ 6 ml) und relativ (≥ 33 %)

- Interaktion zwischen dem Zeitpunkt der Einleitung einer blutdrucksenkenden Therapie und dem relativen Hämatomwachstum: **p = 0,007****
 - Wirksamkeit nur signifikant, wenn der ICH-Score 0 war (p = 0,007)
- **Eine frühere Behandlung** ist mit einer **geringeren Wahrscheinlichkeit eines Hämatomwachstums** verbunden (bis zu einem Cut-off von 2,5 Stunden)
- **Frühzeitige Behandlung am wirksamsten bei leichter akuter ICH**

*Einschließlich 12 Patienten mit Subarachnoidalblutung; †Modifizierter Rankin-Skala-Score nach 90 Tagen; ‡Diese Subgruppenanalyse war nicht Teil eines hierarchischen statistischen Plans, daher können keine kausalen Schlussfolgerungen zu diesen Assoziationen gezogen werden; **Interaktion für absolutes Hämatomwachstum, p = 0,77.

BP, Blutdruck; CI, Konfidenzintervall; COR, Common Odds Ratio; ICH, intrakranielle Blutung; PROBE, prospektive, randomisierte, Open-Label-Studie, verblindeter Endpunkt; SBP, systolischer Blutdruck.

1. Li G, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1862–72; 2. Wang X et al. Vorgestellt auf der Konferenz der European Stroke Organisation; 15.–17. Mai 2024; Basel, Schweiz. Abstr. 519.

Neueste Belege für die Nützlichkeit chirurgischer Eingriffe neben der medikamentösen Behandlung bei ICH

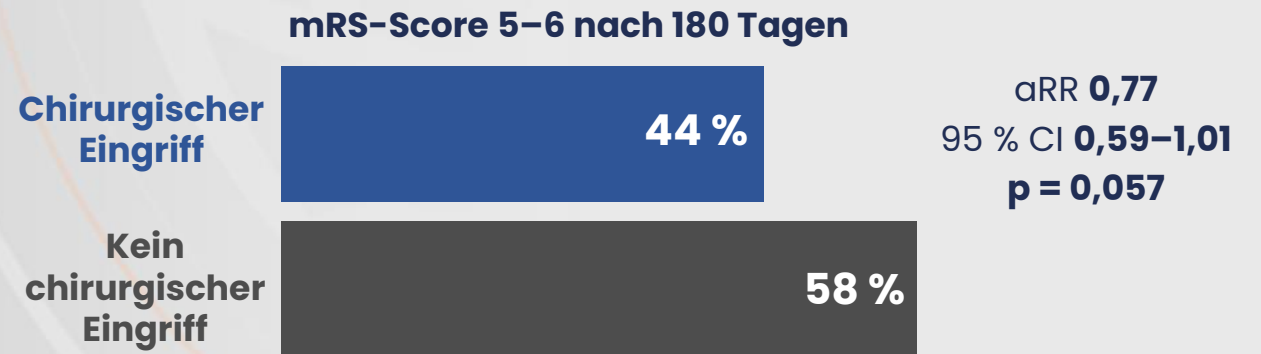
Die Hämatomausräumung kann bei ICH zu besseren funktionellen Ergebnissen führen als eine alleinige medizinische Behandlung¹

- **ENRICH:** Multizentrische randomisierte kontrollierte Studie bei 300 Patienten mit akuter ICH
- Bewertete chirurgische Entfernung* eines Hämatoms innerhalb von 24 Std. plus leitliniengerechte medizinische Behandlung (GDMM) (n = 150) vs. GDMM allein (n = 150)
- Primärer Endpunkt: Durchschnittswert auf der nutzungsgewichteten modifizierten Rankin-Skala nach 180 Tagen
- Vordefinierter Schwellenwert für die Posterior-Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit $\geq 0,975$



Bei schwerer, tiefer ICH ist eine dekompressive Kraniektomie möglicherweise einer alleinigen medikamentösen Behandlung überlegen²

- **SWITCH:** Multizentrische, randomisierte, Open-Label-Studie an 197 Patienten mit schwerer ICH
- Es wurde bewertet, ob eine dekompressive Kraniektomie plus bester medizinischer Behandlung (BMT) (n = 96) das Ergebnis nach 6 Monaten vs. BMT allein (n = 101) verbessert
- Primärer Endpunkt: ein Wert von 5–6 auf der modifizierten Rankin-Skala nach 180 Tagen



*Minimalinvasiver chirurgischer Eingriff.

aRR, angepasstes Risk Ratio; BMT, beste medizinische Behandlung; CI, Konfidenzintervall; GDMM, leitliniengerechte medizinische Behandlung; Std., Stunde; ICH, intrakranielle Blutung; mRS, modifizierte Rankin-Skala; RCT, randomisierte kontrollierte Studie.

1. Pradilla G, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1277–89; 2. Beck J, et al. *Lancet.* 2024;403:2395–404.

Die ESO-EANS-Richtlinie zu ICH soll in 2024 veröffentlicht werden

Richtlinien zielen darauf ab, die neuesten Nachweise zu enthalten, unter anderem von:

Studie	Referenz
ANNEXA-I	Connolly SJ, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390:1745–55.
ENRICH	Pradilla G, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390:1277–89.
INTERACT-4	Li G, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390:1862–72.
RICH-2	Zhao W, et al. <i>Eur Stroke J.</i> 2024;9(Suppl. 1):648–705. Abstr. 4001.
STOP-MSU	Yassi N, et al. <i>Lancet Neurol.</i> 2024;23:577–87.
SWITCH	Beck J, et al. <i>Lancet.</i> 2024;403:2395–404.

Richtlinien werden Folgendes abdecken:

