

与直接口服抗凝药相关的颅内出血： 逆转策略的最新证据



医学博士Jan Beyer-Westendorf教授
德国德累斯顿大学古斯塔夫医院

免责声明

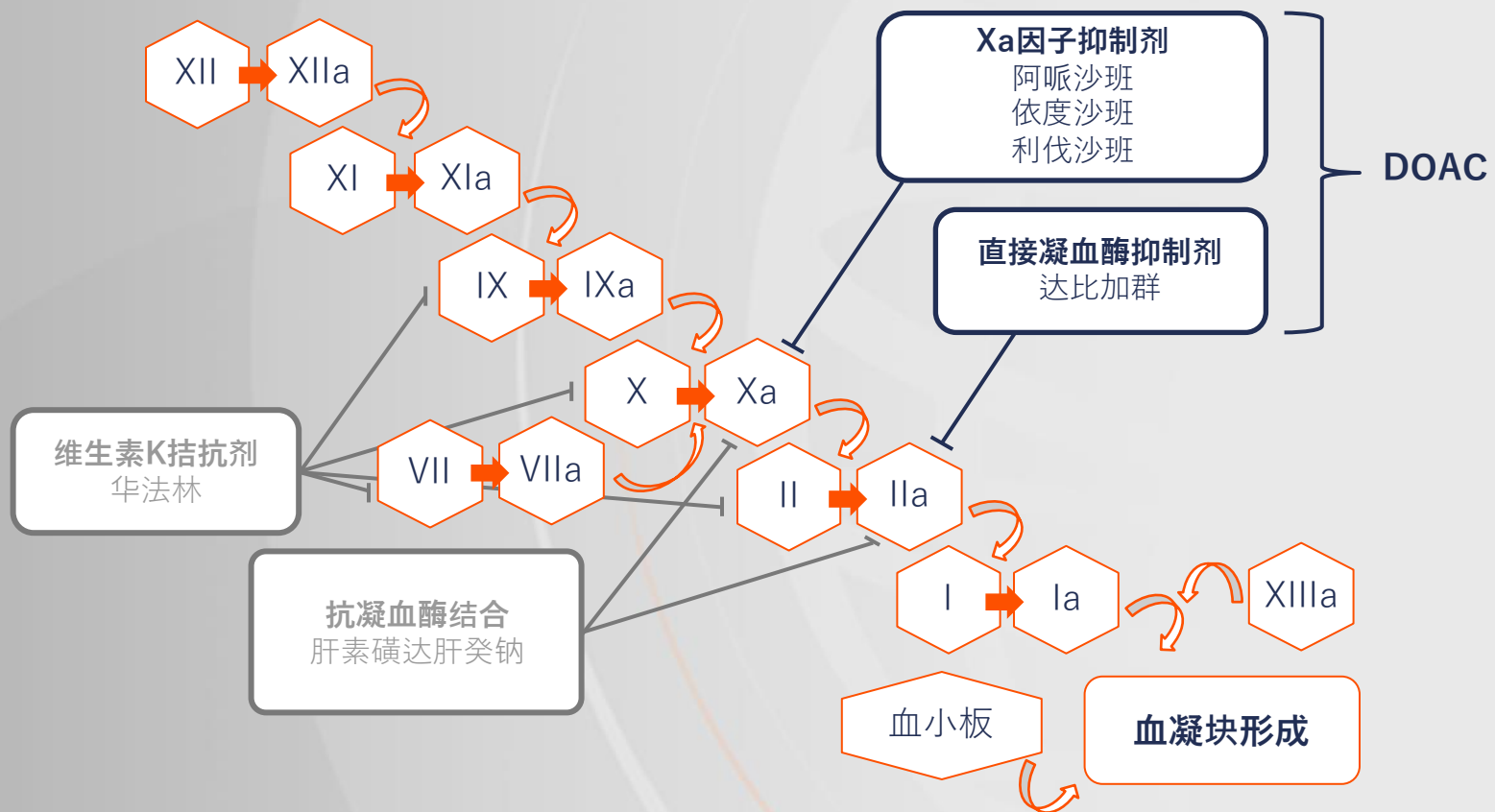
- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行讨论；这些情况可反映一个或多个司法辖区的批准状况
- USF Health和touchIME已建议讲解报告团队确保披露任何未标注或未经批准用途的相关参考
- USF Health或touchIME活动中提及任何未经批准的产品或未经批准的用途，均不表示或暗示USF Health或touchIME认可这些产品或用途
- USF Health和touchIME不承担因错误或疏忽所带来的责任

平衡风险：现实环境下的DOAC（直接口服抗凝药）

口服和胃肠外抗凝药物用于多种适应症



抗凝药靶向凝血级联的各个组成部分^{1,2}

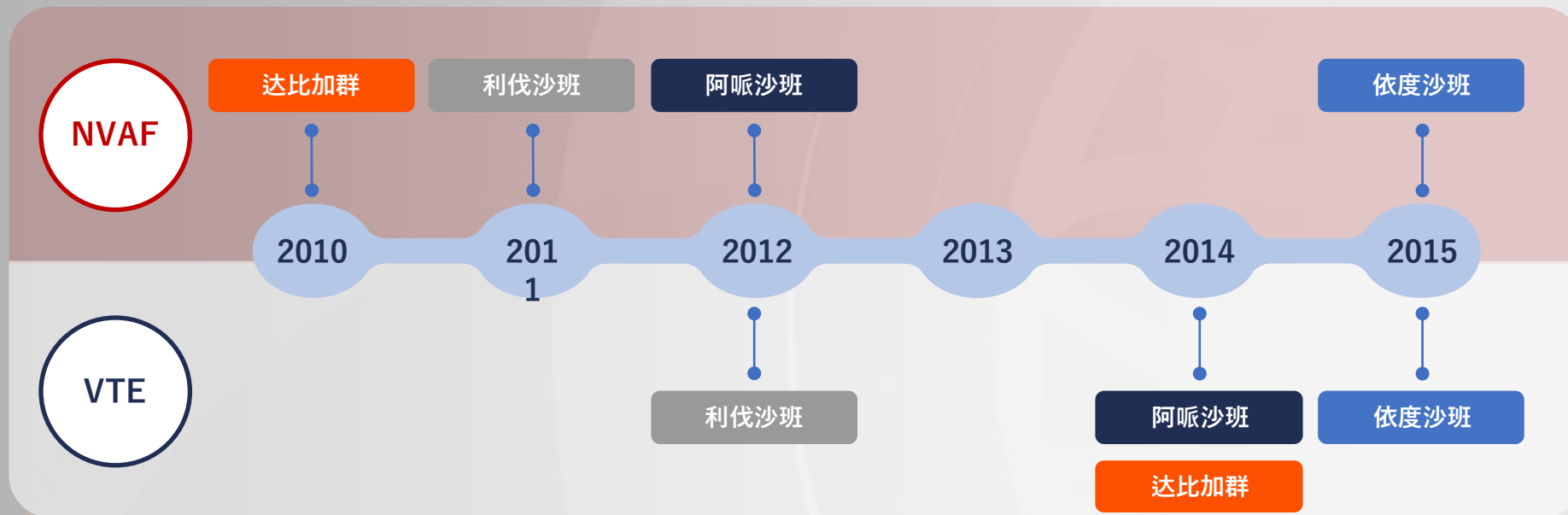


DOAC : 直接口服抗凝药。

1. Akhrass R, et al. *J Card Surg.* 2022;37:214–22; 2. Heestermans M, et al. *Cells.*2022;11:3214.

DOAC已被广泛批准用于多种适应症

FDA批准DOAC适应症主要时间表¹



其他已获批的适应症：²⁻⁴

- 髌部和/或膝部手术后的DVT预防：阿哌沙班、达比加群、利伐沙班
- 降低CAD患者的CV风险：利伐沙班
- 儿科VTE治疗和二级预防：达比加群、利伐沙班

CAD：冠状动脉疾病；CV：心血管；DOAC：直接口服抗凝药；DVT：深静脉血栓；FDA：美国食品药品监督管理局；NVAF：非瓣膜性房颤；VTE：静脉血栓栓塞。

1. Arora P, et al. *Res Social Adm Pharm*.2023;19:1424–31; 2.FDA.Apixaban PI.2021.可通过以下网址获取：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf（访问日期：2024年5月3日）；3.FDA.Dabigatran PI.2023.可通过以下网址获取：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022512s047lbl.pdf（访问日期：2024年5月3日）；4.FDA.Rivaroxaban PI.2023.可通过以下网址获取：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022406s041lbl.pdf（访问日期：2024年5月3日）。

与其他抗凝药相比，DOAC具有多项优势

与VKA疗法相比，DOAC在降低卒中/SEE、死亡率和复发性VTE风险方面更有效

AF患者群体¹

复合卒中/SEE*

15%

N=77011
OR 0.85
(95% CI 0.75–0.98)

全因死亡率*

14%

N=77011
OR 0.86
(95% CI 0.82–0.91)

VTE患者群体²

复发VTE或死亡**

12%

N=22040
OR 0.88
(95% CI 0.75–1.03)

DOAC相对于华法林及其他VKA的实际优势³



固定剂量



无需对抗凝水平进行常规监测



起效快，半衰期短



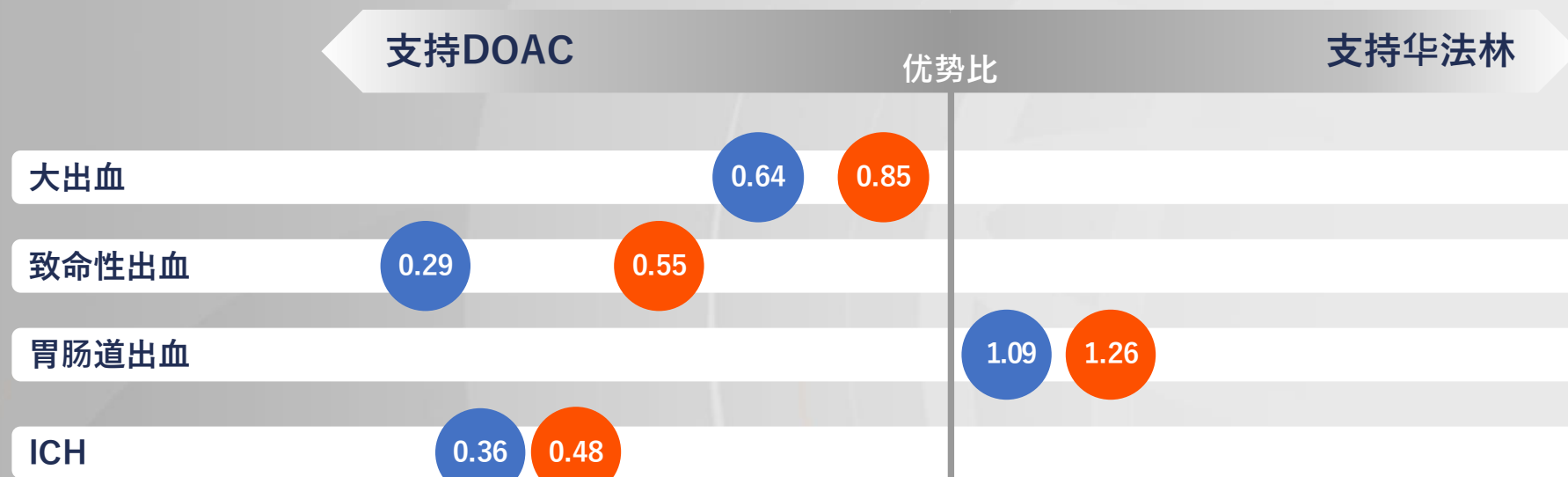
药物间、药物与食物间的相互作用较少

*Meta分析数据来自12项关于AF患者的研究。 **Meta分析数据来自5项关于急性VTE患者的研究。

AF：房颤；CI：置信区间；DOAC：直接口服抗凝药；OR：优势比；SEE：全身性栓塞事件；VKA：维生素K拮抗剂；VTE：静脉血栓栓塞。

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.

DOAC相关的出血率通常低于华法林

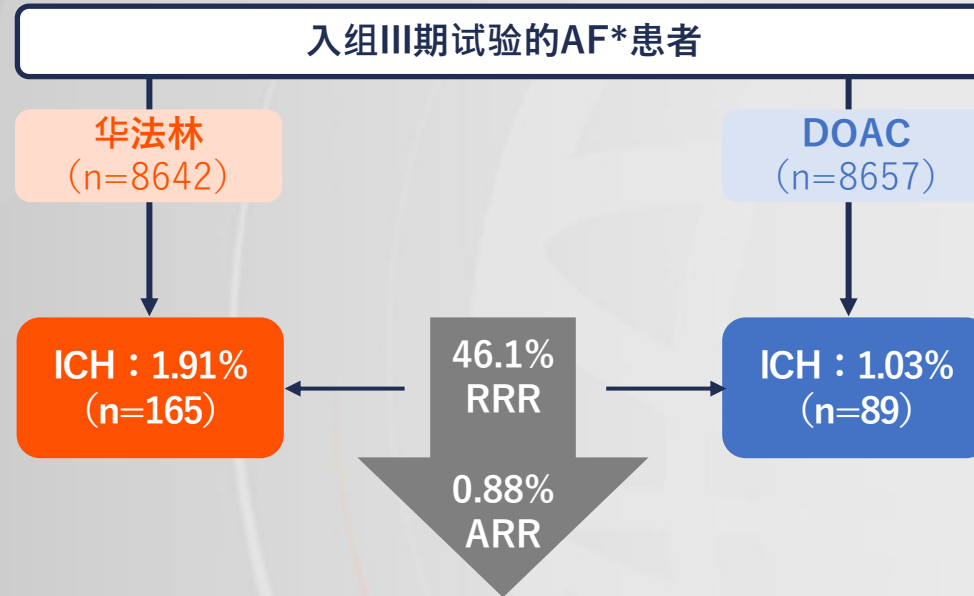


● 临床试验中的VTE患者 (N=22040)

● 临床试验中的AF患者 (N=58271)

ICH是DOAC治疗患者的一项重要并发症

与华法林相比，DOAC相关的ICH发病率较低¹



- 尽管与华法林治疗相比，DOAC的ICH风险较低，²但它仍然是一项重要的潜在并发症
- 随着DOAC的使用不断增加和人口老龄化，ICH的发病率可能会上升³

*AF患者及有卒中/短暂性脑缺血发作病史的患者。

AF：房颤；ARR：绝对风险降低；DOAC：直接口服抗凝药；ICH：颅内出血；RRR：相对风险降低。

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.

多项因素可预测接受DOAC治疗的患者出现ICH的风险

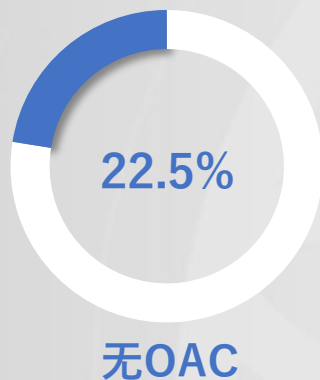


- HAS-BLED出血风险评估等工具可评估其中一些风险因素，并可能有助于预测ICH风险²

应考虑各项风险因素以降低DOAC-ICH死亡率

使用DOAC的ICH后住院死亡率低于华法林，但该值仍然很高¹

- 基于注册登记的回顾性队列研究
- 出现ICH的患者（N=141311）
- 分析是基于出现症状前7天内使用OAC的情况



使用OAC出现ICH的患者30天死亡率的危险因素已被确定²

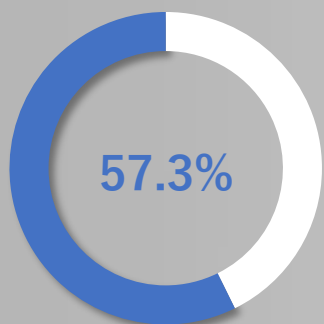


ARD：调整后风险差异；DOAC：直接口服抗凝药；GCS：格拉斯哥昏迷量表；ICH：颅内出血；OAC：口服抗凝药。

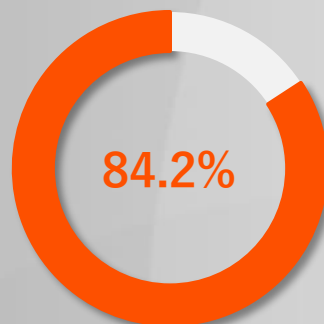
1. Inohara T, et al. *JAMA*.2018;319:463-73; 2.Fakiri MO, et al. *Eur J Neurol*.2020;27:2006-13.

应考虑各项风险因素以降低DOAC-ICH的发病率

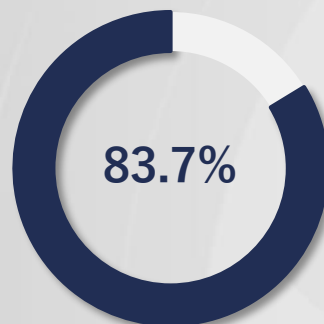
按抗凝状态划分的ICH后功能预后较差的患者比例 (N=916) ^{1*}



未进行抗血栓
治疗



DOAC



VKA

复发ICH的风险因素已被确定，包括：²



*功能预后较差定义为改良Rankin评分量表评分4—6¹ (中度或更严重残疾，包括死亡)。

DOAC：直接口服抗凝药；ICH：颅内出血；VKA：维生素K拮抗剂。

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

DOAC逆转剂用于治疗ICH的证据

DOAC-ICH病例研究



- 一名76岁男性患者于上午8时到急诊室就诊，疑似患有缺血性卒中，在过去2.5小时内出现症状。前一天晚上他身体状况良好，没有任何症状
- 他有 AF病史，送达时血压为190/120mmHg



患者的妻子向急救人员表示，患者每天服用两次抗凝药片；她不确定是哪一种，而且他尚未服用当日早上的剂量



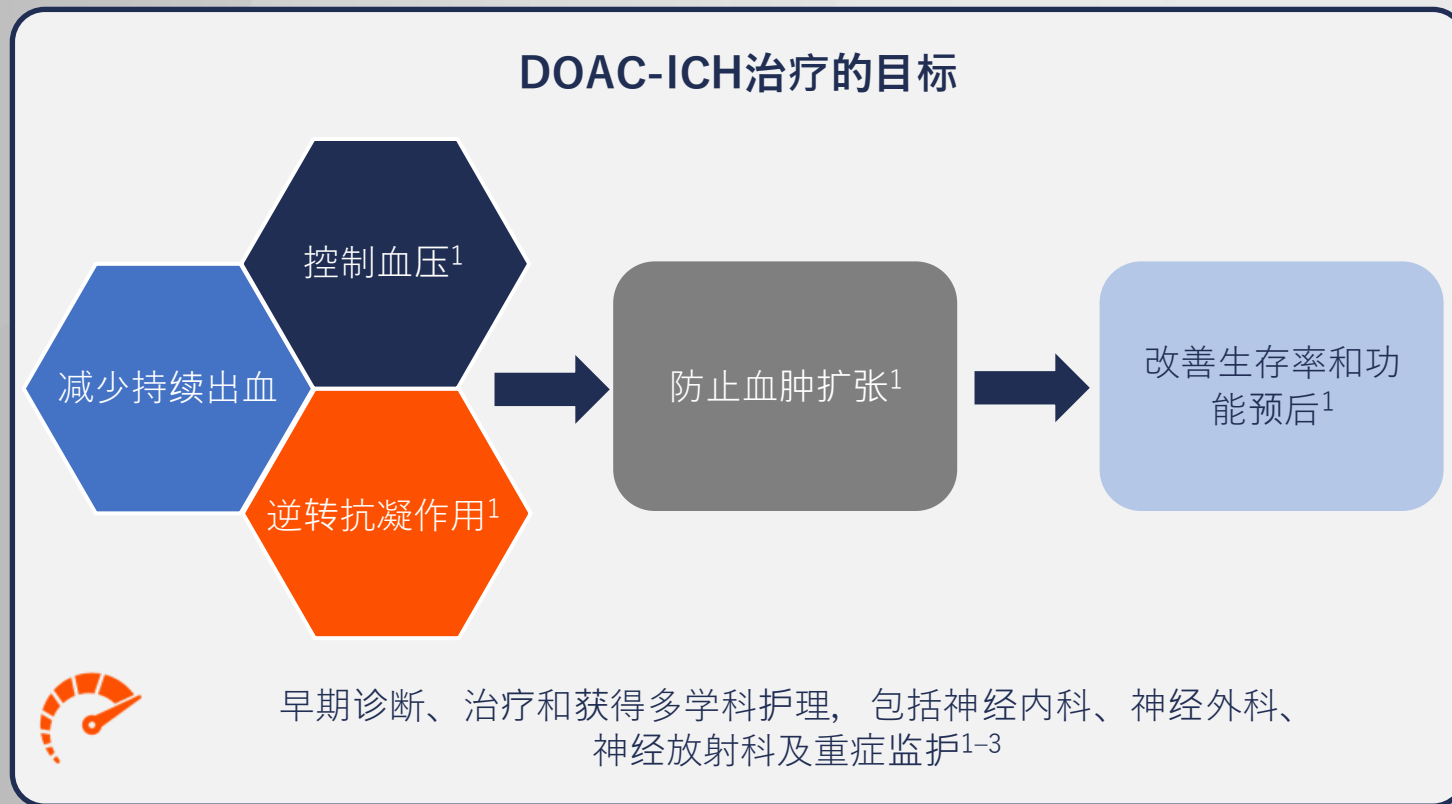
急诊室医生下一步应采取何种措施？



考虑以下措施：

- 降低血压
- 确认患者服用的抗凝药
- 行CT扫描
- 确定是缺血性卒中还是出血性卒中

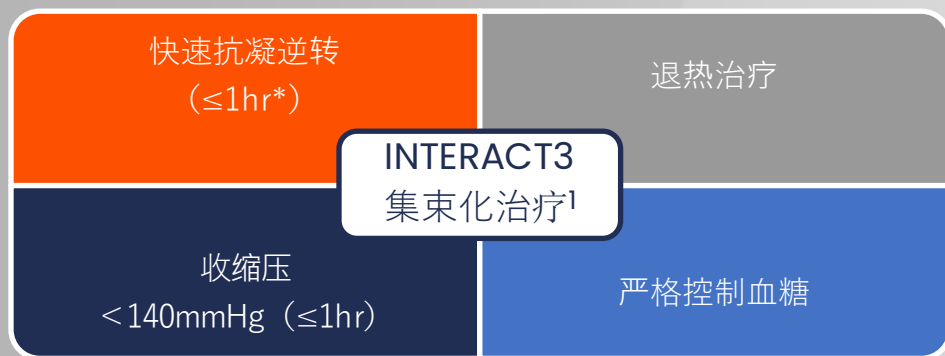
快速反应和早期靶向治疗对于DOAC-ICH至关重要



- ICH的确认和治疗延误与预后不良相关联⁴

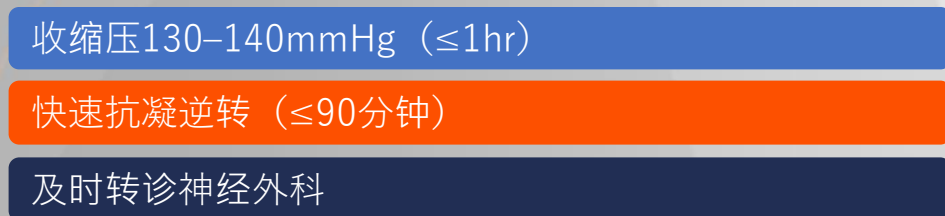
集束化治疗可降低DOAC-ICH的发病率和死亡率

结合治疗策略的集束化治疗可以改善ICH的预后^{1,2}



在一项包括121家医院 **6255** 名ICH 患者的RCT中，使用 **INTERACT3 集束化治疗**与常规护理相比，**功能预后不良减少了14%** (p=0.015)¹

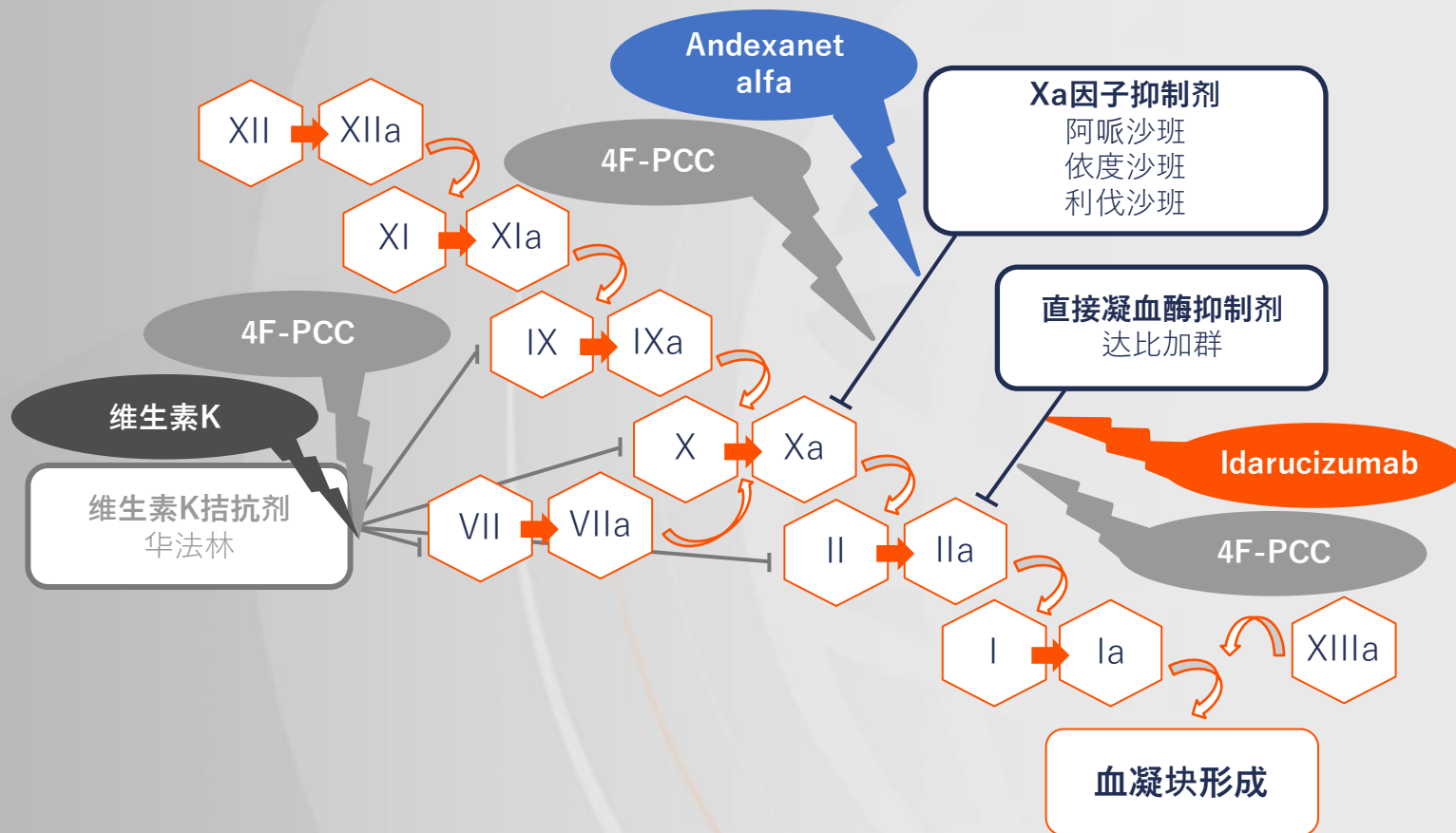
ABC-ICH集束化治疗²



对ICH患者实施 **ABC-ICH** 治疗，使 **30天死亡率**与实施前水平相比降低了38% (p=0.03)^{†2}

*目标INR < 1.5。†该组中266名患者在ABC-ICH实施期间入院；该组中353名患者在实施前入院。
DOAC：直接口服抗凝药；hr：小时；ICH：颅内出血；INR：国际标准化比值；RCT：随机对照试验。
1. Ma L, et al. *Lancet*.2023;402:27–40; 2.Parry-Jones AR, et al. *Ann Neurol*.2019;86:495–503.

已开发出针对口服抗凝药的逆转剂



DOAC-ICH逆转剂表现出独特的特征

	PCC	Idarucizumab	Andexanet alfa
DOAC靶向 ^{1,2}	非特异性	达比加群	阿哌沙班 利伐沙班 依度沙班*
批准状态 ¹ (DOAC相关)	未获准用于DOAC逆转	已获批	已获批*
适应症	危及生命或出血失控 (若无特定逆转剂) ^{1,3}	危及生命或出血失控； 紧急手术或紧急医疗程序 ⁴	危及生命或出血失控 ⁵
作用机制	非特异性；提高因子水平 并控制DOAC ^{1,2}	与Dabigatran快速特异性结合 (< 5分钟) ^{2,6}	与Xa因子抑制剂快速特异性结合 (2-5分钟) ^{2,7}
终末半衰期 ²	凝血因子升高可能持续至少24hr	4-8hr	5-7hr
禁忌症	参阅当地药品特性/处方信息摘要		

*Andexanet alfa尚未获准在日本以外地区用于接受依度沙班治疗的患者。^{5,8,9} DOAC：直接口服抗凝药；FDA：美国食品药品监督管理局；hr：小时；ICH：颅内出血；PCC：凝血酶原复合物浓缩物。
 1.White K, et al. *Br J Cardiol*.2022;29:1; 2.Cuquer 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.可通过以下网址获取：
www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf (访问日期：2024年5月16日)；5.FDA.Coagulation factor Xa (recombinant) PI.2024.可通过以下网址获取：
www.fda.gov/media/113279/download (访问日期：2024年5月16日)；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.可通过以下网址获取：
<https://bit.ly/3WFrRjH> (访问日期：2024年5月16日)。

Meta分析数据支持在DOAC-ICH治疗中使用PCC

对967名DOAC-ICH成年患者进行相关研究的Meta分析



23项研究（21项回顾性、2项前瞻性）



4F-PCC

77%

抗凝逆转率

Idarucizumab可有效逆转达比加群的抗凝作用

RE-VERSE AD试验¹

多中心、前瞻性、开放标签研究



- 服用达比加群且出血失控的患者 (n=301) 或因紧急手术而造成相关需要的患者 (n=202)
- 在出血失控的患者中, 33% 出现了DOAC-ICH



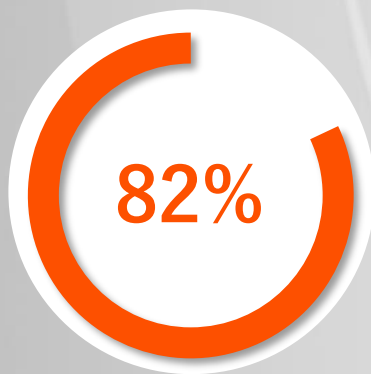
Idarucizumab 5g IV



100%

4hr内达比加群
的最大逆转百分比
中位数*

340名DOAC-ICH患者的Meta分析数据²



抗凝逆转率

*461名患者的结果包括在主要疗效分析中。

DOAC：直接口服抗凝药；hr：小时；ICH：颅内出血；IV：静脉注射。

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可有效逆转FXa抑制剂抗凝作用

ANNEXA-4试验¹

多中心、前瞻性、IIIb/IV期队列研究



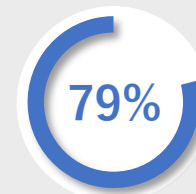
服用FXa抑制剂后 18hr内出现急性大出血的患者
(n=349*)



低剂量或高剂量Andexanet alfa



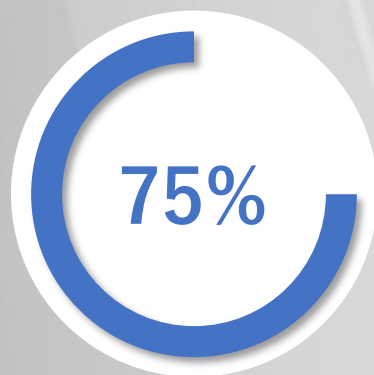
ICH队列 (n=246)



抗凝逆转率

ANNEXA-I试验数据支持DOAC-ICH中的这些发现；在450名患者随机分组后的预先指定期中分析期间，DSMB建议终止研究以获得更好的疗效²

525名DOAC-ICH患者的Meta分析数据³



抗凝逆转率

*功效人群。

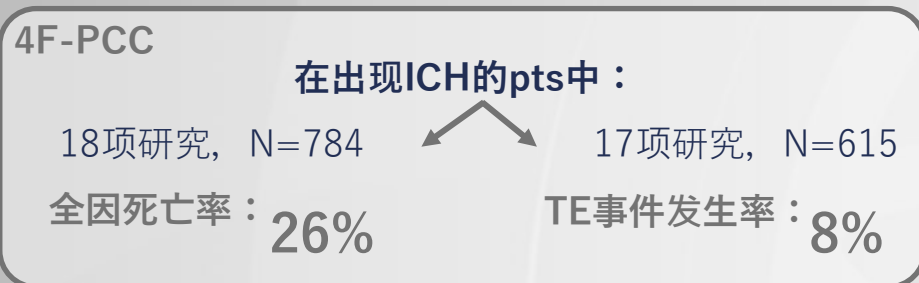
DOAC：直接口服抗凝药；DSMB：数据和安全监测委员会；FXa：Xa因子；hr：小时；ICH：颅内出血。

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 Netw Open*.2022;5:e2240145.

使用DOAC-ICH逆转剂时应考虑不良事件

Meta分析数据：
全因死亡率和TE事件^{1*}

严重不良事件包括：



4F-PCC²
卒中、DVT、血栓形成、
静脉功能不全



Andexanet alfa³
血栓栓塞性事件、缺血性事件、
心脏骤停、猝死



Idarucizumab⁴
谵妄、心脏骤停、败血症、
败血性休克

*数据基于Meta分析，使用不同的时间范围进行预后评估；药物之间的比较是间接的，并且由于研究设计和人群的差异可能易产生偏差。

4F-PCC：四因子凝血酶原复合物浓缩物；DOAC：直接口服抗凝药；DVT：深静脉血栓；ICH：颅内出血；pts：患者；TE：血栓栓塞。

1. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*.2022;5:e2240145; 2.FDA.Prothrombin complex concentrate (human) PI.2023.可通过以下网址获取：www.fda.gov/media/85512/download（访问日期：

2024年4月7日）；3.Heo YA.*Drugs Ther Perspect*.2018;34:507-12; 4.Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.

多种因素会影响DOAC 逆转剂的安全有效使用



DOAC：直接口服抗凝药。

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.

多种因素会影响DOAC 逆转剂的安全有效使用

- 出现DOAC相关出血的患者发生**后续血栓事件**的风险也会增加, 其中出现了ICH的患者风险最高¹
- 逆转DOAC疗法会使患者面临其**基础疾病的血栓风险**¹⁻³



有必要实施各项策略来降低风险并识别出
血栓栓塞风险最高的患者⁴

考虑血栓栓塞风险³

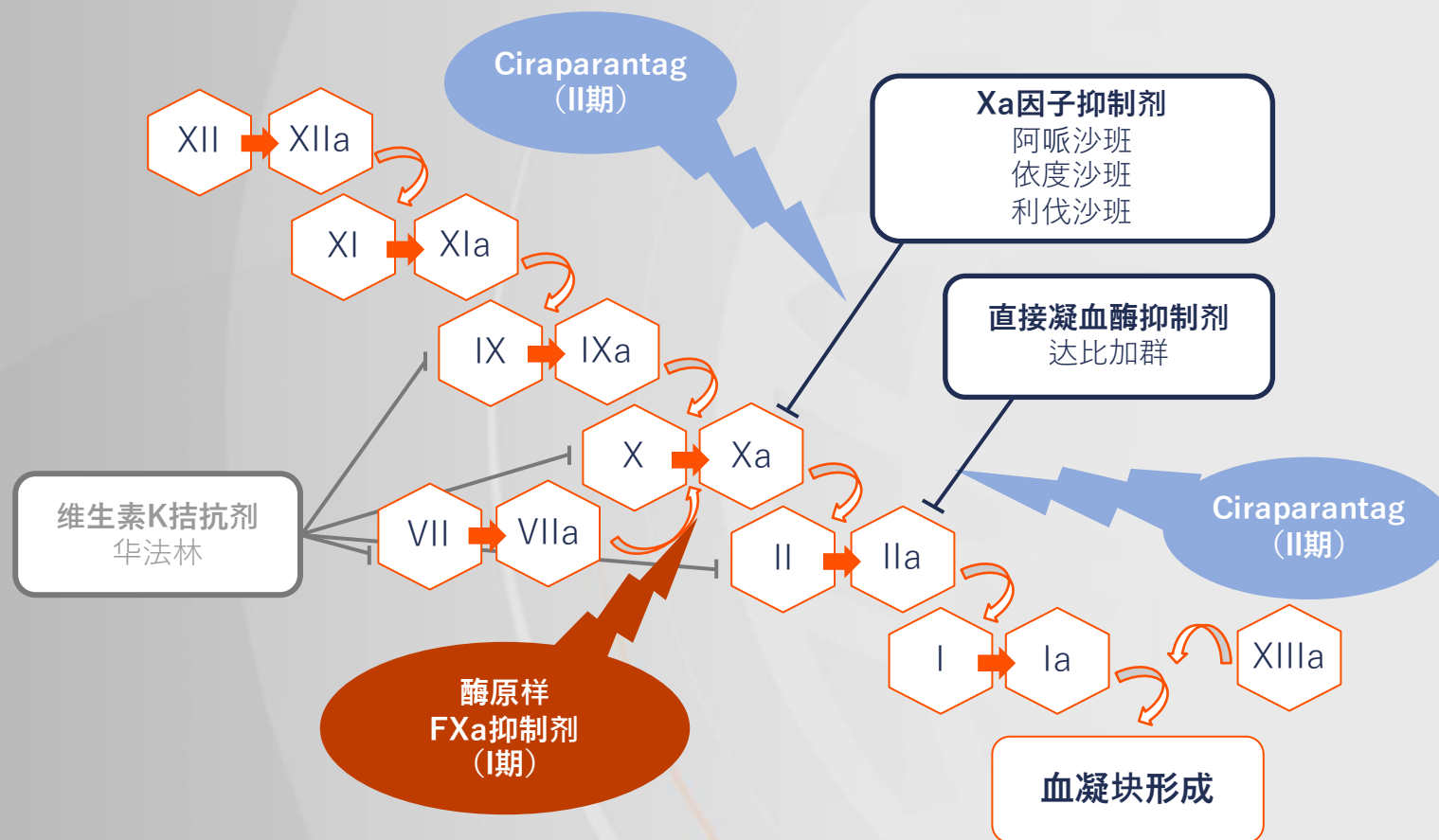
DOAC：直接口服抗凝药；ICH：颅内出血。

1. White K, et al. *Br J Cardiol*.2022;29:1; 2.FDA.Coagulation factor Xa (recombinant) PI.2024.可通过以下网址获取：www.fda.gov/media/113279/download（访问日期：2024年5月13日）；

3.FDA.Idarucizumab PI.2015.可通过以下网址获取：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf（访问日期：2024年5月16日）；

4.Greenberg SM, et al. *Stroke*.2022;53:e282-361.

新兴逆转剂正处于临床开发阶段^{1,2}

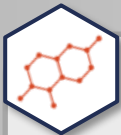


FXa : Xa因子。

1. van Es N, et al. *Eur Heart J.* 2023;44:1795–806; 2. ClinicalTrials.gov. 可通过以下网址获取：www.clinicaltrials.gov (访问日期：2024年5月14日)。

目前正在进行现有和新型DOAC逆转剂相关试验

目前使用的药物



4F-PCC

- DOAC-ICH中的评估 (NCT06096051)
- 关于接受DOAC治疗的患者出现急性大出血的低剂量和高剂量III期试验 (NCT04867837)

Andexanet alfa

- ASTRO-DE：服用阿哌沙班或利伐沙班对患者ICH出血量影响的非干预性研究 (NCT05127941)
- 住院患者预后的回顾性真实环境研究 (NCT05898412)

Idarucizumab

- 未发现正在进行的试验

新兴药物



Ciraparantag

- I/II期数据显示，接受DOAC治疗的健康志愿者的凝血功能得到恢复^{1,2}
- 在健康的老年受试者中耐受性良好²
- 目前正在健康的成年受试者中进行II期试验 (NCT04593784)

其他

- 大多数处于早期临床开发阶段³
- 需要有关DOAC 逆转情形的数据

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

按NCT标识符获取的试验信息请见：www.clinicaltrials.gov (访问日期：2024年5月7日)。

1. Ansell JE, *N Engl J Med.* 2014;371:2141-2; 2. Ansell J, et al. *Eur Heart J.* 2022;43:985-92; 3. van Es N, et al. *Eur Heart J.* 2023;44:1795-806.

**治疗DOAC-ICH：
指南中有怎样的叙述？**

DOAC-ICH相关指南多种多样且可能已过时

ASA/AHA 2022¹

美国焦点
自发性ICH患者
治疗建议

APSC 2021²

亚太焦点
有关对接受DOAC治疗的AF患者
进行血栓和出血风险管理的共识建议

ACC 2020³

美国焦点
口服抗凝药患者出血管理专家共识决策
路径

ESO 2019⁴

欧洲焦点
关于急性ICH患者
逆转VKA和DOAC的建议

其他地区和组织也提供相关指南，但可能已过时或缺乏对DOAC-ICH的关注：

- 日本循环器学会（2020）⁵
- 澳大利亚国家心脏基金会和澳大利亚与新西兰心脏学会（2018）⁶
- 巴西心脏病学会（2016）⁷

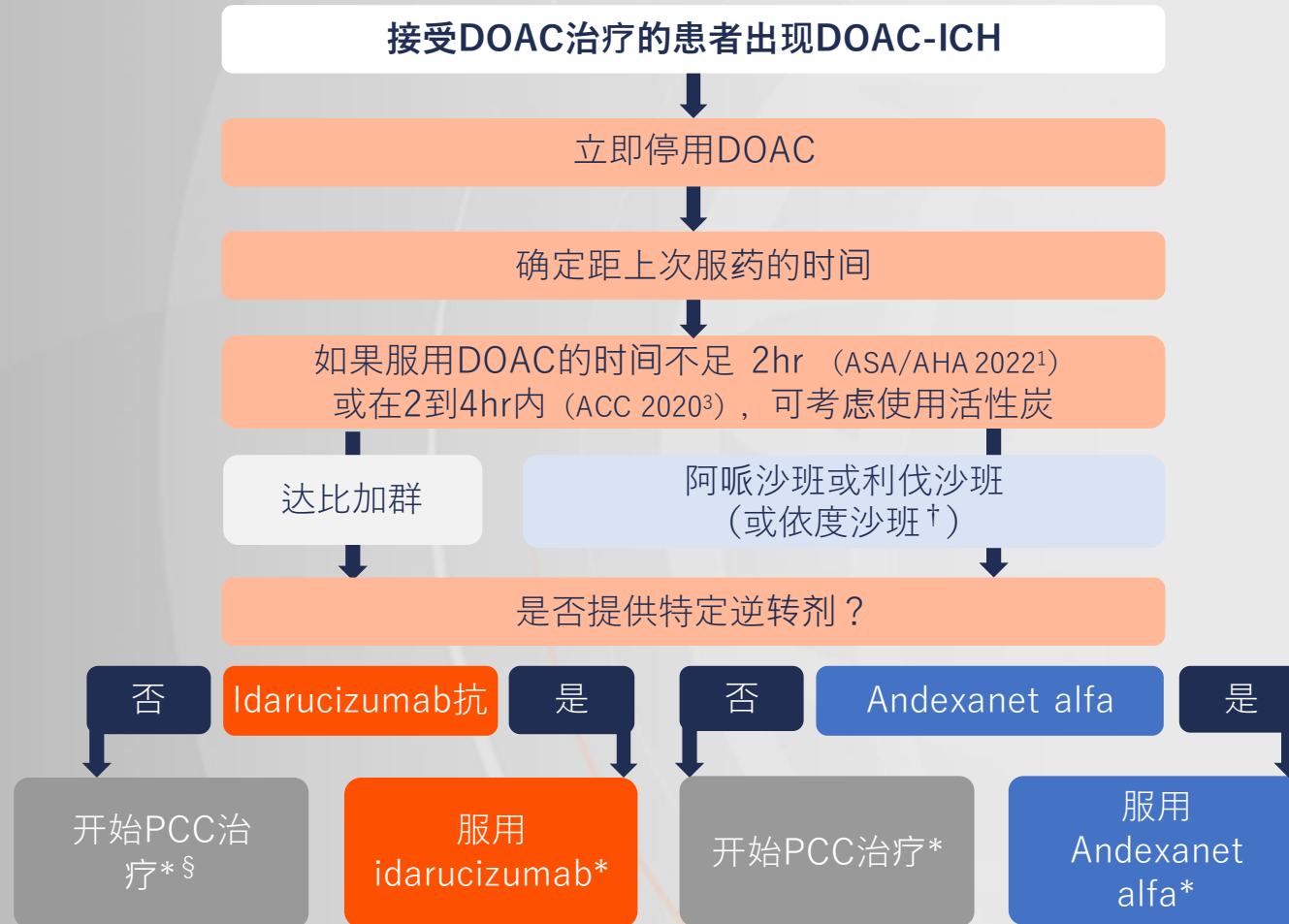
ACC：美国心脏病学会；AF：房颤；AHA：美国心脏协会；APSC：亚太心脏病学会；ASA：美国卒中协会；DOAC：直接口服抗凝药；ESO：欧洲卒中协会；ICH：颅内出血；VKA：维生素K拮抗剂。

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.

如有可能，建议在DOAC-ICH治疗中使用特定逆转剂¹⁻⁴



*ASA/AHA 2022¹、APSC 2021²、ACC 2020³ 和ESO 2019⁴ 指南中的治疗建议内容一致

[†]Andexanet alfa尚未获准在日本以外地区用于接受依度沙班治疗的患者。^{5,6,7} [§]ASA/AHA 2022：可考虑通过肾脏替代疗法来降低达比加群的浓度。¹

ACC：美国心脏病学会；AHA：美国心脏协会；APSC：亚太心脏病学会；ASA：美国卒中协会；DOAC：直接口服抗凝药；ESO：欧洲卒中协会；hr：小时；ICH：颅内出血；PCC：凝血酶原复合物浓缩物。

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.Coagulation factor Xa (recombinant) PI.2024.可通过以下网址获取：www.fda.gov/media/113279/download (访问日期：2024年5月13日)；

7.EMA.Andexanet alfa SmPC.2023.可通过以下网址获取：<https://bit.ly/3WFrRjH> (访问日期：2024年5月13日)。

在使用DOAC-ICH抗凝逆转指南时需要考虑一些关键因素

第一

目前的各项指南一致主张在有条件的情况下使用Andexanet alfa或idarucizumab作为一线用药¹⁻⁴



对DOAC-ICH患者应及时使用**特定逆转剂** ¹



由于某些指南未纳入近期试验，因此**建议的用药剂量**有所不同¹⁻⁷



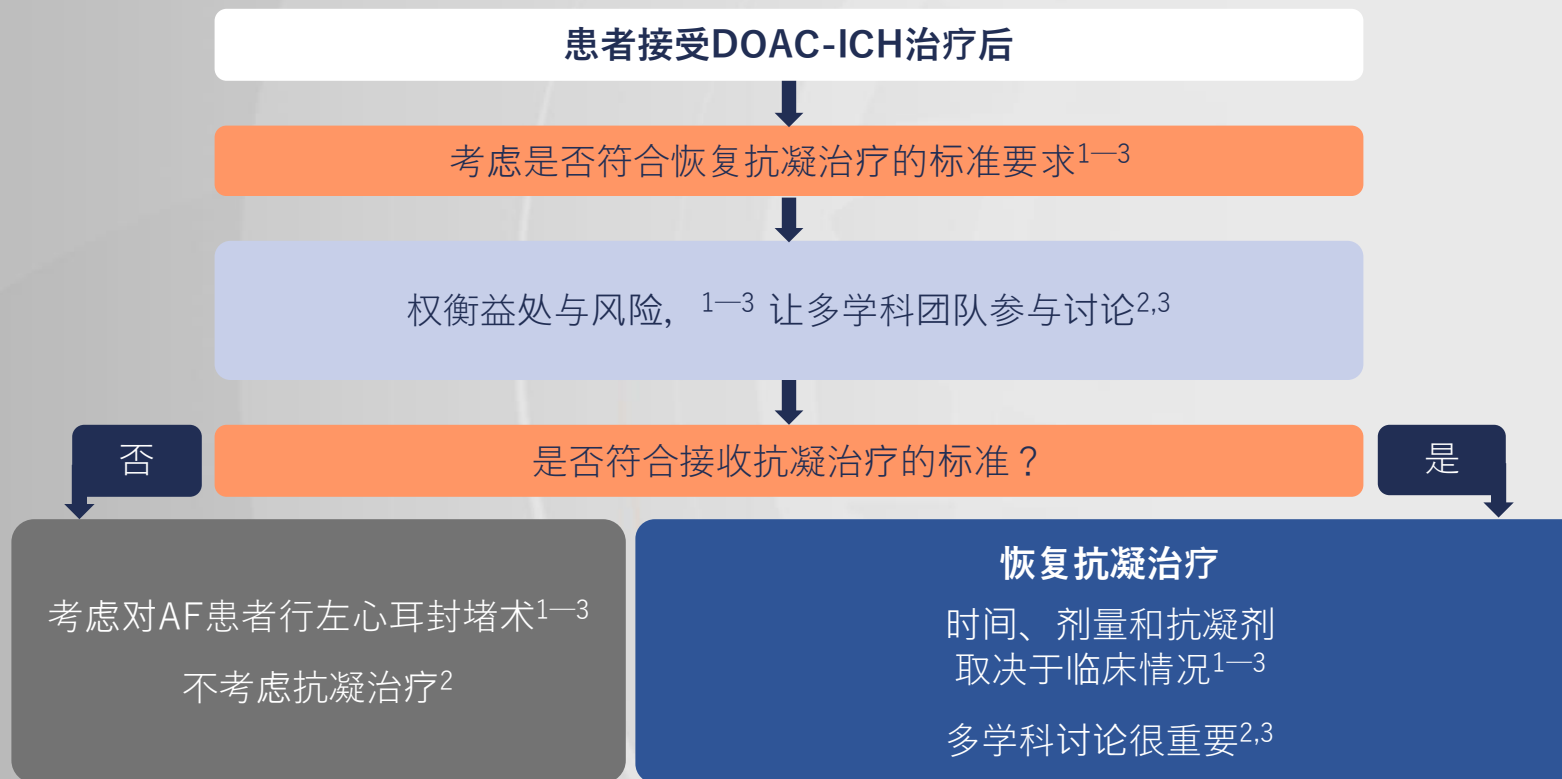
近年来，**已获得的数据**可能尚未纳入指南，例如Andexanet alfa的ANNEXA-1⁸ 和ANNEXA-4⁹ 试验数据

DOAC：直接口服抗凝药；ICH：颅内出血。

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 Stroke*.2023;18(Suppl. 3):422.LBO004/#2806; 9.Milling TJ Jr, et al. *Circulation*.2023;147:1026–38.

关于DOAC-ICH后恢复抗凝治疗，各指南的叙述有所不同，但有一些共同的原则

根据 ASA/AHA、¹ APSC² 和 ACC³ 指南中的建议：



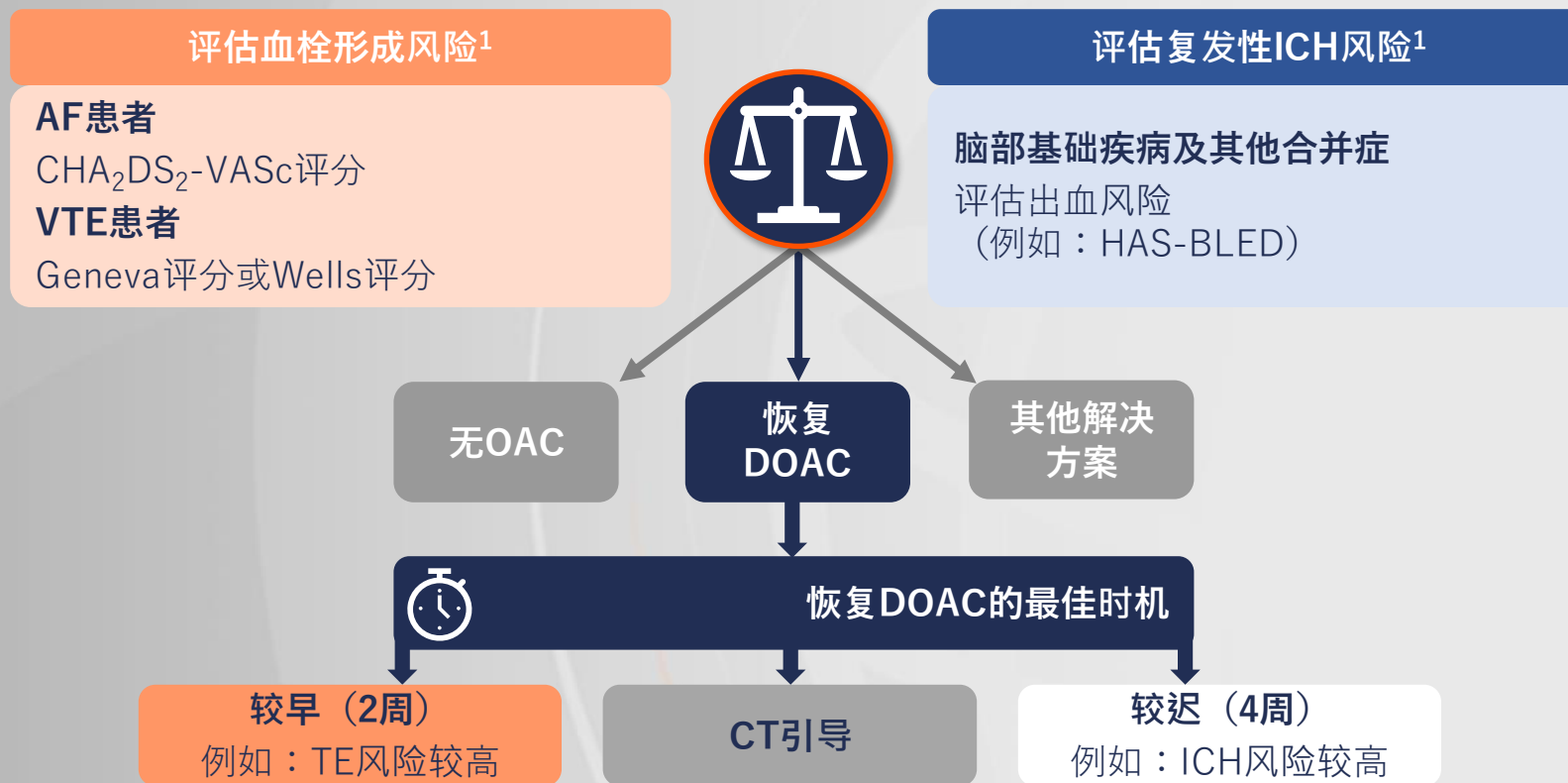
2019 ESO指南中尚无关于恢复抗凝治疗的建议⁴

ACC：美国心脏病学会；AF：房颤；AHA：美国心脏协会；APSC：亚太心脏病学会；ASA：美国卒中协会；DOAC：直接口服抗凝药；ESO：欧洲卒中协会；ICH：颅内出血。

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.

DOAC-ICH后恢复抗凝治疗需要进行风险评估



- 每次与患者接触时处理可调整风险因素^{1,2}
- 对高危患者安排更经常的检查和随访¹

DOAC-ICH病例研究



- 一名76岁男性患者于上午8时到急诊室就诊，疑似患有缺血性卒中，在过去2.5小时内出现症状。前一天晚上他身体状况良好，没有任何症状
- 他有 AF 病史，送达时血压为 190/120mmHg



患者的妻子向急救人员表示，他每天服用两次抗凝药片；她不确定是哪一种，而且他尚未服用当日早上的剂量



- CT确认ICH
- 确认患者服用的抗凝药是阿哌沙班（每日两次的药片）
- 抗Xa因子水平为 112ng/mL



- 开始使用低剂量 **Andexanet alfa**
- 血压降低
- 7天后，患者出院前往神经康复科治疗残留损伤
- 要决定是否重新开始抗凝治疗

综述



虽然DOAC相关的出血率通常较低，并且日益用于替代VKA治疗，但仍会带来ICH风险



在DOAC-ICH治疗中，特定逆转剂有效，且安全性可以接受



各指南认可使用特定逆转剂（如有提供）