

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

# Rechtliche Hinweise und Haftungsausschluss

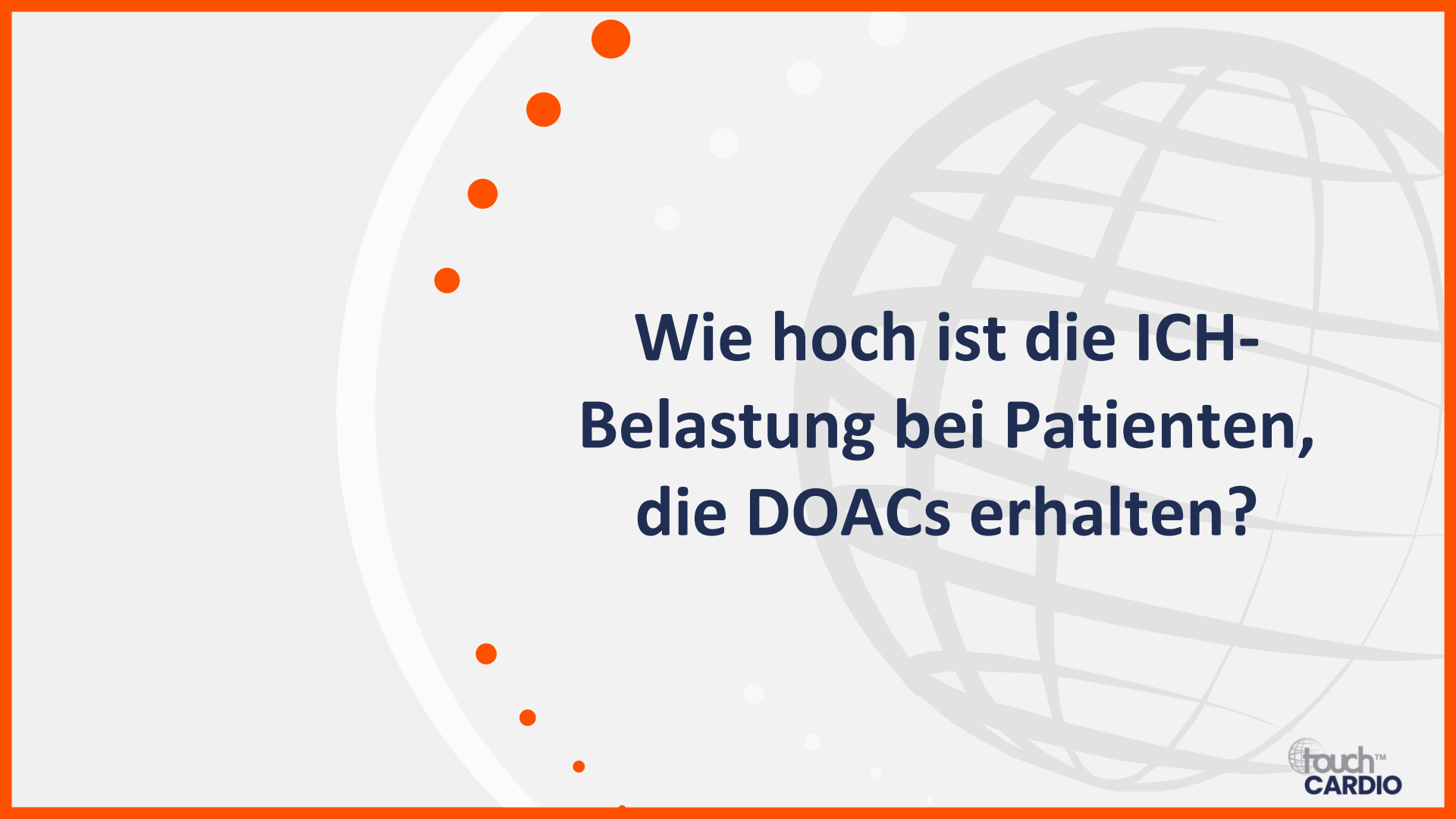
- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME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

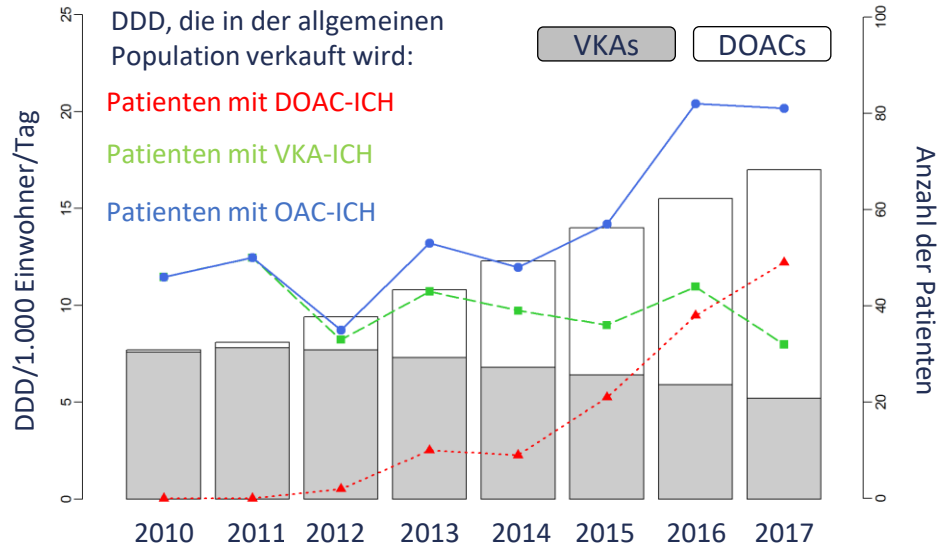




**Wie hoch ist die ICH-  
Belastung bei Patienten,  
die DOACs erhalten?**

# Risiko und Auswirkungen von DOAC-ICH auf Patienten

ICH in Verbindung mit der Einnahme von Antikoagulanzen<sup>1\*</sup>



30-bis-90-Tage-Sterblichkeitsrate:<sup>2</sup>

40–65 %

Funktionelle Unabhängigkeit  
nach 6 Monaten:<sup>3</sup>

~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 wird<sup>4</sup>

\*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;

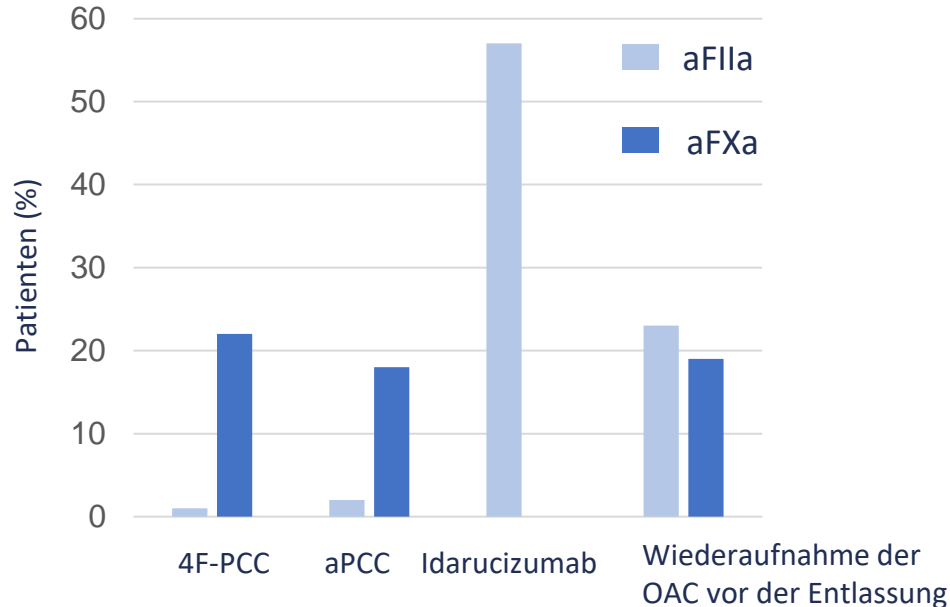
4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306.

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 OAC<sup>1</sup>



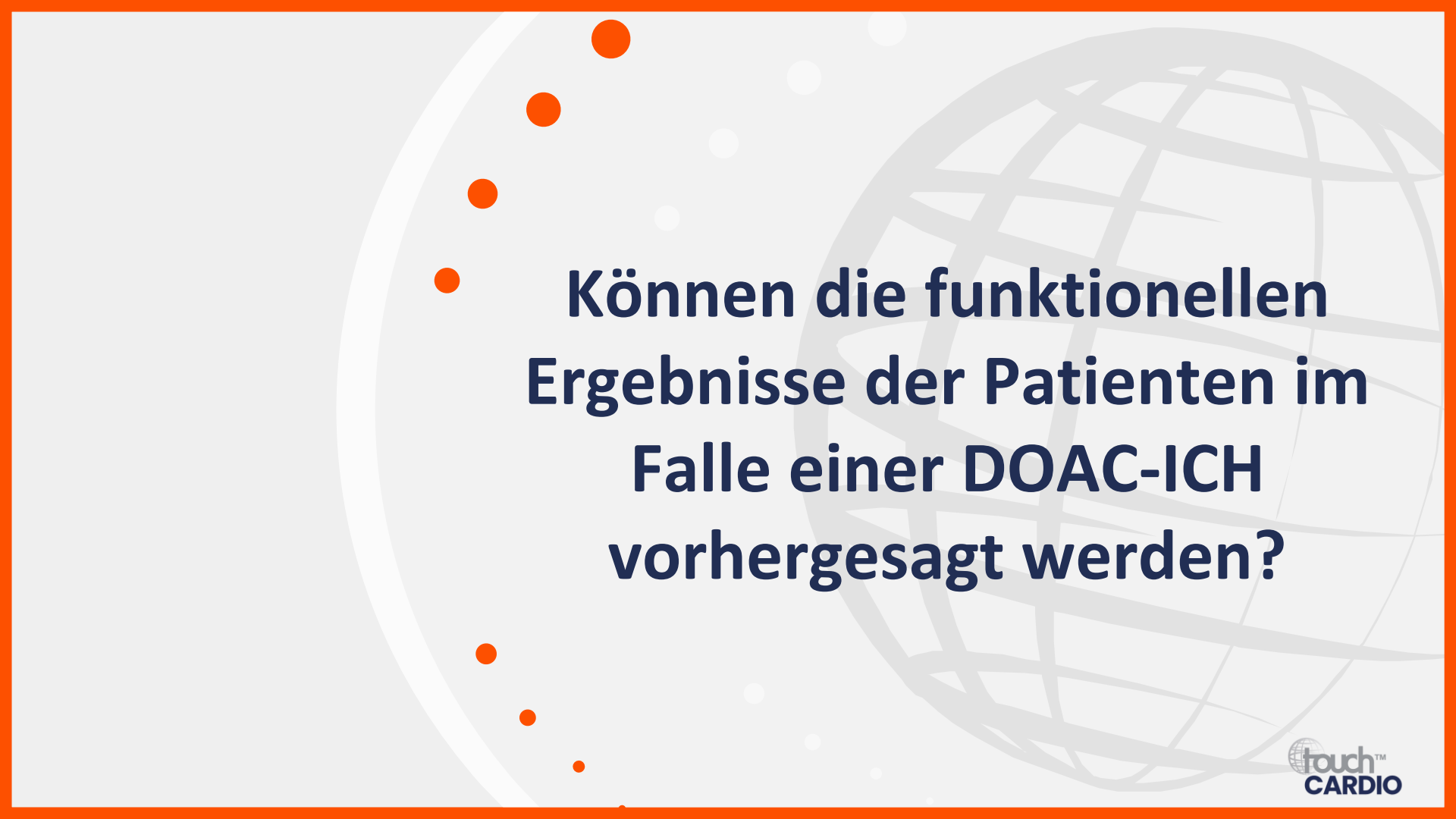
Unterschied in der Inanspruchnahme pharmakologischer Interventionen zwischen Männern und Frauen nach einer OAC-bezogenen ICH (bereinigte Odds-Ratio):<sup>2</sup>

**0,52**  
(95 % KI 0,32–0,84)

Die Verwendung von OAC-Umkehrmitteln in der täglichen klinischen Praxis ist heterogen<sup>1,2</sup>

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

**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 kann<sup>1</sup>



- 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 Sign<sup>2</sup>



- Blutdrucksenkung und adäquate Versorgung auf der Schlaganfallstation sind bewährte Verfahren und können künftige Behinderungen verringern<sup>3</sup>

Die Daten zur Sicherheit und zu den Ergebnissen von DOAC-Umkehrmitteln bei ICH sind begrenzt<sup>4</sup>

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

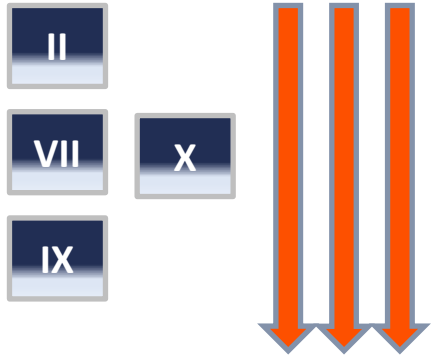


The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, and a white circular arc is partially visible on the far left edge. The overall color scheme is light gray with orange and white accents.

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

# Der Wirkmechanismus von 4F-PCC

DOACs



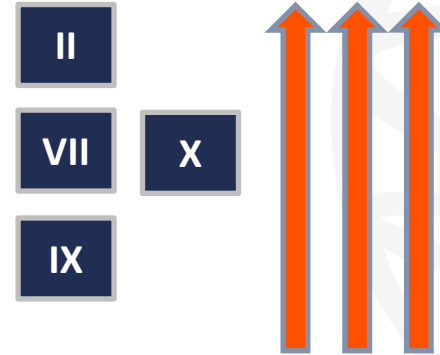
Erschöpfung der Faktoren



4F-PCC



Intravenöse  
Verabreichung<sup>1</sup>



Ersetzen der Faktoren

4F-PCC (Verwendung zu einer nicht zugelassenen Off-Label-Behandlung von DOAC-ICH) ersetzt verbrauchte Gerinnungsfaktoren<sup>2</sup>

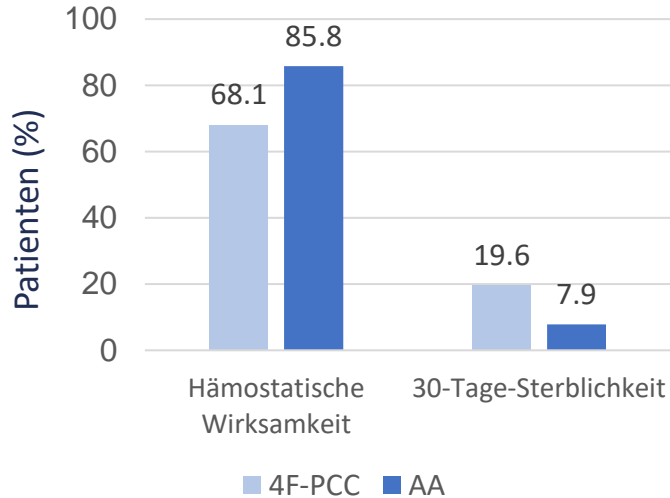
4F-PCC, 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat; DOAC, direktes orales Antikoagulans; ICH, intrakranielle Blutung.

1. FDA. Prothrombin complex concentrate PI. Verfügbar unter: [www.fda.gov/media/85512/download](http://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**

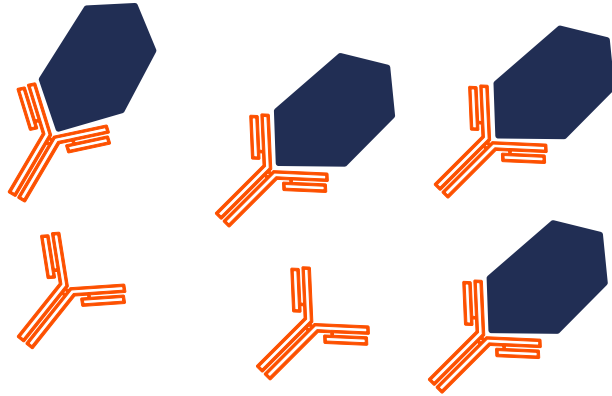
30-Tage-Sterblichkeit  
(Odds-Ratio):

**0,36**

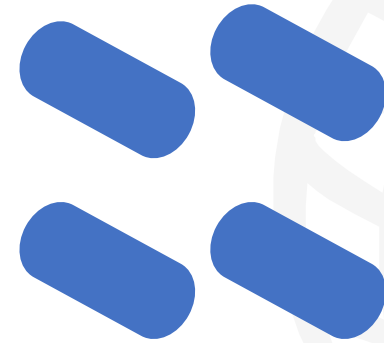
4F-PCC ist mit einer geringeren hämostatischen Wirksamkeit und einer höheren 30-Tage-Mortalität im Vergleich zu AA bei Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziiierter ICH verbunden

**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



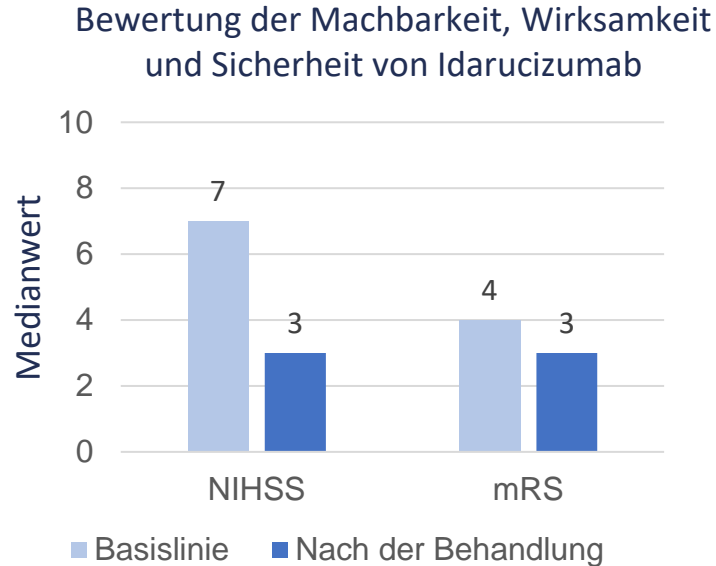
**Idarucizumab bindet an Dabigatran**



**Bildung von Fibrin**

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

# Studienergebnisse zu Idarucizumab bei ICH



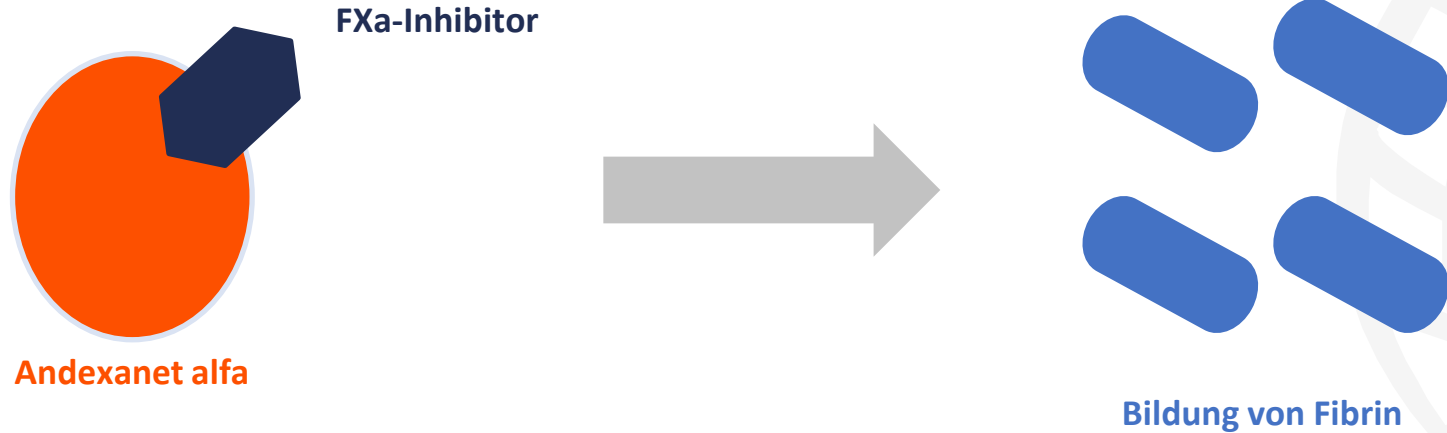
- Retrospektive Studie
- ICH
- n=27

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?**

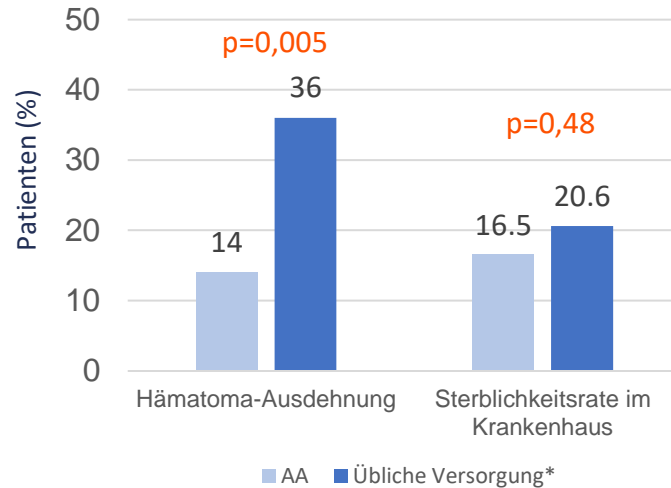
# Wirkmechanismus von Andexanet alfa



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)

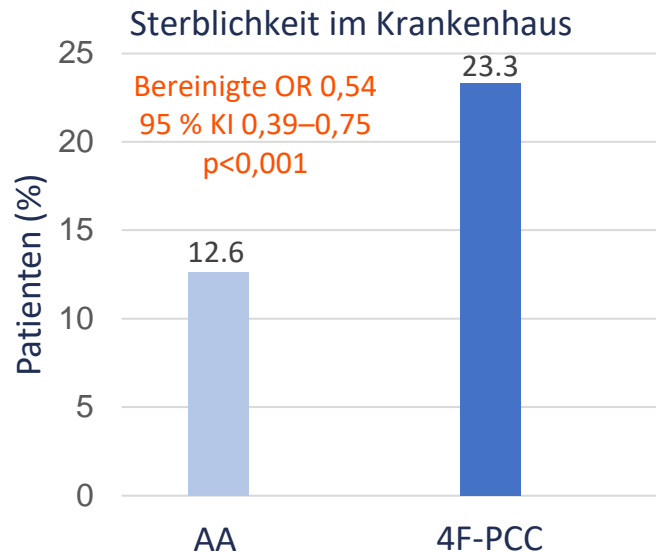
AA war mit einer geringeren Hämatomausdehnung und einer niedrigeren Sterblichkeitsrate im Krankenhaus verbunden als die übliche Behandlung. Die Verbesserung der klinischen Ergebnisse war jedoch nicht signifikant

\*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.

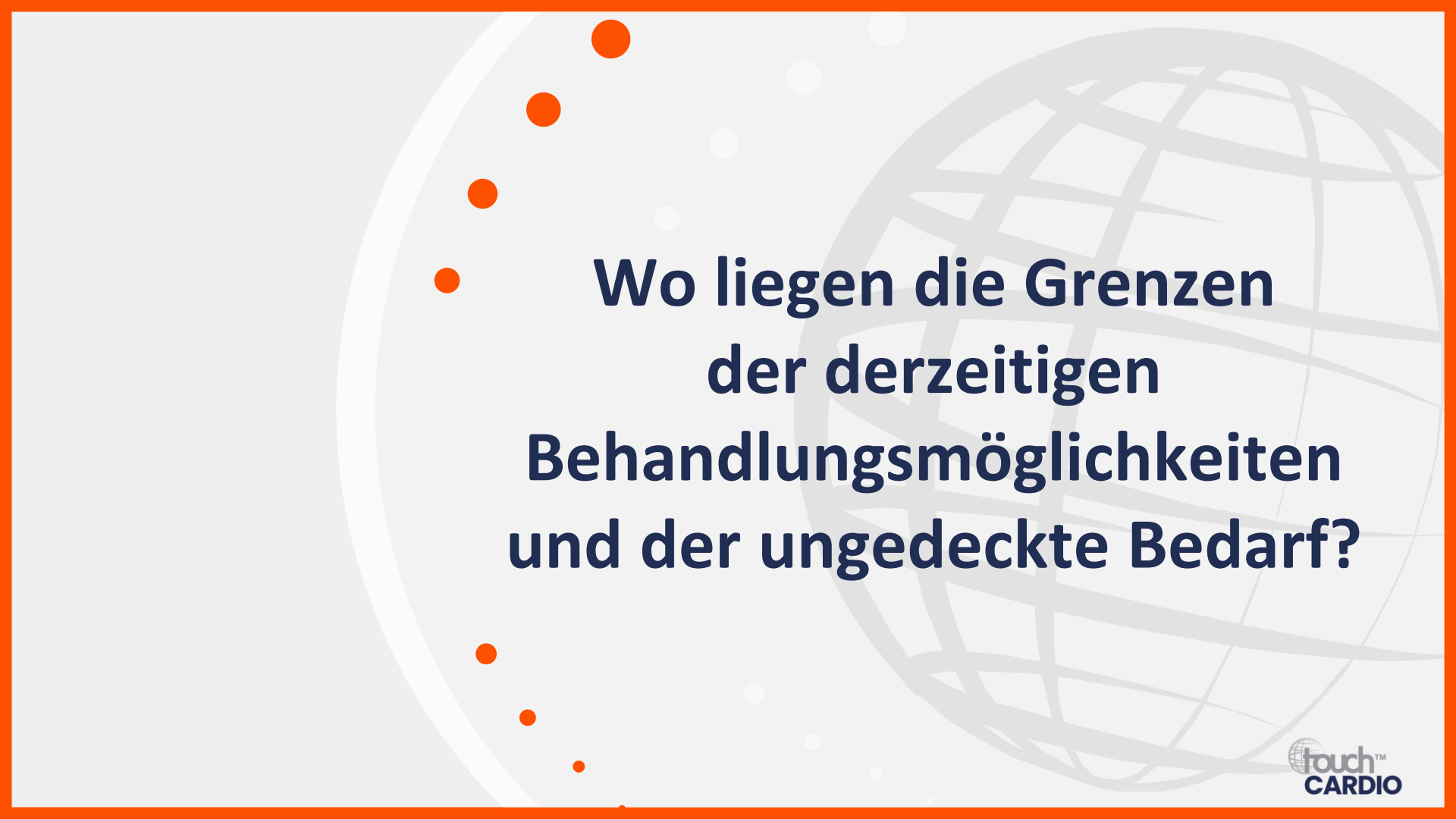
Huttner HB, et al. *Stroke*. 2022;53:532–43.

# 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

The background of the slide 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 orange dots of varying sizes, with a larger white circle partially visible behind them. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

**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

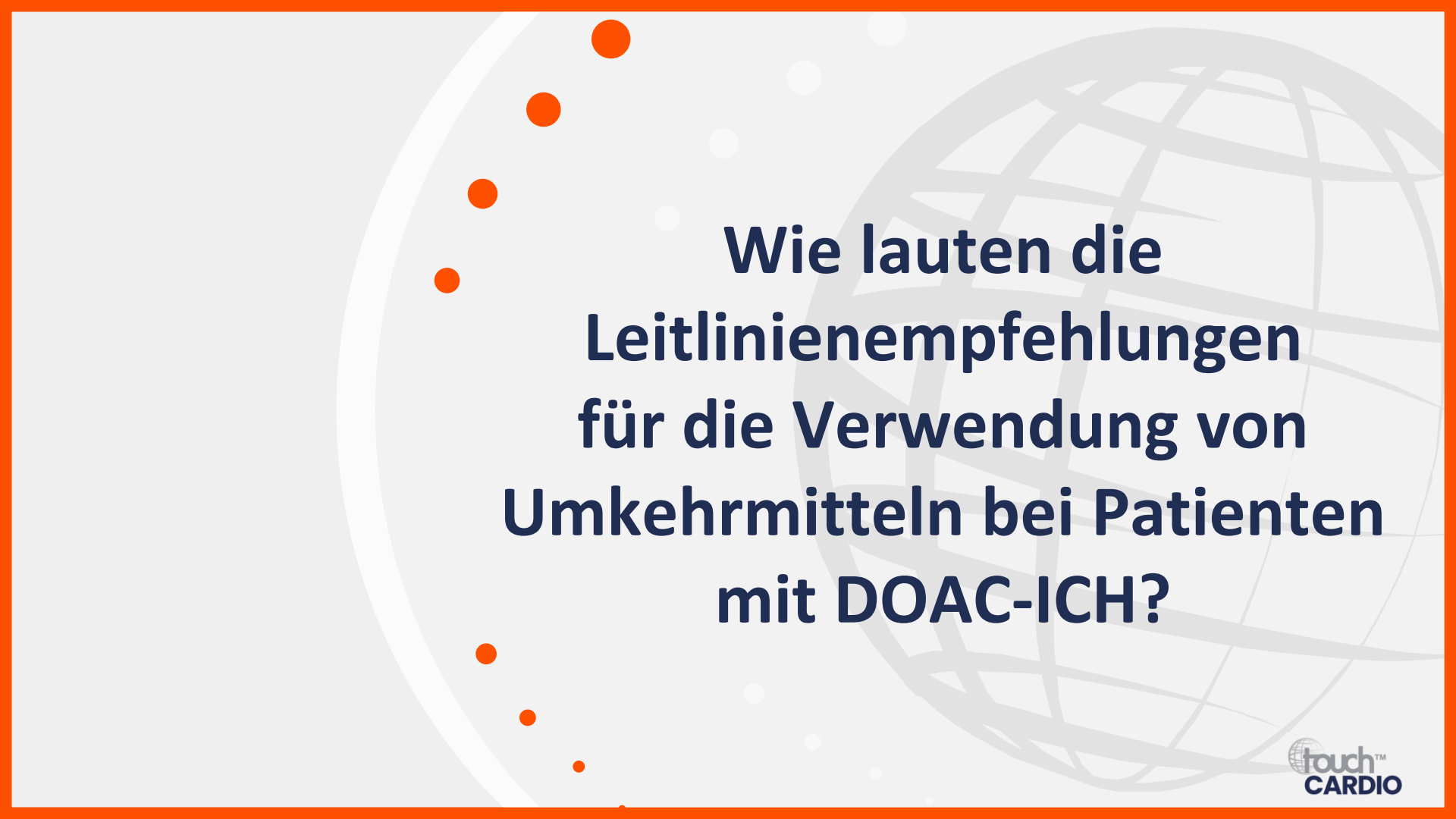
Es ist schwierig, das Risiko einer Hämatomausweitung zu bestimmen, da nicht genügend Informationen aus Studien mit einer heterogenen Kohorte von Patienten mit DOAC-ICH vorliegen

# 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, 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. The entire slide is framed by a thick orange border.

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



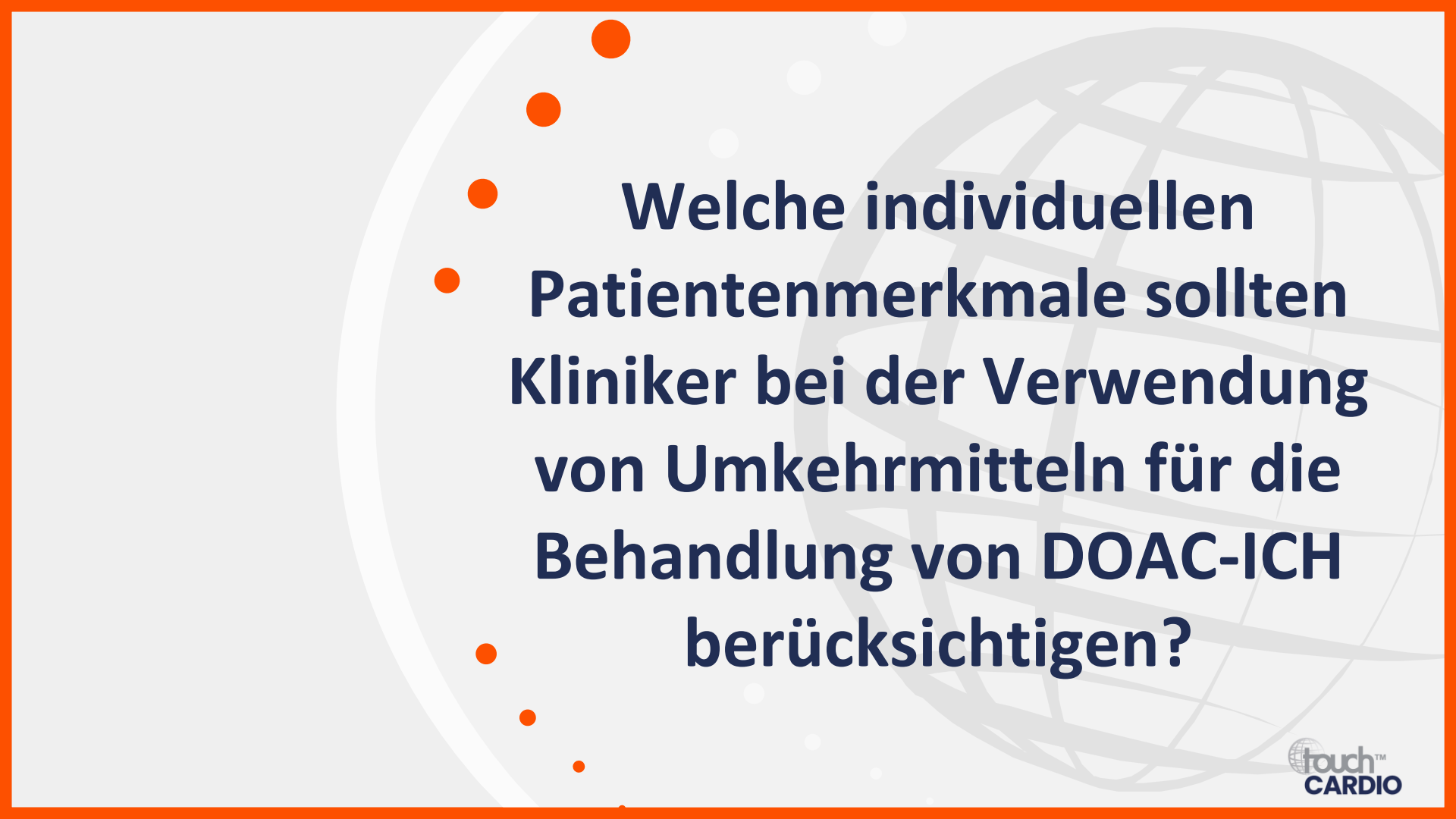
# Aktuelle Leitlinien zu DOAC-ICH-Umkehrmitteln

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

\*Zu den spezifischen Inhibitoren gehören Idarucizumab und Andexanet alfa.

AA, Andexanet alfa; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart 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

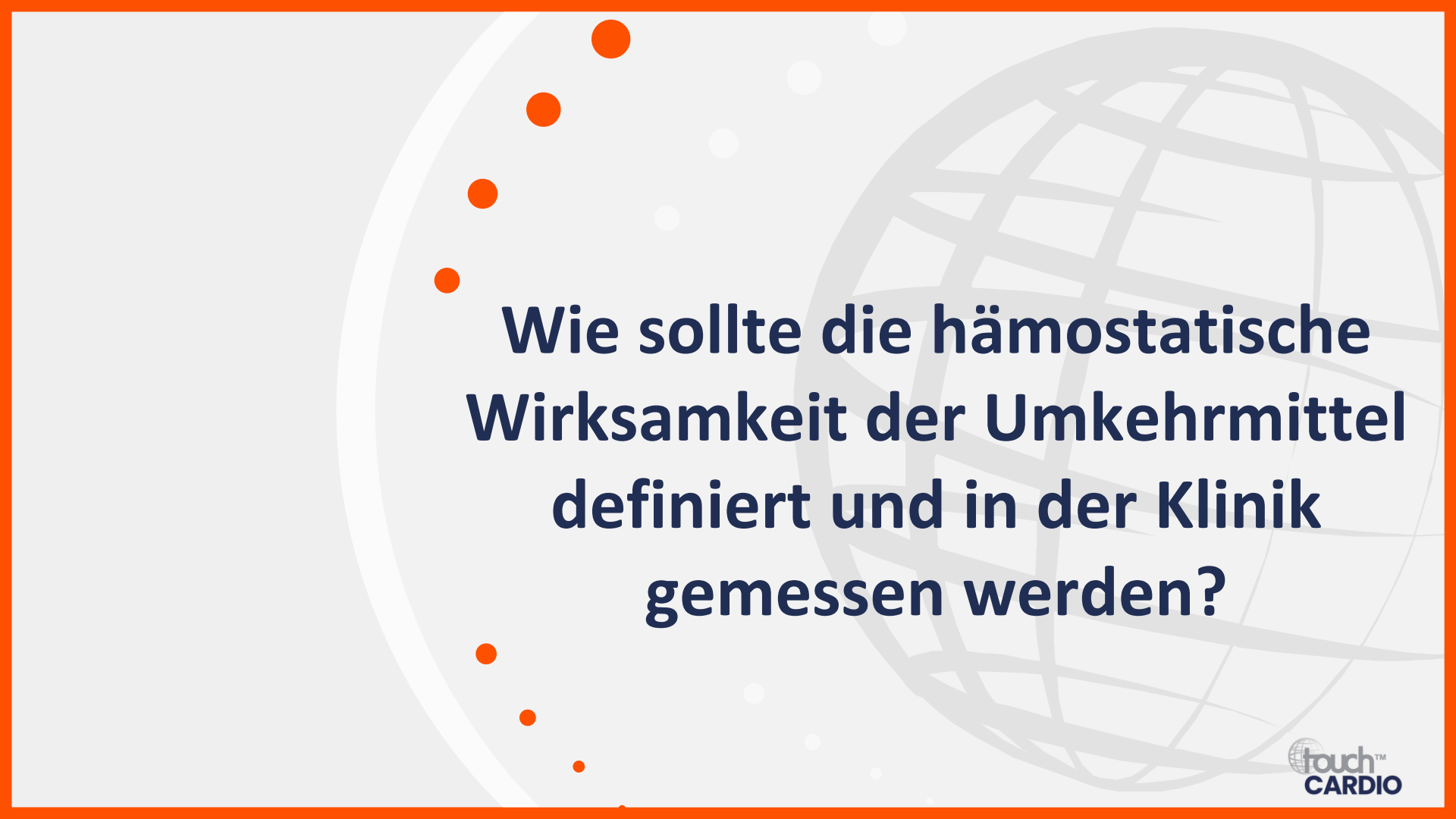


Zeit seit der  
letzten Einnahme von DOAC



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

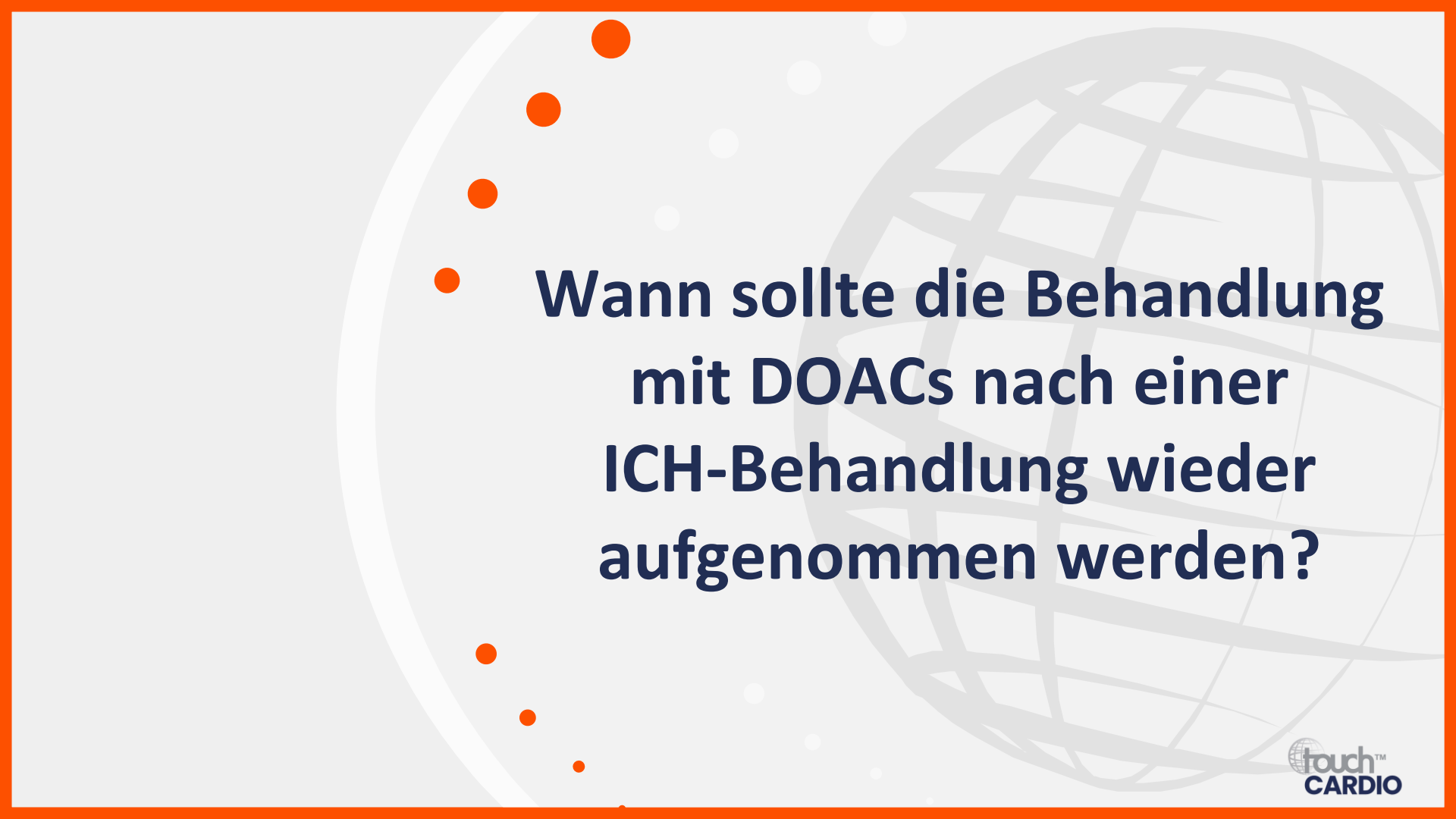


Keine neurologische  
Verschlechterung/  
Funktionsstörung bei  
Entlassung

\*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 of the slide 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.

**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