

# **Stellungnahme der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zu den Ergebnissen der ANNEXA-I Studie**

im Auftrag des DSG Vorstandes verfasst von  
Prof. Thorsten Steiner (Frankfurt),  
Prof. Hagen Huttner (Gießen) und  
Prof. Martin Köhrmann (Essen)

Die Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG) nimmt im folgenden Stellung zu den Ergebnissen der ANNEXA-I Studie (Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage), die am 15.05.2024 im NEJM veröffentlicht worden ist <sup>1</sup>. Zuvor waren die Ergebnisse bereits am 10.10.2023 auf der World Stroke Conference (WSC) in Toronto präsentiert worden.

## **Zusammenfassung der ANNEXA-I-Studie**

ANNEXA-I hat sich im Grundsatz mit der Frage befasst, inwiefern Patienten mit einer akuten intrakraniellen Blutung im Zusammenhang mit Einnahme eines Faktor-Xa-Inhibitors (FXaI) von einer Therapie mit Andexanet alfa (AA) im Vergleich zu einer Standardtherapie (Kontrollgruppe erhielt zu 85,5% Prothrombinkomplexkonzentrate) profitieren.

Eckpunkte zur Studie: Wesentliche Einschlusskriterien waren Patientenalter  $\geq 18$  Jahre, CT/MRT-bestätigte intrakranielle Blutung  $< 60$  ml im 6h-Zeitfenster (initial 12h) seit Symptombeginn, NIHSS-Score  $\leq 35$  sowie letzte FXaI-Einnahme  $< 15$ h vor Randomisierung. Der primäre Endpunkt war die sog. hämostatische Wirksamkeit („Effective Hemostasis“) nach 12 Stunden. Dies war ein kombinierter Endpunkt bestehend aus 3 Sub-Endpunkten, die allerdings alle erfüllt sein mussten, (i) fehlende Hämatomprogression ( $> 35\%$ ), (ii) keine NIHSS-Verschlechterung ( $> 6$  Punkte) sowie (iii) keine Notwendigkeit für eine Ersatztherapie („Rescue Therapy“). Sekundäre Endpunkte – sowie Sicherheitsendpunkte – waren die FXa-Aktivität, Mortalität und funktionelles Outcome (modified Rankin Scale, mRS) sowie das Auftreten

thrombotischer Ereignisse. Aufgrund einer Interims-Analyse wurde die Studie nach 452 Patienten vorzeitig beendet. Zu diesem Zeitpunkt waren 530 Patienten eingeschlossen. Die Wirksamkeitsanalyse beruhte auf der Auswertung der 452 Patienten der Interims-Analyse (224 AA-Patienten/228 Kontrollpatienten), die Sicherheitsanalyse hingegen auf Auswertung aller 530 eingeschlossenen Patienten. Insgesamt waren die Basischarakteristika in beiden Gruppen vergleichbar mit einer „Door-to-Needle-Time“ von etwas über 2h in beiden Gruppen.

Der primäre Endpunkt der hämostatischen Wirksamkeit trat bei 150 von 224 (67%) in der AA- und bei 121 von 228 (53%) in der Kontroll-Gruppe auf (adjustierte Differenz 13,4%; 95% CI: 4,6 - 22,2; p = 0,003). Wichtig zu erwähnen ist, dass von den 3 Sub-Endpunkten die reduziertere Häufigkeit einer Hämatomprogression ausschlaggebend war, die anderen beiden Sub-Endpunkte trugen nicht zu einer signifikanten Änderung bei. Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, Tod oder funktionelles Outcome, ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen finden (mRS 0-3: AA 28% vs. 31% Kontrolle; Tod: 27.8% AA vs. 25.5% Kontrolle). Die Sicherheitsanalyse zeigte hinsichtlich der thrombotischen Komplikationen einen signifikanten Unterschied zuungunsten von AA (10,3%) gegenüber den Kontrollpatienten (5,6%; p=0,048). Dies war hauptsächlich auf eine deutlich höhere Anzahl ischämischer Schlaganfälle in der AA-Gruppe (6,5%) im Vergleich zu 1,5% in der Kontrollgruppe zurückzuführen. Die Faktor-Xa-Aktivität 2 Stunden nach Beginn der AA-Infusion wurde durch AA in 94,4% und in der Kontrollgruppe um 23,5% reduziert. In der Subgruppenanalyse des primären Endpunkts fanden sich Vorteile einer Therapie mit AA bei solchen Patienten, die mit Apixaban oder aufgrund von Vorhofflimmern antikoaguliert waren, die einen ICH-Score  $\geq 3$  und Blutvolumina  $\geq 30$  ml aufwiesen sowie bei Anwendung der niedrigen AA-Dosis und Anti-Faktor Xa-Spiegeln  $\geq 30$ mg/ml.

## **Bewertung**

ANNEXA-I ist eine ausreichend gepowerte klinische Studie, die nachweist, dass AA hinsichtlich der hämostatische Wirksamkeit – als primärer Effektivitätspunkt – gegenüber einer im Wesentlichen aus einer Behandlung mit Prothrombinkomplexkonzentraten bestehenden Kontrollgruppe um absolut 13,4%

überlegen war. Gleichzeitig wurde demonstriert, dass die Gabe von AA das Risiko für thrombembolische Komplikationen um 4,6% erhöht. Klinische Endpunkte wurden nicht signifikant beeinflusst. Andexanet alfa ist derzeit unter Auflagen zugelassen für die Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban (nicht für Edoxaban und Fraxiparin).

Die Bewertung der Studie ist wegen des kombinierten Endpunktes, der hauptsächlich von dem Surrogat der hämostatischen Wirkung getrieben ist und keinen klinischen Endpunkt darstellt, nicht unproblematisch und gibt beachtlichen Interpretationsspielraum<sup>2</sup>. Basierend auf den Daten der ANNEXA-I Studie geben wir folgende Empfehlungen zur Anwendung von AA ab:

1. AA steht als auflagengebunden-zugelassene Option zur hämostatischen Therapie bei Patienten mit einer FXaI-assoziierten intrakraniellen Blutung zur Verfügung.
2. Eine breite routinemäßige Anwendung von AA kann aufgrund des fehlenden Nachweises eines klinischen Nutzens und der vermehrten thrombotischen Komplikationen, trotz des positiven primären Surrogat-Endpunktes, derzeit nicht empfohlen werden.
3. Aus den bisher vorliegenden Daten der Annexa-I Studie lassen sich derzeit keine Subgruppen ableiten, die durch die verbesserte hämostatische Wirksamkeit klinisch profitieren. Basierend auf den Daten früherer Untersuchungen sowie pathophysiologischer Überlegungen könnten dies solche Patienten sein, die ein hohes Risiko für Hämatomwachstum und gleichzeitig niedriges Risiko für thrombembolische Komplikationen aufweisen. Daher erscheint bei folgenden Patientengruppen die Anwendung von AA als Einzelfallentscheidung unter Nutzen-Risiko-Abschätzung vertretbar:
  - wirksam antikoagulierter Patient; ohne eine Bestätigung der wirksamen Antikoagulation wird die Gabe von AA nicht empfohlen
  - (sehr) frühes Zeitfenster
  - Patienten, die hinsichtlich eines guten funktionellen Outcome von einer Vermeidung eines etwaigen Blutungswachstums klinisch am meisten profitieren würden

Die DSG wird eine separate Stellungnahme zur klinischen Einordnung und Positionierung hinsichtlich einer generellen Anwendung von Antidota bei Antikoaganzien-assoziiierter *intrazerebraler* Blutung erstellen, um dezidierter auf die Therapieeffekte einer Vermeidung von Blutungsprogression und der klinischen Bedeutung derselben einzugehen. Diese separate Stellungnahme wird auch eine Nutzen/Risiko-Analyse, allgemein zur Gabe von Antidota und spezifisch auch für FXaI-assoziierte intrazerebrale Blutungen, sowie Ergebnisse anderer randomisierter Studien zur Behandlung der intrazerebralen Blutung beinhalten und im Jahresverlauf 2024 veröffentlicht werden.

## **Literatur**

1. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, Demchuk AM, Czulonkowska A, Lindgren AG, et al. Andexanet for factor xa inhibitor-associated acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2024;390:1745-1755
2. Smith WS, Hemphill JC. Reversing oral anticoagulation in intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2024;390:1815-1816

## **Interessenskonflikte**

Martin Köhrmann hat ein Honorar für Vortragstätigkeit von AstraZeneca erhalten.

Thorsten Steiner hat Honorare für Beratung und Vorträge von Alexion und AstraZeneca erhalten.

Hagen Huttner hat eine Forschungsförderung von Portola Pharmaceuticals erhalten sowie Honorare für Beratung und Vorträge von Portola Pharmaceuticals, Alexion und AstraZeneca.