

Stellungnahme der DSG zur Strategie der Aufhebung einer Gerinnungshemmung bei Antikoagulanzen- assoziierten intrazerebralen Blutungen

Prof. Dr. Joji Kuramatsu¹, Prof. Dr. Christopher Beynon², Prof. Dr. Wolf-Rüdiger Schäbitz³

¹RoMed Klinikum Rosenheim, Neurologische Klinik, Ellmaierstraße 23, 83022 Rosenheim

²Universitätsklinikum Mannheim, Neurochirurgische Klinik, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

³ Universitätsklinik für Neurologie, Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, Burgteig 13, 33617 Bielefeld

Grundsätzlich sollte die Strategie zur Aufhebung einer Gerinnungshemmung bei Antikoagulanzen-assozierten intrazerebralen Blutungen (ICB) in ein gesamtheitliches Konzept (Care Bundle Konzept) der Akutbehandlung integriert werden. Wichtige Aspekte wie Zeitfenster, Blutungstyp und -Größe, die Art der Gerinnungshemmung, d.h. VKA- oder NOAK-assozierte Blutungen, Zeitpunkt der letzten Einnahme des Gerinnungshemmers sowie Indikation für neurochirurgische Interventionen, sollten in jeder solche Erkrankungen behandelnden Kliniken adressiert werden. Gemäß der Empfehlung der deutschen S2k-Leitlinie zur Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen [1] sollten darüber hinaus spezifische Strategien zur Aufhebung einer Gerinnungshemmung bei Antikoagulanzen-assozierten intrazerebralen Blutungen, bevorzugt werden.

Spezifische Strategien zur Aufhebung einer Gerinnungshemmung

Diese betreffen bei VKA-assozierten ICB die Gabe von Vitamin K, um die Synthese von Gerinnungsfaktoren anzuregen. Als alleinige Maßnahme ist das in der Akutsituation in der Regel nicht ausreichend, sondern die Aufhebung der Gerinnungshemmung erfordert die Therapie mit PPSB. Dieses belegen die Daten der randomisierten INCH-Studie [2], die eine Überlegenheit von PPSB hinsichtlich der Normalisierung der INR gegenüber FFP zeigte und zu einer Reduktion von Nachblutungen nach 3 und 24 Stunden führte. Allerdings zeigten sich mehr thromboembolische Ereignisse im PPSB Arm verglichen mit einer FFP-Therapie [2]. In Ergänzung dazu wurde 2015 gezeigt, dass bei Patienten mit VKA-assozierten ICB eine rasche Umkehrung des INR und eine systolische Blutdrucksenkung mit einer geringeren Hämatomvergrößerungsrate und einer reduzierten Sterblichkeit verbunden war [3].

Die Wirkung von Idarucizumab wurde u.a. in der multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie REVERSE AD bei 503 Dabigatran-antikoagulierten Patienten evaluiert [4], die entweder unkontrollierte Blutungen unterschiedlicher Lokalisation aufwiesen oder einen dringenden operativen Eingriff benötigten. Rund ein Drittel der Patienten hatte eine ICB. Bei 80,3% der auswertbaren Patienten mit schweren Blutungen wurde eine Wiederherstellung der Hämostase erreicht. Im Falle dringender operativer Eingriffe wurde eine normale Hämostase in 93,4% der auswertbaren Patienten nachgewiesen. Basierend auf diesen und weiteren Daten erfolgte 2016 die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelkommission [4, 5].

Die Behandlung von Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) assoziierten Blutungen mit dem Antidot Andexanet alfa wurde zunächst in der prospektiven Kohortenstudie ANNEXA-4 untersucht [6]. In dieser wurden die primären Endpunkte, hämostatische Wirksamkeit nach 12 h und Anti-FXa-Aktivität, erreicht, was zu einer Zulassung des Medikamentes im Jahre 2019 führte. Kritikpunkt war jedoch das Kohortendesign und die fehlende Kontrollgruppe, so dass die randomisierte kontrollierte ANNEXA-I Studie (7), die Andexanet alfa mit Vergleichstherapie ohne spezifischen FXa-Inhibitor-Reversal untersuchte (86% PPSB-Therapie im Kontrollarm). Der kombinierte primäre Endpunkt bestand in der hämostatischen Wirksamkeit nach 12 h, definiert als relative Hämatomexpansion von maximal

35%, fehlender neurologischer Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des NIHSS um mehr als 6 Punkte und nicht erforderlicher hämostatischer Notfalltherapie 3-12 h nach Randomisierung. Der Studienendpunkt wurde vorzeitig erreicht, so dass die ANNEXA-I Studie vorzeitig beendet werden konnte. Zu beachten ist jedoch, dass es keine Verbesserung des klinischen Endpunktes gemessen mit der modified Rankin Scale nach 30 Tagen unter der Andexanet alfa Therapie gab. Weiterhin zeigte sich im Sicherheitsendpunkt unter Andexanet alfa gegenüber der Vergleichstherapie eine signifikante 4,6%ige Zunahme thrombotischer Ereignisse pro 100 behandelte Patienten in Form von Schlaganfällen und Herzinfarkten sowie systemischen Thrombosen und Embolien entsprechend einer Thrombembolie-Rate von 10,3% [7]. Für Edoxaban wurde diese Evidenz bislang nicht erbracht, da in den ANNEXA Studien nur wenige Edoxaban behandelte Patienten eingeschlossen wurden. Somit kann die für Apixaban und Rivaroxaban erbrachte Evidenz nicht auf Edoxaban übertragen werden.

Risiko-Nutzen-Analyse für die Aufhebung einer Gerinnungshemmung bei ICB

Entscheidend für die Behandlung mit Hämostatika ist die Abwägung des Risikos (thrombembolische Komplikationen) gegen den Nutzen (Vermeidung einer Hämatomprogression) - insbesondere da bislang kein Nachweis hinsichtlich eines besseren funktionellen Outcomes erbracht wurde. Im Allgemeinen wird bei Patienten mit einer ICB eine Nachblutungswahrscheinlichkeit von ca 20% erwartet [9], wobei Patienten unter effektiver Antikoagulation mit bis zu 40% ein deutlich höheres Risiko tragen [3,8]. Entsprechend der Einschlusskriterien der ANNEXA-I Studie, Patienten mit einer ICB mit einem Hämatomvolumen von 0,5 bis 60 ml, die innerhalb der letzten 15 Stunden einen FXa-Inhibitor eingenommen haben, kann von einem relativ hohen Anteil an Patienten unter effektiver Antikoagulation ausgegangen werden [7]. Für die Bewertung eines möglichen Nutzens ist wichtig, inwieweit der bildgebende hämostatische Endpunkt i.e. die Hämatomprogression, über verschiedene Studien hinweg definiert wurde. Ein vergrößertes Hämatomvolumen gilt als einer der wichtigsten Surrogatparameter für ein ungünstiges funktionelles Behandlungsergebnis bei Patienten mit ICB, sodass von einer verringerten Hämatomprogression, zumindest aus pathophysiologischen Überlegungen heraus, ein klinischer Nutzen zu erwarten wäre. In der Regel wird dieses bei einer absoluten Volumenzunahme von größer 6 ml und einer relativen Volumenzunahme von größer 33% angenommen. In der ANNEXA-I Studie wurde ein absolutes Volumen von 12,5 ml und ein relatives Volumen von 35% angewandt, was die exakte Vergleichbarkeit mit anderen randomisierten Studien erschwert [10]. Am geeignetsten erscheint daher das relative Volumen, in dem sich isoliert für diesen Teil des kombinierten primären Endpunktes ein Unterschied von 23,3% zu 35,4% zugunsten einer Behandlung mit Andexanet alfa zeigte.

Für eine weitere Abwägung muss die Behandlung im Vergleichsarm der Studie betrachtet werden, in dem, wie bereits erwähnt, 86% der Patienten mit PPSB behandelt wurden (mediane Dosis 3000 I.E.). Die nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen 50 I.E./kg/KG, somit erscheint die Dosis im Vergleichsarm der ANNEXA-I Studie unterdosiert gewesen zu sein. Dieses könnte einen verzerrenden Effekt zuungunsten des Vergleichsarm darstellen, da es Hinweise gibt, dass die hämostatische Effektivität von PPSB Dosis abhängig ist. Ein Vergleich mit den Hämatomprogressionsraten anderer Hämostatika (TXA und rFVIIa) in nicht Antikoagulanzen assoziierten ICB Studien zeigt für den Vergleich mit TXA ein relatives Risiko (RR) von 0.86 (95% CI 0.76 - 0.96), für rFVIIa ein RR von 0.81, (95% CI 0.56 - 1.16) und für Andexanet alfa ein RR von 0.73 (95% CI 0.58 - 0.93; *berechnet gemäß [7], Tabelle 2, Hematoma volume change $\leq 35\%$) [11]. Die Analyse der genannten Hämostatika bzgl. thromboembolischer Ereignisse zeigt für TXA ein RR von 1.22 (95% CI 0.88 - 1.71), für rFVIIa ein RR von 1.18 (95% CI 0.78 - 1.70) und für Andexanet alfa ein erhöhtes Risiko mit einem RR von 1.33, (95% CI 1.04 - 1.70; *berechnet gemäß [7], Tabelle 3, ≥ 1 Thrombotic event*) [11]. Dieses bedeutet, daß eine Therapie mit effektiven Hämostatika in Hochrisiko Populationen ein erhöhtes thrombembolisches Risiko bedingen.*

Für die Risiko-Nutzen Abwägung (Hämatomprogression versus thrombembolische Ereignisse) müssen diese Komplikationen mit klinischen Endpunkten verknüpft werden. Hierbei zeigt sich in den post-hoc Analysen der ANNEXA-I Studie (Daten präsentiert auf der ESOC 2024), dass innerhalb der Gesamtpopulation (d.h. für beide Behandlungsgruppen) das Auftreten einer Hämatomprogression mit der 30 Tage Sterblichkeit (hazard-ratio: 3.0, 95%CI 2.0-4.4) und das Auftreten eines thrombembolischen Ereignisses (hazard-ratio: 3.3, 95%CI 1.7 – 6.4) vergleichbar assoziiert war. Das funktionelle Outcome nach 30 Tagen, gemessen an Hand der modifizierten Rankin-Skala in der sog. Landmark Analyse, es wurden hierbei nur die akuten Ereignisse innerhalb der ersten 5 Tage gewertet, zeigte, dass Patienten mit einer Hämatomprogression nur in 17% einen mRS von 0-3 erreichten, und Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis in 31% einen mRS von 0-3 erreichten [12]. Diese Daten suggerieren, dass eine Hämatomprogression möglicherweise relevanter das funktionelle Outcome beeinflusst als ein thrombembolisches Ereignis. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Fallzahl und die Anzahl der Ereignisse keine definitiven Aussagen zulassen und darüber hinaus für diese Analyse kein Vergleich der hämostatischen Therapie unternommen wurde. Zudem ist bis dato auch das klinische Ausmaß der neu aufgetretenen ischämischen Schlaganfälle im Gruppenvergleich nicht präsentiert oder publiziert worden. In Anbetracht der Sensitivitätsanalyse der Originalpublikation zeigt sich der robusteste Unterschied zugunsten einer Andexanet Alfa Gabe für die niedrige Dosierung mit einem adjustierten Unterschied der hämostatischen Effektivität von 18.2% (95%CI 9.0 – 27.4) [7].

Schlußfolgerungen

1. Spezifische Antidota sollten nur bei Vorliegen ausreichender Hinweise auf eine wirksame Antikoagulation angewendet werden. Zuverlässige Bewertungen können diesbezüglich – insbesondere in Zweifelsfällen – durch eine Wirkspiegelbestimmung (z.B. kalibrierte Anti-Faktor-Xa Assays) ermöglicht werden. Jedoch kann bei antikoagulierten ICB-Patienten mit akuter vitaler Bedrohung (z.B. bei Vorliegen einer intrakraniellen Hypertension und/oder Notwendigkeit einer neurochirurgischen Notfalloperation) die Gabe spezifischer Antidota auch allein auf der Basis (zuverlässiger) anamnestischer Angaben gerechtfertigt sein.
2. Die Entscheidung zur Gabe spezifischer Antidota muss anhand der Umstände des Einzelfalls und insbesondere unter Berücksichtigung des individuellen Risikos für das Auftreten einer Hämatomprogression oder Thromboembolie getroffen werden. Hinweisend auf ein erhöhtes Hämatomprogressionsrisiko können beispielsweise rasch progrediente klinische Symptome und/oder entsprechende bildmorphologische Befunde (z.B. ‚spot-sign‘ in der CT-Angiographie) sowie ein frühes Zeitfenster seit Symptombeginn sein.
3. Zusätzliche Risikofaktoren für eine gestörte Hämostase (z.B. Thrombozytopenie, Hypothermie) müssen – auch – bei antikoagulierten ICB-Patienten identifiziert und behandelt werden. Spezifische Antidota heben zwar die antikoagulatorische Wirkung auf, eine hiervon unabhängig persistierende Hämostasestörung kann jedoch mit einem weiterhin hohen Risiko einer Hämatomprogression verbunden sein. Grundsätzlich sollte die Akutbehandlung in einem gesamtheitlichen Konzept (Care Bundle Konzept) integriert sein, wobei die aggressive systolische Blutdrucksenkung in der Frühphase essentiell ist.
4. Bei Thromboembolie-Hochrisikopatienten sollte eine kritische Risiko-Nutzen-Abwägung zum Einsatz spezifischer Antidota erfolgen. Auch bei diesem Patientenkollektiv ist die Anwendung gerechtfertigt, wenn ein erhöhtes individuelles Blutungsrisiko potentiell mit einer ausgedehnten (irreversiblen) zerebralen Schädigung und/oder einer akuten vitalen Bedrohung verbunden ist.

Referenzen:

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Federführung). S2k-Leitlinie Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen. Version 1 vom 1. April 2021. AWMF-Reg.Nr. 030/002
2. Steiner T et al. Lancet Neurol 2016; 15(6):566-73
3. Kuramatsu JB et al. JAMA 2015; 313(8):824–36
4. Pollack CV et al. N Engl J Med 2017; 377(5):431-41

5. Fachinformation Praxbind® 2,5g/50ml Injektions-/Infusionslösung; Stand Juli 2023
6. Siegal DM et al. N Engl J Med 2015; 373(25):2412-24
7. Conolly SJ et al., N Engl J Med 2025; 390: 1745-1755
8. Gerner ST et al. Ann Neurol 2018; 83(1):186-96
9. Salman RAS et al. Lancet Neurol. 2018, Nov;17(11):933.
10. Morotti A et al. Lancet Neurol. 2023 Feb;22(2):159-171.
11. Eilertsen H et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Oct 23;10(10):CD005951.
12. Seiffge et al. ESJ. 2024 May;9(1) Suppl. Abstract N°: 4248

Interessenskonflikte

Prof. Dr. Kuramatsu hat Honorare für Beratung und/oder Vorträge von Alexion und AstraZeneca erhalten.

Prof. Dr. Beynon hat Honorare für Beratung und/oder Vorträge von Alexion, AstraZeneca, CSL Behring und Norgine erhalten.

Prof. Dr. Schäbitz hat Honorare für Beratung und/oder Vorträge von Argenx, AstraZeneca, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo Co., Ferrer, Medtronic, Novartis, Pfizer, Revalerio erhalten.



