

Direkte orale Antikoagulantien – eine neue Herausforderung in der Neurointensivmedizin

Die steigende Anzahl an Herz-Kreislaufkrankungen sowie zunehmend älter werdende Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen führen zu einer steigenden Anzahl von Patienten, die orale Antikoagulantien einnehmen. Damit steigt auch die Anzahl intrazerebraler Blutungen (ICB) oder Schädel-Hirn-Traumata (SHT) unter oralen Antikoagulantien. Initial kam dafür nur der Vitamin-K Antagonist Phenprocoumon in Frage, in den letzten Jahren kamen jedoch neue direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) auf den Markt und entsprechend auch in die Anwendung am Patienten. Diese teilen sich in F-IIa und F-Xa Inhibitoren auf. Diese Medikamente stellen die Neurointensivmedizin, insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT), intrazerebralen Blutungen (ICB) oder Subarachnoidalblutung (SAB) vor neue Herausforderungen.

Im Vergleich zur „normalen“ spontanen ICB oder SHT führen DOAK- gekoppelte ICBs oder SHTs zu einer bereits initial größeren Blutung sowie deutlich häufiger auch zu einer sekundären Größenzunahme der initialen Blutung mit entsprechend schlechterer neurologischer Prognose.¹ Auch ein operativer Eingriff unter Antikoagulantien stellt ein deutlich höheres Risiko für den Patienten dar. Die Wirkung von Phenprocoumon kann und muss regelmäßig kontrolliert (Quick oder INR-Messung) werden, so dass die Restaktivität in jedem Krankenhaus bestimmt werden kann und Phenprocoumon ist durch die Gabe von Prothrombinkomplex (PCC) suffizient antagonisierbar.

Aber wie sieht dies mit den DOAKs aus? Geht man ins Jahr 2016 zurück, fanden sich im Zusammenhang zwischen SHT/ICB und DOAKs keine wesentlichen Artikel in den Standardsuchmaschinen wie Medline etc. 2018 sind es bereits 137 Artikel. Dies zeigt, welche Brisanz dieses Thema in der Neurointensivmedizin erworben hat. Vorteile der DOAKs sind kurze Halbwertszeiten, einfache Anwendung und die fehlende Notwendigkeit regelmäßiger Gerinnungskontrollen. Ob die fehlende Notwendigkeit zu Gerinnungskontrollen allerdings eher eine Marketingstrategie oder eine medizinische Indikation darstellt, ist noch unklar. Ein weiterer Vorteil für die DOAKs ist, dass Hirn-Blutungen, die unter Phenprocoumon entstehen, meist initial größer sind als unter DOAKs². Der entscheidende Vorteil von Phenprocoumon ist allerdings die Möglichkeit der Antagonisierung. Der Nachteil der DOAKs war das bisherige Fehlen eines wirksamen Antidots, das im Falle einer intrakraniellen Blutung oder eines Notfalleingriffes die Normalisierung der Gerinnung ermöglicht. Aktuell gibt es mit Idarudizumab ein Antidot für das DOAK Dabigatran (FII-a Inhibitor). Dies ist allerdings durchaus kostenintensiv und steht auch nicht in allen Kliniken zur Verfügung, da die Vorratshaltung auf Grund der Kosten und des eher seltenen Einsatzes nicht in allen Krankenhäusern möglich ist. Darüber hinaus steht für die anderen DOAKs, wie die F-Xa Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Otamixaban), aktuell kein Antidot zur Verfügung, da sich diese noch in der klinischen Testung befinden und es wenig Erfahrungen im Umgang mit diesen Medikamenten gibt. Die empfohlenen Maßnahmen wie Dialyse, Gabe von PCC etc. sind nach Meinung von Gerinnungsexperten keine suffizienten Möglichkeiten, um die Wirkung dieser DOAKs ausreichend aufzuheben¹. Ein weiteres Antidot wird in der Zukunft mit Andexanet alpha (für Rivaroxaban und Apixaban) zur Verfügung stehen, welches aber aktuell noch in der klinischen Testung in Deutschland ist. In fernerer Zukunft sind auch Zulassungsstudien für ein Medikament namens Cirapatarag geplant. Mit diesem Medikament stünde ein Antidot für alle DOAKs und Heparin oder andere Gerinnungshemmern zur Verfügung.

Wie mit der Antagonisierung von DOAKs verfahren werden soll, ist noch umstritten. So reichen die Meinungen von „nicht nötig“ bis „zwingend erforderlich“. Aus eigener Erfahrung aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie in Regensburg ist die Antagonisierung dieser Medikamente bei Patienten mit schwerem SHT oder intrazerebralen Blutungen sowie vor einem neurochirurgischen Notfalleingriff eigentlich zwingend erforderlich. Am besten gelingt dies mit dem entsprechenden Antidot. In allen Fällen, in denen keine Antagonisierung erfolgte, kam es innerhalb der ersten 12 Stunden zu einer deutlichen Größenzunahme der initialen Blutung und einer notwendigen operativen Revision. Die Empfehlung der „National Neurotrauma Society“ und auch nach der aktuellen Publikation von Sembill *et al.*¹ ist derzeit ein DOAK zu antagonisieren, wenn dies möglich ist (in den USA sind Idarucizumab und Andexanet alpha bereits erhältlich). Eine weitere Problematik im Umgang mit DOAKs ist, dass labordiagnostische Methoden, die eine Restwirkung oder Akkumulation der DOAKs nachweisen können, nicht weit verbreitet sind. Routine-Gerinnungstests sind hierfür nicht geeignet, sondern spezifische Tests, wie die Ecarin-Clotting Time (ECT) oder eine auf das jeweilige Medikament kalibrierte verdünnte Thrombinzeit oder eine auf das jeweilige Medikament kalibrierte Anti-Faktor-Xa Aktivitätsbestimmung, sind notwendig.

Da in der Regel die Einnahme von Gerinnungshemmern auf Grund einer entsprechenden Vorerkrankung des Patienten indiziert ist, stellt sich eine weitere Problematik für die Intensivmediziner. In der Regel wird aktuell bei SHT oder intrazerebraler Blutung die Pause der oralen Antikoagulantien mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin überbrückt. Ob hierbei nur eine prophylaktische oder eine niedrig therapeutische Dosierung gewählt wird, ist abhängig von der Erfahrung der behandelnden Ärzte. Daten von randomisierten Studien bezüglich der Wiederaufnahme der DOAK-Gabe nach ICB oder SHT liegen bislang nicht vor, aktuell laufen noch Studien. Einzelne Beobachtungsstudien haben aber gezeigt, dass die Wiederaufnahme der DOAK-Gabe mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten thrombembolischer Komplikationen und einer reduzierten Mortalität ohne Anstieg von Nachblutungen einhergeht (Review siehe 1). Die aktuelle Empfehlung für den Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation nach ICB oder SHT liegt für Patienten mit Vorhofflimmern bei 4-8 Wochen, wobei es aber auch Kliniken gibt, die mit der DOAK-Gabe beginnen, wenn die Blutung über mehrere Tage im CCT stabil bleibt. Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen liegt die Empfehlung zur Wiederaufnahme der Therapie bei frühestens nach 7 Tagen. Allerdings ist es hierbei wichtig, den Kosten/Nutzen-Faktor in Abhängigkeit von der Lage der Blutung und dem jeweiligen Risiko für thrombembolische Komplikationen für jeden Patienten individuell abzuschätzen.

Auf einem aktuellen Kongress (AANS 2019) wurde darüber berichtet, dass man weder antagonisieren noch pausieren müsse. Dies können wir aber aus eigenen Erfahrungen nicht unterstützen und empfehlen unter Risiko/Nutzen-Abwägung die Antagonisierung, wenn möglich. Hierbei muss man allerdings das Auftreten thrombembolischer Komplikationen entsprechend überwachen.

Autorenkontakt:

Dr. Sylvia Bele, IFAANS

Oberärztin neurochirurgische Intensivstation, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Uniklinikum Regensburg, sylvia.bele@ukr.de

Literatur:

1: Sembill JA *et al.* Herz 2019 April 2 (epub ahead of print)

2: Schaefer JH *et al.* J Cereb Blood Flow Metab 2014 May; 34(5): 870-875