

Literatur

1. Fox, et al. Effect on disability measures and MSFC in patients with relapsing multiple sclerosis from the phase 3 OPTIMUM study. Virtuelles Joint Meeting des American und des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS – ECTRIMS), 9.–12. September 2020, Poster # 0204.

2. Kappos L, et al. Effect of oral ponesimod on clinical disease activity and MRI-based outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis: Phase 3 OPTIMUM study. Virtuelles Joint Meeting des American und des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS – ECTRIMS), 9.–12. September 2020, Poster # 0071.

3. Kappos L, et al. Efficacy and safety of ponesimod compared to teriflunomide in patients

with relapsing multiple sclerosis. Results of the randomized, active controlled, double-blind, parallel group phase 3 OPTIMUM study. Jahrestagung des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Stockholm, Schweden, 11.–13. September 2019, ECTRIMS Online Library. Kappos L. 09/11/19; 279416;93.

Intrazerebrale Blutungen bei Faktor-Xa-Inhibitoren

Andexanet alfa schließt Versorgungslücke

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Starnberg

Die gefährdetste Komplikation bei einer oralen Antikoagulation mit einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) sind intrakranielle Blutungen. Eine solche Komplikation erfordert ein rasches Gerinnungsmanagement. Mit Andexanet alfa steht jetzt ein spezifisches Antidot für Faktor-Xa-Inhibitoren zur Verfügung. Die aktuelle Studienlage wurde im Rahmen eines von der Firma Portola anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) veranstalteten digitalen Symposiums diskutiert.

Intrakranielle Blutungen treten unter einem DOAK (auch NOAK [nicht-Vitamin-K-antagonistisches orales Antikoagulans]) deutlich seltener auf als unter einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Trotz des geringeren Risikos kann es unter einer Therapie mit einem Faktor-Xa-Inhibitor wie Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban zu einem solchen potenziell fatalen Ereignis kommen. Dies erfordert neben einer sofortigen Blutdrucksenkung ein rasches effektives Gerinnungsmanagement, um das Hämatomwachstum zu verhindern. Die Verhinderung eines Hämatomwachstums ist der einzige modifizierbare Prognoseparameter.

Die Blutdrucksenkung auf einen Wert $\leq 140/90$ mm Hg ist bei tiefen zerebralen Blutungen von Vorteil. Das gilt vor allem bei Stammganglienblutungen; bei Thalamus-Blutungen konnte kein sicherer Effekt dokumentiert werden. Ein intensives Blutdruckmanagement ist insbesondere innerhalb von zwei Stunden nach Symptombeginn wirksam. Was das neurochirurgische Vorgehen betrifft, so

konnten bisher insgesamt keine eindeutigen positiven Effekte nachgewiesen werden, wobei jedoch durch minimalinvasive Verfahren eine günstige Wirkung erzielt werden könnte. Wichtig ist aber eine rasche Fiebersenkung, da eine solche das Perifokalödem mindern kann und dies mit einem besseren Outcome einhergeht.

Hämostatisches Management

Für das Gerinnungsmanagement bei intrakraniellen Blutungen konnte für VKA gezeigt werden, dass eine rasche Senkung des INR-Werts das Outcome verbessert, wobei Prothrombin-Komplex-Konzentrate (PPSP) effektiver sind als Fresh-Frozen-Plasma (FFP). Zusätzlich empfiehlt die Leitlinie 10 mg Vitamin K i. v. Auch wenn ein solches Gerinnungsmanagement intuitiv sicher sinnvoll erscheint, so konnte bisher kein eindeutiger Effekt auf Mortalität und Morbidität nachgewiesen werden. Für Blutungen unter dem Thrombin-Inhibitor Dabigatran steht seit einigen Jahren mit Idarucizumab ein spezifisches Anti-

dot zur Verfügung. Mit Andexanet alfa (Ondexxa®) gilt dies jetzt auch für Faktor-Xa-Inhibitoren wie Apixaban und Rivaroxaban. Damit wird eine wichtige Versorgungslücke geschlossen.

Klinische Daten

Andexanet alfa ist ein modifiziertes humanes Faktor-Xa-Molekül, das biotechnologisch hergestellt wird. Es hat selbst keinen Einfluss auf die Blutgerinnung, sondern fängt Apixaban und Rivaroxaban ab.

Im Rahmen der ANNEXA-4-Zulassungsstudie wurde bei 352 Patienten, die unter der Behandlung mit einem Faktor-Xa-Hemmer eine schwere Blutung erlitten, die Wirksamkeit von Andexanet alfa untersucht. Die Mehrheit der Patienten (64%) hatte eine intrakranielle Blutung, wobei diese meist klein ($< 10 \text{ cm}^3$) waren. Am Ende der Bolusgabe von Andexanet alfa war die Anti-F-Xa-Aktivität um 92% gesunken. Am Ende der zweistündigen Infusion betrug die Reduktion noch 32 bis 42%. Bei 82% der Patienten wurde zwölf Stunden nach der Behandlung eine sehr gute bis gute Blutstillung erreicht [2].

Bezüglich des intrakraniellen Hämatomwachstums konnten die Daten von 71 Patienten ausgewertet werden. 56 Patienten zeigten ein Hämatomwachstum von $\leq 35\%$ nach einer Stunde. Von denen wiederum fand sich bei 55 (98%) keine zusätzliche Hämatomausdehnung nach 12 Stunden. Eine Progression zeigte sich bei 16 Patienten (22,6%) und die Rate an thrombotischen Komplikationen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Lungenembolie, Thromboembolie) lag innerhalb von 30 Tagen bei 9,7% [1, 2].

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren leichte oder moderate infusionsbedingte Reaktionen wie Hitzewallungen, Wärmegefühl, Husten, Geschmacksstörungen und Dyspnoe.

Eine zusätzliche Option

Nach diesen Ergebnissen sieht die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) in Andexanet alfa eine zusätzliche therapeutische Option, die eine Therapie mit Faktor-Xa-Inhibitoren sicherer macht. Beobachtungsstudien zeigen, dass durch Andexanet alfa die Hämatomprogression günstiger als mit PPSB beeinflusst werden kann. Diese Daten deuten auch darauf hin, dass hierdurch die Frühletalität reduziert werden könnte. Die aktuelle Datenlage erlaubt jedoch noch keine abschließende Beurteilung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit. Auch ist derzeit nicht geklärt, ob An-

dexanet alfa der bisherigen Standardtherapie überlegen ist. Die bisherige Datenqualität ist nicht ausreichend, um beurteilen zu können, ob ein klinischer Netto-Nutzen vorliegt.

Fazit

Andexanet alfa ist ein Antidot bei Patienten mit schweren Blutungen unter einem der Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban, bisher aber nicht Edoxaban, zum Einsatz unter stationären Bedingungen. Die Substanz zeigte in der ANNEXA-4-Zulassungsstudie eine rasche fast vollständige Inaktivierung der Faktor-Xa-Aktivität. Auch wenn die Daten aus Beobachtungsstudien für eine günstige Wirkung auf die Hämatomprogression im Gehirn mit konsekutiver Abnahme der Frühletalität sprechen, so ist angesichts der aktuellen Studienlage noch keine abschließende Bewertung

der Substanz auch im Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie möglich. Entsprechend hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinem Beschluss vom 20. Februar 2020 mangels Daten keinen Zusatznutzen erkennen können.

Quelle

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Stefan Schwab, Erlangen, Prof. Dr. med. Dr. Hagen Huttner, Erlangen, Dr. Katharina Althaus, Ulm; digitales Symposium „Aktuelle Strategien zum Management intrakranieller Blutungen unter FXa-Inhibition“, veranstaltet von Portola im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 5. November 2020.

Literatur

1. Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131–41.
2. Connolly SJ, et al. Full study report of andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326–35.

Cluster-Kopfschmerz



Prednison zur initialen Therapie beim episodischen Cluster-Kopfschmerz

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie in Deutschland war orales Prednison zur initialen Therapie des episodischen Cluster-Kopfschmerzes wirksam.

Beim Cluster-Kopfschmerz kommt es zu heftigsten halbseitigen Attacken von Kopf- und Gesichtsschmerzen mit vegetativen Begleiterscheinungen und autonomen Symptomen wie Augentränen, Augenrötung und Naselaufen, wobei die Attacken zwischen 30 Minuten und zwei Stunden anhalten können. Beim episodischen Cluster-Kopfschmerz treten diese Attacken in einer bestimmten Zeitperiode von Wochen bis Monaten auf, gefolgt von längeren beschwerdefreien Intervallen. Die

Akuttherapie der Clusterattacken erfolgt durch die subkutane Gabe von Sumatriptan, die nasale Gabe von Sumatriptan oder Zolmitriptan und die Inhalation von 100%igem Sauerstoff. Die Prophylaxe des episodischen Cluster-Kopfschmerzes erfolgt mit Verapamil oder Lithium. Verapamil muss allerdings langsam eingeschlichen werden. Daher besteht die dringende Notwendigkeit, das Zeitintervall bis zum Wirkungseintritt von Verapamil zu überbrücken. Seit 30 Jahren wird in allen Lehrbüchern

der Neurologie für diese Phase ein Glucocorticoid empfohlen, wobei es bisher keinen wissenschaftlichen Beweis für diesen Ansatz aus Placebo-kontrollierten Studien gab.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie in zehn Kopfschmerzzentren in Deutschland, die vom Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft (BMBWF) finanziert wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz, bei denen eine neue Clusterperiode aufgetreten war, die weniger als 30 Tage bestand. Die Patienten erhielten entweder 100 mg Prednison oral für fünf Tage mit langsamer Dosisreduktion von jeweils 20 mg alle drei Tage oder Placebo. Die gesamte Behandlungszeit umfasste 17 Tage. Alle Patienten erhielten zusätzlich orales Verapamil für die Langzeitprävention, wobei dieses mit dreimal 40 mg begonnen und dann bis Tag 19 auf dreimal 120 mg aufdosiert wurde.