

## Intrazerebrale Blutung unter oraler Antikoagulation: „Time is brain“ [CME]

Eine intrazerebrale Blutung (ICB) ist wohl der gefährlichste zerebrale Insult: Jeder zweite Betroffene stirbt innerhalb von 3 Monaten, 60% innerhalb eines Jahres<sup>[1]</sup>. Häufigster Risikofaktor ist eine arterielle Hypertonie, besonders in Kombination mit einer oralen Antikoagulation (OAK). Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt in der S2k-Leitlinie zur „Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen“ (gültig bis 30.6.2025) den systolischen RR bei Patienten mit akuter spontaner ICB möglichst innerhalb von zwei Stunden nach Beginn der Blutung auf Werte  $\leq 140$  mm Hg, jedoch nicht  $< 110$  mm Hg zu senken; die maximale RR-Senkung sollte nicht mehr als 90 mm Hg betragen<sup>[1]</sup>.

Beim ischämischen Insult hat die schnellstmögliche Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes oberste Priorität: „Time is brain“. Ob dies uneingeschränkt auch für die ICB durch Antagonisierung einer bestehenden OAK gilt, ist noch nicht erwiesen, weil die Bedeutung des Zeitintervalls bis zu einer möglichen Antagonisierung des Gerinnungshemmers bisher nicht in Studien untersucht wurde<sup>[2]</sup>. Eine OAK fördert die Progredienz bei einer ICB, was mit einem größeren neurologischen Defizit oder höherer Letalität assoziiert ist im Vergleich zu Patienten ohne OAK<sup>[3]</sup>.

Für die Antagonisierung (s. Tab. 1) stehen „Fresh Frozen Plasma“ (FFP) und Prothrombin-Komplex (PPSB) zur Verfügung, wobei PPSB dem FFP überlegen zu sein scheint<sup>[4]</sup>. Bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wird Vitamin K und PPSB appliziert; für die neueren OAK (NOAK) stehen spezifische Antagonisten zur Verfügung, wie Idarucizumab für den direkten Thrombin-Inhibitor Dabigatran seit 2015<sup>[5]</sup> und Andexanet alfa seit 2018 für die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban<sup>[6]</sup>; s.a. Tab. 1).

In einer Registerstudie wurde jetzt untersucht, ob bei akuter ICB das Zeitintervall vom Eintreffen in der Klinik bis zum Beginn der Antagonisierung einer bestehenden OAK („Door-to-Treatment Time“ = DTT) das neurologische Ergebnis beeinflusst<sup>[7]</sup>; s. Tab. 2). Dafür wurden Daten des „Get With The Guidelines (GWTG)-Stroke“-Registers der „American Heart Association“ (AHA) analysiert. Die Schwere eines neurologischen Defizits wurde mit dem ICH (IntraCerebral Hemorrhage)-Score<sup>[8]</sup> und der „National Institute of Health Stroke Scale“ (NIHSS) erfasst, einer Skala von 0-42 Punkten, wobei  $< 5$  Punkte einem kleinen und  $> 20$  einem großen Schlaganfall entsprechen.

**Studiendesign:** Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen 2015 und 2021 mit akuter ICB unter OAK in eine „GWTG-Stroke-zertifizierte Stroke Unit“ eingeliefert wurden und bei denen innerhalb von 24 Std. eine mit VKA oder einem NOAK laufende Antikoagulation antagonisiert worden war. Ausschlusskriterien waren eine „International Normalized Ratio“ (INR)  $\leq 1,4$  unter VKA, eine

Subarachnoidalblutung, stationäre Patienten mit ICB oder aus anderen Krankenhäusern verlegte Patienten. Das DTT-Intervall wurde in ein Zeitfenster  $\leq 60$  Minuten vs.  $> 60$  Min. differenziert sowie zusätzlich in Zeitintervalle von 61-90 Min., 91-120 Min. und  $> 120$  Min. Auch die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Ankunft in der Klinik („Onset-to-Arrival time“ = OAT) sowie die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Antagonisierung („Onset-to-Treatment Time“ = OTT) wurden erfasst, zudem das neurologische Ergebnis nach der Antagonisierung von VKA oder NOAK. Alle Kollektive waren in den Basisdaten gut vergleichbar: 70% hatten Vorhofflimmern, 84% eine arterielle Hypertonie, 30% einen Herzinfarkt und/oder Schlaganfall in der Anamnese, 61% nahmen VKA ein, 23% Apixaban, 15% Rivaroxaban,  $< 2\%$  Dabigatran,  $< 1\%$  Edoxaban.

Primärer Studienendpunkt war die Letalität während des Krankenhausaufenthalts oder die Verlegung in ein Hospiz. Sekundärer Endpunkt war der „Discharge modified Rankin Scale (mRS)-Score“, ein Maßstab für den Grad der Behinderung nach Schlaganfall auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 6 (Tod), die Differenzierung in verschiedene Pflegegrade bei ambulanter Versorgung, Behandlung in einer Rehabilitationseinrichtung bzw. Unterbringung in einem Heim sowie die Verweildauer im Krankenhaus.

**Ergebnisse:** Zwischen 2015 und 2021 waren insgesamt 17.465 Patienten mit primärer ICB unter OAK innerhalb der ersten 24 Std. seit Beginn der Symptome in einer „GWTG-Stroke Unit“ der 465 teilnehmenden Kliniken aufgenommen worden. Bei 9.492 Patienten war eine Antagonisierung dokumentiert oder begründet unterlassen worden; medianes Alter 77 Jahre („Interquartile Range“ = IQR: 68-84), 45% Frauen. Insgesamt 7.469 Patienten (79%) hatten eine Antagonisierung erhalten: 4.616 von 5.429 (85%) unter VKA erhielten Vitamin K. Von 4.069 Patienten mit NOAK wurden 2.856 (70%) individuell antagonisiert, überwiegend (67%) mit PPSB, 26% mit Andexanet-alfa.

Bei 5.224 Patienten war der zeitliche Ablauf der Therapie exakt aufgezeichnet worden: die Antagonisierung wurde im Median 232 Min. (IQR: 142-482) nach Beginn der Symptome begonnen bei einer medianen DTT von 82 Min (IQR: 58-117). Knapp 28% hatten eine DTT  $< 60$  Min.

Von allen Patienten mit primärer ICB im Indexzeitraum – mit oder ohne OAK ( $n = 484.361$ ) – hatten diejenigen Patienten, die antagonisiert worden waren, im Median höhere systolische Blutdruckwerte im Vergleich zu Patienten mit ICB ohne OAK: 165 mm Hg vs. 157 mm Hg. Sie wurden auch häufiger mit dem Rettungswagen eingeliefert (81% vs. 75%) und waren vergleichsweise häufiger in  $< 60$  Min. in der Klinik. Sie hatten öfter Vorhofflimmern in der Anamnese und hatten ein geringeres neurologisches Defizit (NIHSS bei Aufnahme  $\leq 5$ ). Die OTT lag bei ca. 40% der Patienten zwischen 2 und 4 Std.

Eine DTT  $< 60$  Min. (1.449 Patienten; 28%) war assoziiert mit einer geringeren Letalität (adjusted OR = aOR: 0,83; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,69-1,00) bzw. selteneren Verlegung in ein Hospiz (aOR: 0,82; CI: 0,69-0,99). Die DTT hatte aber keinen signifikanten Einfluss auf das funktionelle neurologische Ergebnis bei den Überlebenden (mRS-Score 0 bis 3; aOR: 0,91; CI: 0,67-1,24).

Eine DTT  $< 60$  Min. hatte Vorteile, unabhängig von der Art der vorausgegangenen OAK. Die Gabe von Vitamin K bzw. jegliche Form der Antagonisierung war mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, im Krankenhaus zu sterben (aOR: 0,74; CI: 0,62-0,88). Die

Wahrscheinlichkeit, wieder nachhause entlassen oder in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt zu werden, war bei einer DTT < 60 Min. größer (aOR: 1,23; CI: 1,02-1,49).

**Tabelle 1**  
**Basistherapie bei intrazerebraler Blutung mit/ohne vorausgegangener oraler Antikoagulation (mod. nach 1)**

OAK	Therapieempfehlung bei ICB
Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und INR > 1,2	VKA beenden. Vitamin K 10 mg i.v.; PPSB 30-50 IU/kg iv.
Dabigatran	Idarucizumab 2 x 2,5 g i.v. (← →)
Rivaroxaban oder Apixaban	Andexanet alfa in Abhängigkeit von der OAK-Dosis und dem letzten Einnahmezeitpunkt (← →)
Edoxaban	PPSB 50 IU/kg i.v. (← →)
Keine Vorbehandlung mit OAK bzw. keine Gerinnungsstörung	Tranexamsäure i.v. 1 g Bolus; 1 g Infusion über 8 Std. (← →)

OAK = orale Antikoagulation; ICB = intrazerebrale Blutung; PPSB = Prothrombinkomplex-Konzentrat; (← →) = kann erwogen werden

**Tabelle 2**  
**Wichtige Zeitintervalle bei intrazerebraler Blutung**

Abkürzung	Bedeutung	
OAT	Onset-to-Arrival Time	Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Ankunft im Krankenhaus
DTT	Door-to-Treatment Time	Zeit von der Ankunft im Krankenhaus bis zum Beginn der Therapie
OTT	Onset-to-Treatment Time	Zeit vom Beginn der Symptome bis zum Beginn der Therapie

## Fazit

Eine aktuelle Registerstudie gibt zum ersten Mal bei Patienten mit intrazerebraler Blutung unter bestehender oraler Antikoagulation Hinweise für eine geringere Sterblichkeit sowie seltenere Verlegung in ein Hospiz, wenn die Antagonisierung des Antikoagulans schneller, d.h. in weniger als 60 Min. seit Aufnahme ins Krankenhaus begonnen wird. Eine rasche Diagnose (Bildgebung) und Therapieentscheidung ist von großer Bedeutung für die Prognose. Ob die Aussage „Time is brain“ auch für die antagonisierende Therapie bei Hirnblutungen, die unter Antikoagulation aufgetreten ist, stimmt, muss in prospektiven kontrollierten klinischen Studien erst noch bestätigt werden.

## Literatur

1. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-002L\\_S2k\\_Behandlung-von-spontanen-intrazerebralen-Blutungen\\_2022-03-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-002L_S2k_Behandlung-von-spontanen-intrazerebralen-Blutungen_2022-03-verlaengert.pdf) ([Link zur Quelle](#))
2. Kuramatsu, J.B., et al. (RETRACE = geRman-widE mulTicenter analysis of oRal Anticoagulation-associated intraCerebral hEmorrhage): JAMA 2015, 313, 824. ([Link zur Quelle](#))
3. Flibotte, J.J., et al.: Neurology 2004, 63, 1059. ([Link zur Quelle](#))

4. Steiner, T., et al. (INCH = International Normalized ratio (INR) normalization in Coumadin associated intracerebral Haemorrhage): Lancet Neurol. 2016, 15, 566. ([Link zur Quelle](#))
5. AMB 2017, 51, 92. AMB 2018, 52, 8DB01. ([Link zur Quelle](#))
6. AMB 2019, 53, 21. AMB 2016, 50, 12. ([Link zur Quelle](#))
7. Sheth, K.N., et al.: JAMA Neurol. 2024. ([Link zur Quelle](#))
8. <http://dx.doi.org/10.5853/jos.2016.01935> ([Link zur Quelle](#))