



Deutsche Gesellschaft
für Innere Medizin e.V.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

DGN

Deutsche Gesellschaft
für Neurologie



**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

**Andexanet alfa
(akute schwere Blutungen)**

**Projektnummer IQWiG A19-76, Vers. 1.0
IQWiG Bericht Nr. 849 vom 28. November 2019
Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487**

Inhaltsangabe

- 1. Einleitung**
- 2. Problematik intrazerebraler Blutungen unter Antikoagulation mit NOAK**
- 3. Dossier Hämostyptika bei Hirnblutungen unter Faktor Xa-Inhibitoren**
- 4. Studien**
 - 4.1 PPSB-Studien**
 - 4.2 Andexanet alfa-Studien**
- 5. Zusammenfassung**
- 6. Literatur**
- 7. Autoren**

1. Einleitung

Andexanet Alfa ist ein rekombinanter humaner modifizierter Faktor X mit der Fähigkeit zur Bindung an direkte und indirekte Faktor-X-Inhibitoren, so dass er diese Antikoagulantien kompetitiv aus der Bindungsstelle am physiologischen Faktor X verdrängt. Daten verschiedener Studien zeigten die dosisabhängige, antagonisierende Wirkung auf Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban bei Bolusgabe, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion.[1-4] Sie führten im Mai 2018 zur Zulassung durch die FDA und im April 2019 zur Zulassung durch die EMA. Die Anwendung ist aufgrund der Datenlage nur zur Antagonisierung von Rivaroxaban und Apixaban bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen zugelassen worden.

Schwere Blutungen können in unterschiedlichen Körperregionen auftreten und sind dadurch in ihrem klinischen Bild und der blutungsassoziierten Mortalität sehr unterschiedlich. Auch die Volumina des Blutverlustes sind sehr unterschiedlich: So kann es bei einer oberen gastrointestinalen Blutung zu einem sehr großen Blutverlust von 1-2 Litern innerhalb kurzer Zeit kommen, während bei intracerebralen Blutungen schon ein vergleichsweise sehr niedriges Hämatomvolumen von nur 60 ml Blut zu schweren Hirnschäden und zu hoher blutungsassoziierten Mortalität führen kann. Entsprechend können die zu ergreifenden Maßnahmen zur Stillung der Blutung je nach Blutungstyp ganz unterschiedlich sein:

Bei großen Blutverlusten, die meist zu einer Verbrauchs- und/oder Verlustkoagulopathie führen, ist sehr häufig ein Ersatz der durch die Blutung abgesunkenen Gerinnungsfaktoren, wie z.B. Fibrinogen, erforderlich, um die Blutung wirksam zu stillen. In diesen Situationen kann z.B. neben der Gabe von Erythrozytenkonzentraten die Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) oder Prothrombin-Konzentrat (PPSB, als Ersatz für den Faktorenverlust) hilfreich und notwendig sein. Darüber hinaus können bei gastrointestinalen Blutungen lokale Blutstillungsmaßnahmen wie z.B. Unterspritzen der gastrointestinalen Blutungsquelle oder ein Clippen erfolgreich zur raschen Blutstillung beitragen. Allerdings handelt es sich gar nicht so selten bei diesen Blutungen unter Antikoagulantien um diffuse intestinale Blutungen, die dann einer gezielten endoskopischen Therapie sehr viel schlechter zugänglich sind. Ein Antagonisieren der Wirkung des jeweiligen Antikoagulans ist daher in schwierigen Situationen wünschenswert, insbesondere bei lebensbedrohlichen Blutungen mit Schockgeschehen oder auch bei einem diffusen Bauchtrauma.

Bei Hirnblutungen, die unter Antikoagulantien auftreten, ist dagegen vor Allem die Restkonzentration des jeweiligen Antikoagulans zum Zeitpunkt der zerebralen Blutung wesentlich, da diese zu einer klinisch relevanten Hämatomzunahme führen kann, wenn keine Antagonisierung möglich ist. Hier steht die sofortige Antagonisierung des Antikoagulans daher ganz im Vordergrund, um ein besseres funktionelles Ergebnis für den betroffenen Patienten zu erreichen.

Abgesehen von der klinischen Dringlichkeit sind intrazerebrale Blutungen (ICB) besonders geeignet, die Wirkung von Antihämorrhagika zu untersuchen, weil sie sich mittels bildgebender Methoden (zerebral Computertomographie (CCT), zerebrale Kernspintomographie (cMRT) genau lokalisieren lassen und die Hämatomvolumina und mithin auch ihre Veränderungen mit diesen Methoden exakt bestimmt werden können.

2. Problematik intrazerebraler Blutungen unter Antikoagulation mit nicht-Vitamin-K-assozierten oralen Antikoagulantien

Intrazerebrale Blutungen (ICB) sind lebensbedrohlich und häufig nicht beherrschbar. Die Sterblichkeit von ICBs unter Therapie mit nicht-Vitamin-K-assozierten oralen Antikoagulantien (NOAK) innerhalb von 30 Tagen lag in Post-hoc-Analysen der Zulassungsstudien zur Prophylaxe von NOAKs bei Vorhofflimmern bei 52% (Dabigatran) und 53% (Rivaroxaban).[5,6]

Der Grund für die hohe Sterblichkeit von Hirnblutungen ist die Nachblutung bzw. die Blutvolumenzunahme.[7] Der Nachweis einer klinischen Wirkung der Prävention oder Verringerung der Blutvolumenzunahme durch Einsatz von Antihämorrhagika konnte in randomisiert kontrollierten Studien (RCT) bisher nicht erbracht werden. Ein wesentlicher Grund liegt in dem Zusammenhang zwischen der Zeit seit Auftreten einer Blutung und der Wahrscheinlichkeit der Blutvolumenzunahme (Abbildung 1). Demnach beträgt das optimale Behandlungsintervall für Antihämorrhagika 2,5 Stunden bei spontanen Hirnblutungen,[8] und dauert bei Hirnblutungen unter Antikoagulantien bis zur Normalisierung der Gerinnung an.[9]

Dies wurde erst kürzlich in der Untersuchung von Gerner und Mitarbeiter erneut sowohl für Vitamin-K-Antagonisten assoziierte ICBs als auch für NOAK-ICBs gezeigt: Patienten mit klinisch relevanter Antikoagulation zum Zeitpunkt des Auftretens der Hirnblutung wiesen eine signifikant höhere Rate an Blutvolumenzunahmen auf.[10]

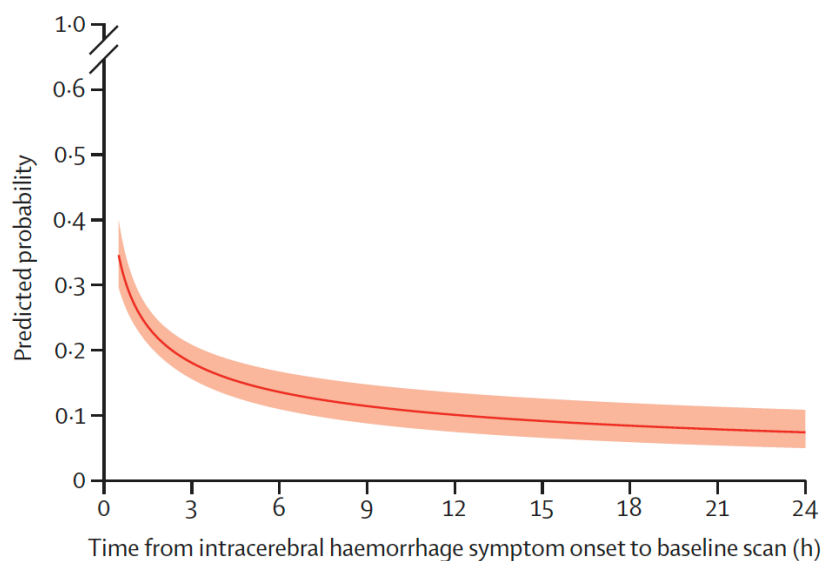


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Zeit seit Auftreten einer Hirnblutung und der Wahrscheinlichkeit einer Blutvolumenzunahme bei spontanen Hirnblutungen nach [8]

Das Ausmaß der Blutvolumenzunahme hängt außerdem von der Größe des initialen Blutvolumens ab (Abbildung 2): Kleine Blutungen (z.B. 12,5 ml) haben eine kleine Nachblutungswahrscheinlichkeit (ca. 18%), größere Hirnblutungen (z.B. 50 ml) haben eine größere Nachblutungswahrscheinlichkeit (knapp 40%).[8]

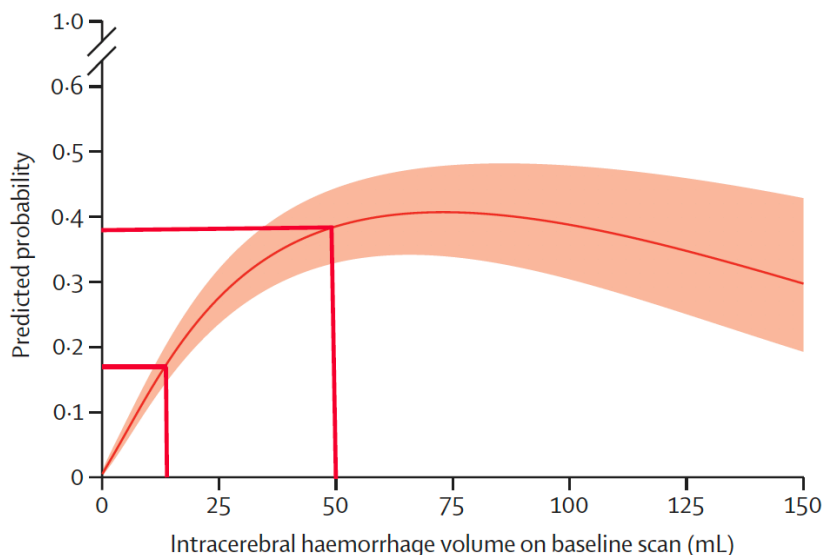


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Blutvolumen bei Aufnahme und Wahrscheinlichkeit einer Blutvolumenzunahme bei spontanen Hirnblutungen nach [8]

3. Antihämorrhagika bei Hirnblutungen unter Faktor Xa-Inhibitoren

Die Europäische Schlaganfallorganisation (ESO) veröffentlichte im Mai 2019 die evidenz-basierte Leitlinie zur Behandlung von Hirnblutungen unter oralen Antikoagulantien.[11] Grundlage der Leitlinie bildet eine systematische Literatursuche und Auswertung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group.[12] Als Datenbasis dienten MEDLINE, EMBASE, CINAHL, and the COCHRANE. Die Suche erstreckte sich über den Zeitraum von 1972 bis 17.10.2017. Es wurden 3 PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome)-Fragen formuliert, die auf die Wirkung von Placebo, PPSB, FFP und Andexanet alfa bei Hirnblutungen unter Faktor-Xa-Inhibitoren abzielten.

Es fanden sich keine RCTs. Die auswertbaren Beobachtungsstudien untersuchten die Wirkung von PPSB und Andexanet alfa. Auswertbare Daten zum Einsatz von FFP, rekombinatem Faktor VII (rFVIIa) oder Tranexamsäure (TXA) zur Antagonisierung von Faktor-Xa-Hemmern bei NOAK-assoziierten Hirnblutungen lagen nicht vor.

4. Studien

4.1 PPSB-Studien

In einer retrospektiven Kohortenanalyse von Gerner et al. fand sich bei insgesamt 146 Patienten mit NOAK-ICB kein Effekt von PPSB auf eine reduzierte Rate einer Hämatomvolumenzunahme (definiert als Volumenzunahme von >33%).[13]

In einer retrospektiven Untersuchung von 61 Patienten mit NOAK-ICB fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt auf die Hämatomvolumenzunahme bei Patienten, die mit PPSB behandelt worden waren (43% der mit PPSB behandelten Patienten versus 29% der nicht mit PPSB behandelten Patienten, $p=0,53$).[14]

Majeed und Mitarbeiter untersuchten 84 Patienten, die PPSB (1500-2000 U) zur Aufhebung des Effektes von Rivaroxaban oder Apixaban bei „major bleedings“ erhalten hatten, darunter 59 Patienten mit ICB. Ein „effektive“ Wirkung fand sich bei 58 (69.1%) Patienten.[15] Die meisten Patienten mit ineffektiver PPSB-Wirkung hatten eine ICB. Allerdings waren die Definitionen einer effektiven Hämostase ungeeignet, um eine Aussage über die Wirkung von PPSB treffen zu können („24 hour-CT if available, need for surgical intervention, change of neurological status“).

Schulman und Mitarbeiter fanden bei 36 ICB-Patienten bei Behandlung mit PPSB (2000 U) eine „gute“ Hämostase bei 67% der behandelten Patienten (definiert als $< 20\%$ Hämatomvolumenzunahme und/oder neurologische Verbesserung innerhalb von 12 Stunden oder Stabilisierung der klinischen Situation nach Gabe von PPSB nach vorheriger Verschlechterung).[16]

Allerdings handelte es sich bei diesen beiden Studien um einarmige Kohortenstudien, die nur Patienten eingeschlossen hatten, die PPSB erhalten hatten. Eine Vergleichsgruppe ohne Behandlung mit PPSB fehlt in diesen Untersuchungen, so dass keine Aussage über die tatsächliche hämostatische Effektivität von PPSB-Konzentraten in dieser lebensbedrohlichen Situation gemacht werden kann.

4.1 Andexanet alfa-Studien

In die Studie mit Andexanet Alfa - a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors (ANNEXA-4) - wurden 352 Patienten mit schweren Blutungen eingeschlossen.[4] Bei ANNEXA-4 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, prospektive Untersuchung. Intrakranielle Blutungen traten in 64 % der Fälle auf, während 26 % der eingeschlossenen Patienten unter gastrointestinalen Blutungen litten Die Patienten wurden innerhalb von 18 Stunden nach Einnahme eines Faktor-X-Inhibitors eingeschlossen.

Alle Patienten erhielten einen Bolus von Andexanet Alfa, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion, wobei Patienten mit einer länger als 7 Stunden zurückliegenden Rivaroxabangabe und Apixaban-Patienten 400 mg Bolus über 15 Minuten erhielten, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion mit einer Gesamtdosis von 480 mg. Bei Patienten, die Enoxaparin, Edoxaban oder Rivaroxaban innerhalb von 7 Stunden vor Bolusgabe erhalten hatten oder bei denen die letzte Einnahme nicht bekannt war, wurde ein Bolus von 800 mg über 30 Minuten appliziert gefolgt von einer 2-stündigen Infusion von 960 mg. Die Patienten wiesen ein mittleres Alter von 77 Jahren auf.

Die mediane Anti-Faktor Xa-Aktivität nahm nach Gabe des Antidots um 92 % bei Apixaban-behandelten Patienten ab und um ebenfalls 92 % bei den Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt worden waren.

Der hämostatische Effekt bei intrakraniellen Blutungen wurde wie folgt definiert: Als „exzellenter“ hämostatischer Effekt war eine Blutvolumenzunahme um weniger oder gleich $\leq 20\%$ des Ausgangsvolumens, und als „guter“ hämostatischer Effekt eine Blutvolumenzunahme zwischen

20% und 30% definiert worden (Supplement, Seite 11).[4] Eine Blutvolumenzunahme um mehr als 35% des Ausgangsvolumens wurde als „schlecht“ („poor“) definiert.

Exzellente oder gute Hämostase wurde bei 82 % der beurteilbaren Patienten nach 12 Stunden erreicht. Die 30-Tage In Hospital Mortalitätsrate lag bei 14 %. Thrombotische Ereignisse traten bei jedem 10. der behandelten Patienten auf.

Bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen war die Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität bzgl. der hämostatischen Effektivität bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen moderat prädiktiv, während sie in der Gesamtpopulation mit schweren Blutungen nicht prädiktiv war.

Bei 171 der 227 intrakraniellen Blutungen handelte es sich um intrazerebrale Blutungen in der „Efficacy Population“. 66 (37%) dieser Patienten hatten bei Aufnahme ein Volumen von 10 ml oder weniger, und 38 (21%) ein Volumen von 11 bis 60 ml (73 (41%) > 60 ml). Ein exzellenter oder guter hämostatischer Effekt entsprechend einer Hämatomzunahme um weniger als 21% oder um 21% bis 30 % fand sich bei 80% der Patienten.

Eine Fortsetzung der Studie wird derzeit in Deutschland und Japan durchgeführt, um mehr Erfahrungen mit Patienten zu sammeln, die Edoxaban erhalten. Darüber hinaus ist vor kurzem eine randomisierte offene Studie auf Veranlassung durch die FDA begonnen worden, bei der bei mit Faktor Xa Inhibitoren behandelten Patienten mit intrazerebralen Blutungen die Gabe von Andexanet Alfa mit der üblichen Behandlung ohne Verwendung des spezifischen Antidots verglichen wird (ANNEXA-I-Studie, ClinicalTrials.gov Nummer: NCT 03661528).

5. Zusammenfassung

Die Sterblichkeit von Hirnblutungen unter Faktor-Xa-Inhibitoren ist ebenso hoch wie bei anderen oralen Antikoagulantien und liegt bei etwa 50% innerhalb von 3 Monaten. Der wesentliche Faktor der hohen Sterblichkeit ist die intrazerebrale Hämatomvolumenzunahme.

Andexanet alfa ist bislang das einzige prospektiv untersuchte Antihämorrhagikum, das zu einer nachweisbaren Reduktion der Blutvolumenzunahme bei Hirnblutungen unter Faktor-Xa-Hemmern führte. Thrombotische Ereignisse wurden bei jedem 10. behandelten Patienten bei allerdings aufgehobener Thromboseprophylaxe beobachtet.

Derzeit liegen keine prospektiven Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit eines anderen Antihämorrhagikums vor.

Therapeutische Alternativen werden derzeit in der ANNEXA-I-Studie untersucht.

Vor diesem Hintergrund sollte Andexanet alfa aus Sicht der **Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG)**, der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)**, der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH)**, der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**, sowie der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**, ein möglicher derzeit nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bei Hirnblutungen unter direkten Faktor-Xa-Hemmern zugesprochen werden, bis Ergebnisse aus der ANNEXA-I-Studie vorliegen.

6. Literatur

1. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom J, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-1141 [DOI: 10.1056/NEJMoa1607887](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607887)
2. Connolly SJ, Gibson CM, Crowther M. Andexanet Alfa for Factor Xa Inhibitor Reversal. *N Engl J Med* 2016;375:2499-2500 [DOI:10.1056/NEJMc1613270](https://doi.org/10.1056/NEJMc1613270)
3. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-2424 [DOI: 10.1056/NEJMoa1510991](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991)
4. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-1335 [DOI: 10.1056/NEJMoa1814051](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051)
5. Hart RG, Diener H-C, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran - The RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511-1517 [DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.650614](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.650614)
6. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014;45:1304-1312 [DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004506](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004506)
7. Broderick J, Brott T, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987-993 [DOI: 10.1161/01.str.24.7.987](https://doi.org/10.1161/01.str.24.7.987)
8. Al-Shahi Salman R, Steiner T. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurology* 2018 [DOI: 10.1016/S1474-4422\(18\)30253-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30253-9)
9. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63:1059-1064 [DOI: 10.1212/01.wnl.0000138428.40673.83](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000138428.40673.83)
10. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Characteristics in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2019;50:1392-1402 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023492>
11. Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, et al. European Stroke Organisation's Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in acute Intracerebral Hemorrhage. *Eur Stroke J* 2019;published 15.5.2019:2396987319849763 <https://doi.org/10.1177/2396987319849763>
12. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD. GRADE Handbook. <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>, 2013
13. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Association of prothrombin complex concentrates administration and hematoma enlargement in NOAC-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2018;83:186-196 [DOI: 10.1002/ana.25134](https://doi.org/10.1002/ana.25134)
14. Purruicker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. *JAMA*

neurology 2015;73:1-10 [DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3682](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3682)

15. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. Blood 2017;130:1706-1712 [DOI: 10.1182/blood-2017-05-782060](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782060)
16. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. Thromb Haemost 2018;118:842-851 [DOI: 10.1055/s-0038-1636541](https://doi.org/10.1055/s-0038-1636541)

7. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

[Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. \(DGK\)](#)

Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt

Prof. Dr. Harald Darius, Berlin

Prof. Dr. Tim Friede, Göttingen

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

[Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. \(DSG\)](#)

Prof. Dr. Thorsten Steiner, Frankfurt am Main

[Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. \(GTH\)](#)

Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last, Frankfurt am Main

[Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. \(DGN\)](#)

Prof. Dr. Götz Thomalla, Hamburg

Prof. Dr. Peter Berlit, Berlin

[Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. \(DGIM\)](#)

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch, Bonn