

# Kommentar der AGPG der ÖGARI zum Stellenwert von Andexanet alfa in der Therapie von lebensbedrohlichen Blutungen

*Thomas Feurstein, Claus Rädler und Eva Schaden im März 2025*  
[agpg@oegari.at](mailto:agpg@oegari.at)

Andexanet alfa ist eine rekombinante, inaktive Form des humanen Faktor-Xa-Proteins, das Faktor-Xa-Inhibitoren kompetitiv bindet und damit deren Wirkung hemmt. Andexanet alfa wurde als Antidot bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban zugelassen [1]. Es fehlte bei der Zulassung 2019 der Nachweis der Wirksamkeit, also der Vergleich mit einer bereits etablierten Standardtherapie. Diese Daten aus der ANNEXA-I-Studie liegen seit Mai 2024 vor.

An der prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie nahmen 530 Personen teil, bei denen es innerhalb von 15 Stunden nach der Einnahme eines Faktor-Xa-Inhibitors zu einer intrazerebralen Blutung (mittleres Volumen 9,8 ml) gekommen war. Die Personen hatten Apixaban (61 %), Rivaroxaban (29 %) oder Edoxaban (10 %) eingenommen. Es wurde untersucht, ob Andexanet alfa einen Einfluss auf die Volumenexpansion von intrakraniellen Blutungen (davon waren 91 % intrazerebrale Blutungen) unter Faktor-Xa-Inhibitoren hat. Ausschlussgründe waren: Blutvolumen > 60 ml, länger als 12 Stunden bestehende Symptome oder eine schlechte Neurologie (GCS < 7, NIHSS (National Institutes of Health Stroke-Scale) über 35) sowie Thromboembolien in der unmittelbaren Vorgeschichte.

263 Patient:innen erhielten Andexanet alfa und 267 eine Standardtherapie (davon 85,5 % Prothrombin-Komplex-Konzentrat, der Rest verteilte sich auf andere Therapieansätze wie NovoSeven®, FEIBA®, Fresh Frozen Plasma und keine Therapie). Der primäre Studienendpunkt war die blutstillende Wirkung. Diese galt als gegeben, wenn das Hämatom innerhalb von zwölf Stunden maximal um 35 % an Größe zunahm, der NIHSS-

Score um weniger als sieben Punkte anstieg – dementsprechend keine bis nur eine geringe neurologische Verschlechterung eintrat – und keine zusätzliche Behandlung erforderlich war. Sicherheitsendpunkte waren thromboembolische Ereignisse und Todesfälle.

Der primäre Endpunkt der hämostatischen Wirksamkeit wurde bei 67 % der Personen unter Andexanet alfa und bei 53,1 % der Personen unter Standardtherapie erzielt (95 % Konfidenzintervall 4.6 - 22.2,  $p = 0.003$ ). Bei 76,7 % der Personen in der Andexanet-Gruppe betrug die Volumenzunahme des Hämatoms weniger als 35 %, in der Vergleichsgruppe war dies bei 64,6 % der Personen (95 % Konfidenzintervall 3.6 - 20.5) gegeben. Trotzdem konnte Andexanet alfa keinen Vorteil das klinisch, neurologische Outcome betreffend zeigen. In der Modified Rankin Scale (mRS), die die Beeinträchtigung im Alltag beschreibt, konnte 30 Tage nach Event kein Unterschied gezeigt werden. Jedoch war der Beobachtungszeitraum relativ kurz gewählt, hier wäre eine Beobachtung über mehrere Monate wünschenswert.

In Hinblick auf die Mortalitätsrate nach 30 Tagen zeigte sich kein Unterschied. Sie lag in der Andexanet-Gruppe bei 27,8 % und in der Vergleichsgruppe bei 25,5 %. Um einen signifikanten Unterschied in der Mortalität zu zeigen war die Studie allerdings nicht ausgelegt.

Thromboembolische Ereignisse sind in der Andexanetgruppe häufiger aufgetreten: 10,3 % versus 5,6 % in der Vergleichsgruppe (95 % Konfidenzintervall 0.1 - 9.2,  $p = 0.048$ ). Ischämische Schlaganfälle wurden bei 6,5 % der Patient:innen in der Andexanet-Gruppe und bei 1,5 % der Vergleichsgruppe registriert [2].

So gesehen zeigt der Einsatz von Andexanet alfa eine Überlegenheit was die hämostatische Wirksamkeit betrifft. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass Andexanet alfa das Risiko von thromboembolischen Ereignissen erhöht. Klinische Endpunkte wie Mortalitätsrate oder neurologisches Outcome wurden nicht signifikant beeinflusst [3-5].

Die Daten zur Wirksamkeit von Andexanet alfa werden weiter analysiert, ob und wenn ja welche Subgruppen von einer Behandlung mit Andexanet alfa relevant profitieren könnten. Zum Beispiel wäre es möglich, dass bei Personen mit rasch zunehmendem intrazerebralem Hämatom oder auch bei sehr hohen Faktor-Xa-Inhibitoren-Spiegel bei gleichzeitig geringem Risiko für thromboembolische Komplikationen der Vorteil bei Andexanet alfa liegen könnte.

Eine routinemäßige Anwendung von Andexanet alfa kann daher derzeit nicht empfohlen werden. Es bleibt eine Einzelfallentscheidung unter Abschätzung von Nutzen und Risiko.

Überlegungen bei der Anwendung von Andexanet alfa sollten sein [6]:

1. Wie ist das Zeitfenster? Ein sehr früher Einsatz ist deutlich wirksamer als erst Stunden später.
2. Ist die Person noch wirksam antikoaguliert? Wie hoch ist der Wirkspiegel des Faktor-Xa-Inhibitors? Eine Messung der blutverdünnenden Wirkung sollte vor Anwendung durchgeführt werden (RVV-test im ClotPro, Anti-Xa-Aktivität, NOAK-Spiegel).
3. Profitiert die Person von einem Einbremsen des Hämatomwachstums? Ist die Blutung an einer anatomisch heiklen Stelle? Ist zu erwarten, dass damit das funktionelle Outcome relevant verbessert wird?
4. Wie ist das Thromboembolierisiko der zu behandelnden Person?

Wir weisen darauf hin, dass derzeit nur Andexanet alfa eine Zulassung in dieser Indikation hat. Die Anwendung von Prothrombin-Komplex-Konzentrat ist in dieser Indikation (wie allerdings auch in vielen anderen) ein off-label use. Die europäische Taumaguideline [7] sieht bei traumatischer Hirnblutung einen Vorteil für Andexanet alfa. Die europäische Guideline für perioperative Blutungen bevorzugt Prothrombin-Komplex-Konzentrat [8]. In beiden Empfehlungen sind die Daten von Annexa-I nicht berücksichtigt worden. In einer rezenten Empfehlung zum Thema „Reversierung von oralen Antikoagulantien bei lebensbedrohlichen Blutungen“ [9] kommen die Autor:innen zum Schluss dass bei Faktor-Xa-Inhibitoren Andexanet alfa und Prothrombin-Komplex-Konzentrat als gleichwertig anzusehen sind. Auch in dieser Publikation wurden die Ergebnisse der Annexa-I-Studie nicht berücksichtigt. Jedoch ergänzt diese Verfassergruppe in einem Kommentar [10], dass auch unter Berücksichtigung der finalen Daten der Annexa-I-Studie Andexanet alfa gegenüber einer unspezifischen hämostatischen Therapie (wie z.B. Prothrombin-Komplex-Konzentrat) nicht bevorzugt empfohlen werden kann und es noch weitere Daten dazu braucht.

**Konklusion:** Weder Andexanet alfa noch Prothrombin-Komplex-Konzentrat können nach derzeitigem Wissenstand klar als Therapieoption der 1. Wahl empfohlen werden. Jede Gesundheitseinrichtung sollte für derartige Fälle einen klar definierten Behandlungsstandard erstellen und damit fachliche und auch rechtliche Unterstützung für die einzelnen Anwendenden bieten.

Anm.: Der Wissenserwerb ist in dieser Thematik sehr dynamisch. Die Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI ist interessiert ihre Empfehlungen und Stellungnahmen aktuell zu halten. Bei Änderungen der Evidenz werden wir darauf reagieren.

## Literaturnachweis

- [1] Fachinformation Ondexxya®
- [2] Connolly SJ et al. *Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage*. N Engl J Med 2024;390(19):1745-1755
- [3] Smith WS et al. *Reversing oral anticoagulation in intracerebral hemorrhage*. N Engl J Med. 2024;390:1815-1816
- [4] Arznei-Telegramm 2024; Jg 55, Nr. 6:46
- [5] Kreuziger J et al. *To the editor: Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage*. N Engl J Med 2024;391;8:772
- [6] Steiner T et al. *Stellungnahme der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zu den Ergebnissen der ANNEXA-I Studie*, vom 28.06.2024, abgerufen auf [www.dsg-info.de](http://www.dsg-info.de) am 29.09.2024
- [7] Rossaint R et al. *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition*. Critical Care (2023) 27:80
- [8] Kietaihl S et al. *Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022*. European Journal of Anaesthesiology 40(4):p 226-304, April 2023.
- [9] Grottke O et al. *Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding*. Eur J Anaesthesiol 2024; 41:327-350
- [10] von Heymann et al. *Commentary on the ANNEXA-I trial from the guideline group of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) on the reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding*. Eur J Anaesthesiol. 2024 Nov 1;41(11):867-868.