

Antikoagulation nach Hirnblutung

Fortführen oder absetzen?

Was tun, wenn ein Patient unter Antikoagulation eine Hirnblutung erleidet? Der vorliegende Artikel gibt einen kurzen Überblick über die Studienlage zu diesem Thema und Hinweise für die Therapieentscheidung. Die Komplexität der Behandlung zeigt, dass auch bei Volkskrankheiten wie dem ischämischen Schlaganfall und der Hirnblutung nur eine individualisierte Therapie zielführend ist.

Andrea Wagner und Felix Schlachetzki

Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer werden heute sehr erfolgreich zur Prophylaxe und Therapie von Hirninfarkten eingesetzt. Der Nutzen der Gerinnungshemmung bildet gleichzeitig aber auch deren Hauptrisiko. Besonders gefürchtet sind das Auftreten von Hirnblutungen sowie die damit verbundene hohe Mortalität und Morbidität. Schon auf der Stroke Unit stellt sich die Frage, ob, wann und wie bei einem Patienten nach hämorrhagischem oder ischämischen Insult eine blutverdünnende Therapie fortgesetzt werden kann. Es gilt, den Nutzen einer Minderung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall gegenüber dem Risiko einer (erneuten) Hirnblutung sorgfältig abzuwägen. Hier ist an erster Stelle der Neurologe in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt als zentraler langfristiger Koordinator therapeutischer Massnahmen gefragt.

Risikofaktoren für Schlaganfall und intrazerebrale Blutungen

Schlaganfälle, venöse Thromboembolien und intrazerebrale Blutungen (ICB) sind häufige Erkrankungen des vaskulären Systems, die trotz unterschiedlicher Ätiologie bei Patienten mit ähnlicher Risikofaktorenverteilung gehäuft auftreten. Hochgradige arteriosklerotische Stenosen der Halsarterien, Vorhofflimmern und die hypertensiv bedingte zerebrale Mikroangiopathie sind bekannte Ursachen mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren für einen thrombo-

embolischen Schlaganfall, dessen Inzidenz im Alter deutlich zunimmt. Für Hirnblutungen stehen die aus unbehandeltem Bluthochdruck hervorgehende Mikroangiopathie oder die zerebrale Amyloidangiopathie – ebenfalls mit steigender Inzidenz im Alter – im Vordergrund. Ausserdem gehören Alkoholabusus, starker Zigarettenkonsum (mehr als 20 Zigaretten pro Tag) und die Behandlung mit Antikoagulanzen beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmern zu den bekannten Risikofaktoren für Hirnblutungen (15).

Durch die Überschneidung der Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und ICB liegt hier das Kernproblem bei der Therapie der von einem (erneuten) Schlaganfall bedrohten Patienten. So müssten zum Beispiel Patienten mit Vorhofflimmern zur Prophylaxe eine gerinnungshemmende Therapie erhalten. Nach Hirnblutung ist eine Antikoagulation jedoch strikt kontraindiziert. Der behandelnde Arzt muss dann abwägen, welche Erkrankung das möglicherweise höhere Risiko trägt. In der Praxis erhalten Patienten daher oft nur eine leichte Blutverdünnung, wissend, dass der präventive Schutz bei Vorhofflimmern möglicherweise unzureichend, aber das Risiko, falls eine Hirnblutung eintreten sollte, geringer ist.

Ist es zu einer Hirnblutung unter oraler Antikoagulation gekommen, stellen sich mehrere Fragen:

- ❖ Falls die Antikoagulation fortgeführt werden muss. Welche Therapie kommt infrage? Wiederaufnahme der Vitamin-K-Antagonisten-Vorbehandlung oder Umstellung auf eines der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK), die laut Studienlage ein signifikant geringeres Hirnblutungsrisiko haben (RE-LY, ROCKET AF, ENGAGE- und ARISTOTLE-Studien) (6, 12, 11, 17)?
- ❖ Welches der NOAK ist am besten geeignet?
- ❖ Oder ist der Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder Clopidogrel eher indiziert (3, 9)?
- ❖ Zu welchem Zeitpunkt sollte die Antikoagulation wieder aufgenommen werden?

Studien

Die Studienlage liefert zurzeit noch keine ausreichend befriedigenden Antworten, ob und wie Patienten nach einer ICB eine Antikoagulation vermeiden oder wieder aufnehmen sollten. Die europäischen Leitlinien empfehlen lediglich, dass die antithrombotische/gerinnungshemmende Therapie nach einer Hirnblutung unter Berücksichtigung des Risikos für thromboembolische Ereignisse und ein ICB-Rezidiv individuell abgewogen werden sollte (22). In einer aktuellen Beobachtungsstudie wurde die gängige Praxis bei der Behandlung

MERKSÄTZE

- ❖ Es ist individuell zu entscheiden, ob das Risiko für eine Thromboembolie oder für eine Blutung höher ist.

Tabelle 1:

Risikoscores zur Abschätzung des Blutungsrisikos (HAS-BLED) und des Thromboembolierisikos (CHA₂DS₂-VASc)

Hellrot eingefärbt sind die sich überschneidenden Risikofaktoren.

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (ESC-Leitlinien 2012) zur Abschätzung des Thromboembolierisikos			HAS-BLED-Score (ESC-Leitlinien 2010) zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation		
Ziffer	Klinischer Befund/Risikofaktor	Punkte	Ziffer	Klinischer Befund/Risikofaktor	Punkte
Congestive heart failure	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion	1	H	Hypertonie (RR systolisch über 160 mmHg)	1
Hypertension	arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1	A	schwere Leber-/Nierenfunktionsstörung (je 1 Punkt)	1 oder 2
Age	Alter ≥ 75 Jahre	2	S	Schlaganfall in der Vorgeschichte	1
Diabetes	Diabetes mellitus	1	B	stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung	1
Stroke or TIA	Schlaganfall, TIA, Thromboembolie	2	L	labile Einstellung (< 60% der INR-Werte im Zielbereich)	1
Vascular disease	Gefäßkrankheit (Myokardinfarkt, pAVK oder aortale Plaques)	1	E	Alter über 65 Jahre	1
Age	Alter zwischen 65 und 74 Jahren	1	D	Drugs (engl.: Medikamente/Drogen) wie NSAR oder Alkoholmissbrauch	1 oder 2
Sex category	weibliches Geschlecht	1			
	Maximale Punktzahl	9		Maximale Punktzahl	9
Die maximale Punktzahl beträgt 9, da für das Alter 0, 1 oder 2 Punkte vergeben werden können. Ab 2 Punkten ist eine gerinnungshemmende Therapie zu empfehlen.			INR = International Normalized Ratio; NSAR = nicht steroidale Antirheumatika; TIA = transitorische ischämische Attacke; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; RR = Blutdruck nach Riva-Rocci Ab 3 Punkten besteht eine relevante Blutungsgefahr, die eine besondere Vorsicht bei der Verordnung von Antikoagulanzen erfordert.		

von 2138 Patienten mit primären ICB in fünf Krankenhauskohorten aus Frankreich, den Niederlanden und Grossbritannien untersucht (18). Von allen Patienten hatten 44 Prozent zum Zeitpunkt der Hirnblutung antithrombotische Medikamente erhalten. Nur etwa 20 Prozent nahmen zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung diese Medikation wieder auf. Eine Wiederaufnahme wurde eher bei jüngeren Patienten und solchen mit vorhergehendem Bluthochdruck und Vorhofflimmern erwogen. Bei Patienten mit einem leichten ischämischen Schlaganfall oder einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA) wurde dies weniger häufig erwogen.

Risikoscores zur Abschätzung des Blutungs- und Thromboembolierisikos

Für das Auftreten von Hirnblutungen und thromboembolischen Ereignissen sind jedoch auch noch andere Risikofaktoren bekannt, die mittels CHA₂DS₂-VASc-Score (Schlaganfallrisiko bei nicht valvulärem Vorhofflimmern [2]) und HAS-BLED-Score (Abschätzung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation [19]) erhoben werden (Tabelle 1). Die Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und intrazerebrale Blutungen überschneiden sich vor allem bei älteren, multimorbiden Patienten.

Ursachen von intrazerebralen Blutungen

Etwa 80 bis 85 Prozent aller ICB gehören zu den «primären» Blutungen mit einer zugrunde liegenden irreversiblen Mikroangiopathie (Leukenzephalopathie). Für diese sind meist eine nicht erkannte oder ungenügend behandelte arterielle Hypertonie (Mikroblutungen in Basalganglien, Pons und Kleinhirn) oder eine Amyloidangiopathie (kortikale Mikroblutungen) beziehungsweise Mischformen aus beiden verantwortlich. Weitere allgemeine Risikofaktoren sind Alter und ethnische Zugehörigkeit sowie ein ungesunder Lebensstil (Alkohol, Rauchen, Übergewicht). Somit bestehen zur Prävention von ICB gute Ansatzpunkte, die das Risiko allerdings nur senken, nicht jedoch aufheben können.

Bei den sogenannten sekundären Blutungen (15–20% aller ICB) gelten vor allem orale Antikoagulanzen (15%, insbesondere Vitamin-K-Antagonisten [7, 10, 16]), Tumoren (ca. 5%) und vaskuläre Malformationen (1–2%) als verursachende Faktoren (15). Ebenso erhöht sich das Hirnblutungsrisiko, wenn der INR (International Normalized Ratio)-Wert steigt (Risiko steigt um Faktor 1,4 bei INR-Erhöhung um 0,5 [21]). Ob Antikoagulanzen für ICB nur ein Risikofaktor oder Ursache sind, ist dabei nicht ganz klar.

Tabelle 2:

Faktoren, die die Therapieentscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme einer Antikoagulantientherapie beeinflussen (nach 24)

Für Antikoagulantientherapie bei erhöhtem Schlaganfallrisiko CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score > 2	Gegen Antikoagulantientherapie bei erhöhtem Schlaganfallrisiko HAS-BLED-Score > 3
Grunderkrankung: Vorhofflimmern, mechanischer Herzklappenersatz	vorangegangene ICB (v.a. lobäre ICB durch zerebrale Amyloidangiopathie)
vorangegangener Schlaganfall, TIA oder andere ischämische Ereignisse	Anzahl CMB ≥ 5
schwerwiegende Arteriosklerose	genetische Faktoren
jüngeres Alter	höheres Alter
INR < 1,7 bei Hirnblutung	INR ≥ 1,7 bei Hirnblutung
Kaukasier	Asiaten

CMB = zerebrale Mikroblutung; ICB = intrazerebrale Blutung; INR = International Normalized Ratio; TIA = transitorische ischämische Attacke

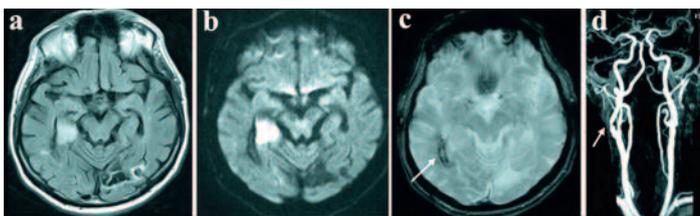


Abbildung: 75-jähriger Patient mit neuer Hemiparese links bei insuffizienter Antikoagulation mit Phenprocoumon (INR [International Normalized Ratio]: 1,3) bei Vorhofflimmern und frischem Thalamus- (nicht gezeigt) und hippocampalem Infarkt rechts, alter atypischer temporo-parietaler Blutung rechts (c: Pfeil = Blutung), vier kortikalen Mikroblutungen sowie höhergradiger Abgangsstenose der Aorta carotis interna (ACI; d: kontrastgestützte MR-Angio, Pfeil = Stenose). Bei diesem Patienten geht anamnestisch das höchste Risiko von kardiogenen Embolien und etwas geringer von Hirnblutungen aus, während die asymptomatische ACI-Stenose den kleinsten Risikofaktor darstellt. Wir empfehlen die Umstellung auf ein NOAK (neues orales Antikoagulans) aufgrund der geringeren intrakraniellen Blutungsneigung und schwierigen INR-Einstellung. Eine zusätzliche Plättchenaggregationshemmung für die höhergradige ACI-Stenose wurde nach Entscheidung des Patienten gegen eine Operation begonnen.

Welchen Einfluss haben zerebrale Mikroblutungen?

Durch die verbesserten bildgebenden Verfahren lässt sich heute nachweisen, dass einer intrazerebralen Blutung häufig mehrere zerebrale Mikroblutungen (CMB) vorausgehen. Diese sind jedoch in der Regel asymptomatisch oder führen nur zu minimalen kognitiven Einbußen. CMB können jedoch als Marker für eine zugrunde liegende vaskuläre Störung und eine später eintretende Hirnblutung (post-hoc) herangezogen werden (24). Ob eine antithrombotische Therapie zu einer Zunahme von CMB führt, bleibt jedoch bis heute umstritten, obwohl einige populationsbasierte Studien dies vermuten lassen (8, 23).

Mehrere Studien postulieren jedoch, dass fünf oder mehr CMB eine Art Schwellenwert darstellen könnten, ab dem das Risiko für eine ICB den Nutzen einer Sekundärprävention übersteigt (24). Allerdings haben Patienten mit mehr als fünf CMB aber auch ein vermehrtes Risiko eines erneuten Schlaganfalls. Das Rezidivrisiko für eine erneute Hirnblutung ist in etwa gleich gross wie das Risiko für einen erneuten Schlaganfall (ca. 2–3%), was die Risiko-Nutzen-Abwägung für oder gegen eine Sekundärprävention erschwert (20).

Blutungsrisiko von Gerinnungshemmern und Antikoagulantien

Die Blutungsrisiken der zahlreichen Gerinnungshemmer und Antikoagulantien unterscheiden sich teils erheblich. Der Vitamin-K-Antagonist Warfarin hat das höchste Blutungsrisiko (25). Vor allem wenn bereits Mikroblutungen vorliegen, erhöht Warfarin das Risiko des Auftretens einer symptomatischen ICB um den Faktor 80 (13, 14). Allerdings wird in Europa zumeist Phenprocoumon (Marcumar®) verwendet, welches eine andere Halbwertszeit hat und eventuell zu einer stabileren INR-Einstellung führt (1).

Einen Ausweg könnten die NOAK (Faktor-IIa-[Thrombin]-Hemmer Dabigatran, Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban, Edoxaban oder Apixaban) bieten, die in aktuellen randomisiert-kontrollierten Studien mindestens eine Nichtunterlegenheit zur Verhinderung ischämischer Schlaganfälle bei statistisch signifikant geringerem zerebralem Blutungsrisiko gegenüber Warfarin zeigen konnten (5). Als erstes spezifisches Antidot zur Aufhebung der dabigatraninduzierten Gerinnungshemmung ist seit Kurzem Idarucizumab (Praxbind®) zugelassen. Allerdings ist äusserst fraglich, ob bei Hirnblutungen unter einem NOAK ein Antidot die Morbidität und Mortalität wesentlich beeinflusst, wenn man die nicht überzeugenden Vorerfahrungen mit der Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB)-Substitution unter Vitamin-K-Antagonisten als Massstab nimmt (4). Eine aktuelle Metaanalyse zu den verschiedenen NOAK konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei erstzugelassenen Substanzen hinsichtlich der Blutungsrisiken feststellen (5). Allerdings zeigte die Metaanalyse ein deutlich niedrigeres Blutungsrisiko gegenüber Warfarin und ASS, weshalb die Autoren bei Patienten mit erhöhtem ICB-Risiko NOAK favorisieren.

Fazit

Ob und wann eine gerinnungshemmende oder Antikoagulantientherapie nach einer ICB wieder aufgenommen werden kann, kann nur unter Berücksichtigung des Risikoprofils des jeweiligen Patienten (Tabelle 2) entschieden werden. Nach einer intrazerebralen Hämorrhagie sind Medikamente, die die Blutungsneigung erhöhen, zunächst streng kontraindiziert (bis auf eine einfache Thromboseprophylaxe). Die Indikation für eine prophylaktische Behandlung mit Antikoagulantien muss auf jeden Fall neu überdacht werden. Beginnen sollte man damit erst nach Abklingen der Raumforderung (klinische und cCT-Kontrolle) und nach Resorption der Blutung (individuell allerdings sehr variabel). Dann sollten in erster Linie die Risikofaktoren reduziert werden, wobei zum Beispiel nur drei Faktoren des 7-Faktoren-HAS-BLED-Risikoscores beeinflusst werden können. Die Indikation für

die Therapie (Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmer) bleibt vorwiegend eine individuelle Abwägung des Risikoprofils, der Vorerkrankungen und, bei bekanntem Vorhofflimmern, des CHA2DS2-VASc-Scores. Im Zweifelsfall sollte auch eine cMRT im kurzen Intervall (z.B. 6 und 12 Monate) wiederholt werden, um die Blutungsaktivität über die Zahl neuer Mikroblutungen zu erfassen.

Die NOAK scheinen hier eine interessante Alternative zu den herkömmlichen Antikoagulanzen zu sein, jedoch sind weitere Daten aus hochwertigen klinischen Studien und Registern inklusive Phenprocoumon (Marcumar®) erforderlich. Wichtig ist jedoch, dass NOAK nur im Rahmen ihrer Zulassung angewandt werden sollten. Dies gilt auch für die (glücklicherweise recht kleine) Hochrisikogruppe von Patienten mit künstlichen Herzklappen oder «Drug-eluting»-Stents, die in jedem Fall weiter therapiert werden müssen, um Thrombosen zu vermeiden. ❖

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Andrea Wagner
Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität Regensburg
am Bezirksklinikum Regensburg
Universitätsstrasse 84
D-93053 Regensburg
E-Mail: Andrea.Wagner@medbo.de

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Beinema M et al.: Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2008; 100(6): 1052–1057.
2. Camm AJ et al.: ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2012; 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33 (21): 2719–2747.
3. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–1339.
4. Cervera A et al.: Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2012; 259 (2): 212–224.
5. Chatterjee S et al.: New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013; 70 (12): 1486–1490.
6. Connolly SJ et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–1151.
7. Cordonnier C et al.: Intra-cerebral haemorrhages: are there any differences in baseline characteristics and intra-hospital mortality between hospital and population-based registries? *J Neurol* 2009; 256 (2): 198–202.
8. Darweesh SK et al.: Clopidogrel use is associated with an increased prevalence of cerebral microbleeds in a stroke-free population: the Rotterdam study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (5): e000359.
9. Diener HC et al.: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9431): 331–337.
10. Flaherty ML et al.: The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68 (2): 116–121.
11. Giugliano RP et al.: ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ENGAGE). *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104.
12. Granger CB et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–992.
13. Keep RF et al.: Vascular disruption and blood-brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage. *Fluids Barriers CNS* 2014; 11: 18.
14. Lee SH et al.: Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009; 72 (2): 171–176.
15. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2008. 4. überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart; ISBN 978-3-13-132414-6.
16. Lovelock CE et al.: Oxford Vascular Study: Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 487–493.
17. Patel MR et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883–891.
18. Pasquini M et al.: Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 2643–2648.
19. Pisters R et al.: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093–1000.
20. Poon MT et al.: Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85 (6): 660–667.
21. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42 (6): 857–865.
22. Steiner T et al.: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 294–316.
23. Vernooij MW et al.: Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol* 2009; 66 (6): 714–720.
24. Wang Z et al.: Cerebral microbleeds – is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke* 2014; 45: 2811–2817.
25. Xian Y et al.: Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012; 307 (24): 2600–2608.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 2/2016. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.