

Dr. med. Johannes Wikner

Dr. med. dent.

Intracerebrale Blutungen unter der Gabe oraler Antikoagulantien - Eine Untersuchung akuter Behandlungsstrategien und des Outcome

Geboren am 27.01.1977 in Leipzig

(Staats-)Examen am 31.10.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Steiner

Intracerebrale Blutungen (ICB) stellen sehr ernste und potentiell verheerende Komplikationen einer Dauertherapie mit oralen Antikoagulantien (OAT) dar. Noch immer gibt es für ICB kein Behandlungsregime, das weithin als Standardstrategie akzeptiert wird. Standardisierte verblindete Studien existieren bis dato nicht.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Akutbehandlungsstrategien in der Behandlung intracerebraler Blutungen unter der therapeutischen Dauergabe oraler Antikoagulantien zu beleuchten und zu vergleichen.

Mehrere Medikamente zur Umkehr der medikamentös induzierten hämorrhagischen Diathese kamen zum Einsatz. Verwendet wurden Vitamin K, Prothrombin-komplexkonzentrate (PCC) und Fresh Frozen Plasma (FFP).

Das Hauptaugenmerk galt der Größenveränderung der Hämatome und dem resultierenden Outcome, dem funktionellen Ergebnis.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie, deren Daten prospektiv im Zeitraum von Januar 1999 bis Dezember 2003 ganzjährig in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Heidelberg erhoben wurden. 55 Patienten mit einer intracerebralen Blutung unter einer oralen Antikoagulantientherapie wurden im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht. Es wurden drei Gruppen unterschieden. Zum einen Patienten, die nur PCC oder PCC in Kombination mit FFP und/oder Vitamin K erhielten (N=31), zum anderen Patienten,

die nur FFP oder FFP in Kombination mit Vitamin K erhielten (N=18) und darüber hinaus Patienten, die Vitamin K als Monotherapie erhielten (N=6).

Als Endpunkte wurden frühe Hämatomzunahme und das Long-term-Outcome nach zwölf Monaten definiert und ausgewertet. Die Analyse umfasste diesbezüglich auch eine Multivariate Regressionsanalyse.

Die Auswertung der Ergebnisse brachte wegen der nur spärlich vorhandenen Vergleichsliteratur höchst interessante Aspekte in der Frühbehandlung respektive des Outcomes zutage. Eine Größenzunahme der Hämatome zeigte sich in 27% der untersuchten Fälle. Patienten, die PCC erhielten, zeigten weniger häufig und in geringerem Umfang ein Größenzunahme der Hämatome, verglichen mit den beiden andern Behandlungszweigen. Dieser Effekt verlor sich allerdings, wenn das Augenmerk auf die Patienten gelenkt wurde, deren medikamentös erhöhter INR-Wert gänzlich auf ein physiologisches Niveau binnen zwei Stunden nach Aufnahme gebracht werden konnte, also eine komplette Umkehr erfolgte. Das Gesamt-Outcome war extrem niedrig. In 77% der Fälle wurde auf der modified Rankin Scale (mRS) ein Wert von 4-6 erreicht. Prädiktoren für eine Größenzunahme der Hämatome waren ein gestiegener INR nach zwei Stunden, wobei sich die Gabe von PCC diesbezüglich in der multivariaten Analyse als signifikant protektiv herausstellten. Des Weiteren waren auch ein hohes Alter, ein von vornherein großes Hämatomvolumen und das Auftreten von Nachblutungen, also eine Volumenvergrößerung, Prädiktoren, die auf ein niedriges Outcome verwiesen.

Die vorliegende Untersuchung zeigte Folgendes auf: Die Gabe von PCC war mit einem weniger häufigen Auftreten und weniger schweren Ausmaß einer Größenzunahme der Hämatome verknüpft, wenn dieser Behandlungsstrang den beiden anderen Möglichkeiten gegenübergestellt wurde. Der gefundene Effekt scheint durch eine frühere bzw. schnellere INR-Umkehr verursacht zu sein.

Schlussfolgernd lässt sich jedoch Folgendes konstatieren: Um die effektivsten Behandlungsstrategien von intracerebralen Blutungen unter einer oralen Antikoagulantientherapie auszumachen, sind zwingend weitere –randomisierte– klinische Studien notwendig. Ziel der Behandlungen sollte eine anhaltende

Umkehrung des INR sein, da gesteigerte INR-Werte als prädisponierend für eine Vergrößerung von Hämatomen ausgemacht werden konnten.