

Forschungspreis der Schweizerischen Herzstiftung 2017

Neue orale Antikoagulantien (NOAC) und akuter Hirnschlag: Wie behandeln – ein Dilemma?

David J. Seiffge^a, Gian Marco De Marchis^a, Christopher Tränka^a, Alexandros Polymeris^a, Leo Bonati^a, Nils Peters^{a,b}, Philippe Lyrer^a, Stefan T. Engelter^{a,b}

^a Stroke Center und Neurologie, Universität und Universitätsspital Basel

^b Universitäres Zentrum für Altersmedizin und Rehabilitation, Universität Basel, Felix-Platter-Spital, Basel

Summary

What is the proper line of treatment using new oral anticoagulants (NOAC) for acute stroke?

New medications from the group of thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (apixaban, edoxaban, and rivaroxaban) have revolutionized oral anticoagulants, in the form of new and direct oral anticoagulants (NOACs and DOACs), respectively.

Nonetheless, a dilemma still remains in the management of patients who have been affected by acute stroke while being administered NOACs. In accordance with current guidelines concerning effective vessel-opening acute therapy, (systemic thrombolysis or interventional treatment), these patients are excluded due to risk of intracranial haemorrhage. At the same time, it is unclear when secondary prophylaxis with NOAC can be initiated following a stroke, as patients having recently been affected by a stroke are excluded from the NOAC studies having led to approval.

New data from the Basel-based NOACISP (“Novel oral anticoagulants in stroke patients”) registry and an international collaboration project between stroke centers has now made a significant contribution to resolving this question. They have managed to demonstrate that in selected patients undergoing NOAC therapy, there was no increased risk of intracranial haemorrhage with systemic thrombolysis or interventional treatment. In a second study, they showed that therapy begin with an NOAC after a median 5 days following an acute stroke shows no association with increased risk of hemorrhaging.

Key words: Ischemic stroke; intracerebral hemorrhage; oral anticoagulation; NOAC; DOAC; Rivaroxaban; Edoxaban; Dabigatran; Apixaban; Thrombolysis



Einleitung

Die orale Antikoagulation zur Prophylaxe von systemischen Embolien und Hirnschlägen bei Patienten mit Vorhofflimmern ist eine der effektivsten Therapien der Medizin. Lange Jahre waren die Vitamin-K Antagonisten (VKA) wie Marcoumar[®] oder Sintrom[®] die einzigen

verfügbaren Medikamente für diese Form der Behandlung [1, 2]. Seit 2012 sind in der Schweiz Antikoagulantien der nächsten Generation aus der Gruppe der sogenannten direkten oder nicht-Vitamin-K-antagonisierenden oralen Antikoagulantien (DOAC bzw. NOAC) zugelassen. Diese teilen sich auf in (i) den direkten Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa[®]) sowie (ii) die Faktor-Xa Inhibitoren Apixaban (Eliquis[®]), Edoxaban (Lixiana[®]) und Rivaroxaban (Xarelto[®]).

Den NOACs ist gemein, dass kein kontinuierliches Gerinnungsmonitoring mit Anpassung der Therapie notwendig ist und dass sie im Allgemeinen ein verringertes Hirnblutungsrisiko im Vergleich zu VKA aufweisen [3]. Es liegen umfangreiche Daten aus grossen randomisierten Studien [4] sowie Real-world-Registern [5–7] zur Langzeitbehandlung mit NOACs vor. Gleichzeitig ist das (Akut-)Management von Patienten, die trotz Therapie mit einem NOAC einen Hirnschlag erleiden, unklar.

Offene Fragen bei NOAC und Hirnschlag

Wichtige Fragen wie die Möglichkeit des Einsatzes rekanalisierender Behandlungen (systemische Thrombolyse oder interventionelle Behandlung) bei einem akuten Hirnschlag, welche Selektionskriterien dabei angewendet werden sollten und wie hoch das Blutungsrisiko ist, waren lange Zeit aus Mangel an Daten aus Studien oder Registern ungeklärt. Die aktuellsten Empfehlungen der American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA) von 2013 warnen vor einem möglicherweise erhöhten Blutungsrisiko [8].

Weiterhin ist unklar, wann man bei Patienten mit einem Vorhofflimmern die Sekundärprophylaxe mit NOACs nach einem kürzlich stattgehabten Hirnschlag am besten begonnen werden sollte. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für einen (frühen) Rezidiv-Hirnschlag. Gleichzeitig waren genau diese Patienten

für eine Embargozeit von 7 Tagen bis 3 Monaten (abhängig von der jeweiligen Studie und Infarktgrösse) von allen der zur Zulassung führenden NOAC-Studien ausgeschlossen und das Risiko für eine Hirnblutung bei diesen Patienten war bislang unbekannt [9].

NOACISP – Novel Oral AntiCoagulants In Stroke Patients

Unmittelbar nach der Einführung der NOACs auf dem schweizerischen Markt haben wir am Universitätsspital Basel das prospektive NOACISP-Register aufgebaut, in dem Patienten mit Hirnschlag und oralen Antikoagulantien erfasst und systematisch nachverfolgt werden [10]. In der Folge hat sich hieraus eine nationale und internationale Kooperation entwickelt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02353585), um verschiedene Fragen in Bezug auf NOACs und Hirnschlag zu analysieren. Der Aufbau dieses Registers wurde unter anderem durch die Schweizerische Herzstiftung unterstützt. Das Basler Register besteht aus 2 Sub-Registern, die sich mit der Langzeitbeobachtung von Patienten, die nach einem Hirnschlag ein NOAC oder ein VKA einnehmen (NOACISP LONG-TERM, aktuell ca. >500 Patienten), sowie dem Management und Outcome von Patienten, die unter NOAC oder VKA einen akuten Hirnschlag oder eine Hirnblutung erleiden (NOACISP ACUTE, aktuell ca. >450 Patienten) beschäftigt sowie einer internationalen Kollaboration (NOACISP STUDY GROUP, >20 internationale Stroke Center).

NOAC und Thrombolyse – ein No-go?

Im Rahmen der internationalen NOACISP-Kollaboration haben 25 europäische und japanische Stroke Center Daten über Patienten, die unter einer NOAC-Therapie einen ischämischen Hirnschlag erlitten und hierfür mit einer rekanalisierenden Therapie – entweder intravenöse Thrombolyse oder intraarterieller Behandlung oder beidem – behandelt wurden, gesammelt und ausgewertet [11]. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten unter VKA und solche, die keine Antikoagulantien eingenommen hatten. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass – verglichen mittels der Methode des Propensity Score Matching – kein erhöhtes Blutungsrisiko für Patienten unter NOACs besteht. Die Rate an symptomatischen Blutungen lag numerisch bei Patienten unter NOAC bei 2.6% bzw. 3.9% gemäss den Kriterien der ECASS- [12] bzw. NINDS [13]-Studie im Vergleich zu 6.5% bzw. 9.3% bei Patienten unter VKA und 5.0% bzw. 7.2% bei Patienten ohne Antikoagulation (kein statistisch signifikanter Unterschied). Die Daten dieser Pilotstudie wurden kürzlich von einer amerikanischen Gruppe unabhängig bestätigt [14]. Abbildung 1 fasst die aktuellen Empfehlungen der AHA/ASA und die Ergebnisse unserer Studie sowie internationale Expertenmeinungen [15] in Bezug auf den Einsatz der intravenösen Thrombolyse bei Patienten unter NOAC-Therapie zusammen. Gemäss den Informationen im «Compendium» ist der Einsatz von Actilyse® bei Patienten, die Antikoagulantien einnehmen – egal ob es sich um NOAC oder VKA handelt, und unabhängig vom gemessenen INR – eine (relative) Kontraindikation und der Patient bzw. seine Angehörigen müssen immer über ein theoretisch erhöhtes Blutungsrisiko aufgeklärt werden. Beobachtungsdaten haben jedoch gezeigt, dass eine Thrombolyse trotz (relativer) Kontraindikationen (z.B. niedrige Thrombozytenanzahl, Alter >80 Jahre, systolischer Blutdruck >185 mmHg) – nach individueller Risiko-/Benefit-Abwägung – nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko oder einem schlechten Outcome assoziiert war [16].

Wann mit NOAC nach einem Hirnschlag beginnen?

Die Consensus-Guidelines der EHRA [17] empfehlen den Beginn einer oralen Antikoagulation je nach Grösse des Hirnschlags nach 1 (TIA), 3 (kleiner Hirnschlag), 6 (mittlerer Hirnschlag) oder 12 (grosser Hirnschlag) Tagen. Diese Empfehlungen wurden auch für den Einsatz von NOACs ausgesprochen [18], jedoch bis anhin nicht von prospektiven Daten gestützt. Anhand von Daten aus unserem prospektiven Register in Basel ha-

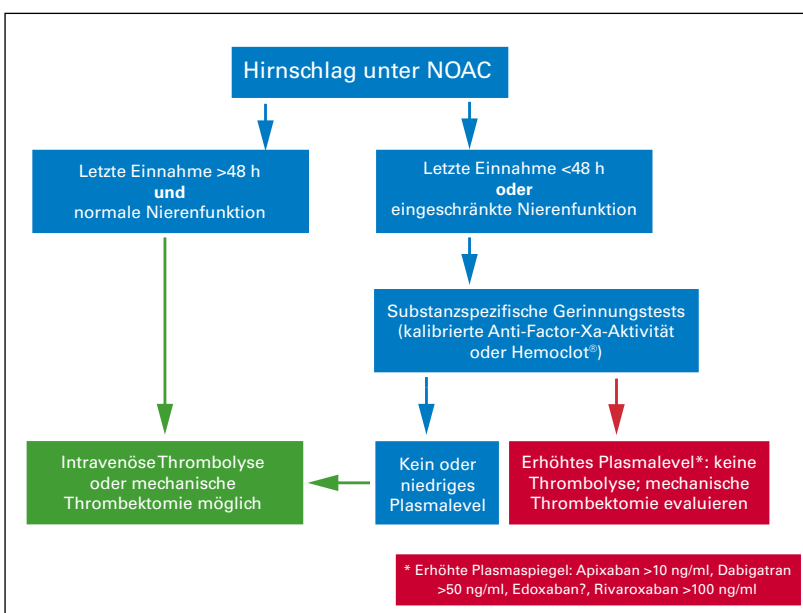


Abbildung 1: Thrombolyse unter NOAC – basierend auf den aktuellen Empfehlungen der AHA/ASA und aktueller Daten des NOACISP-Registers.

ben wir analysiert, wann effektiv in der klinischen Routine die Sekundärprophylaxe mit einem NOAC nach einem kürzlich erlittenen Hirnschlag begonnen wird und wie hoch das Risiko für eine Blutung wie auch für einen Rezidiv-Hirnschlag bei diesen Patienten ist [19]. Unsere Daten zeigen, dass bei Patienten mit einem akuten Hirnschlag und einem Vorhofflimmern im Median bereits 5 Tage nach dem Hirnschlag die Sekundärprophylaxe mit einem NOAC (wieder-)begonnen wurde. Dieser frühe Beginn war nicht mit einem

erhöhten Blutungsrisiko (1.3%/Jahr) assoziiert. Gleichzeitig ist das Risiko für einen frühen Rezidiv-Hirnschlag 6-mal höher als das Blutungsrisiko (7.7%/Jahr). Numerisch war das Rezidiv-Risiko bei einem frühen NOAC-Beginn (≤ 7 Tage nach Hirnschlag) mit 5.1%/Jahr geringer als bei einem späten (> 7 Tage nach Hirnschlag) Therapiebeginn mit 9.3%/Jahr, jedoch war dieser Unterschied auf Grund der geringen Stichprobengrösse nicht statistisch signifikant. Diese Erkenntnisse sind von klinischer Relevanz, da beim Zuwarten für den Beginn einer Sekundärprophylaxe mit NOAC nach Hirnschlag das erhöhte Risiko für einen Rezidiv-Infarkt beachtet werden muss! Berücksichtigt wurden diese Ergebnisse bei der Überarbeitung der Standard Operating Procedure (SOP) zum Start der oralen Antikoagulation nach Hirnschlag am Universitätsspital Basel (Abb. 2). Überdies führten diese Beobachtungen zur Planung prospektiver, randomisierter Studien, die den frühen Beginn mit NOAC nach Hirnschlag weiter untersuchen werden (CH: ELAN ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03148457; UK: OPTIMAS; Schweden: TIMING).

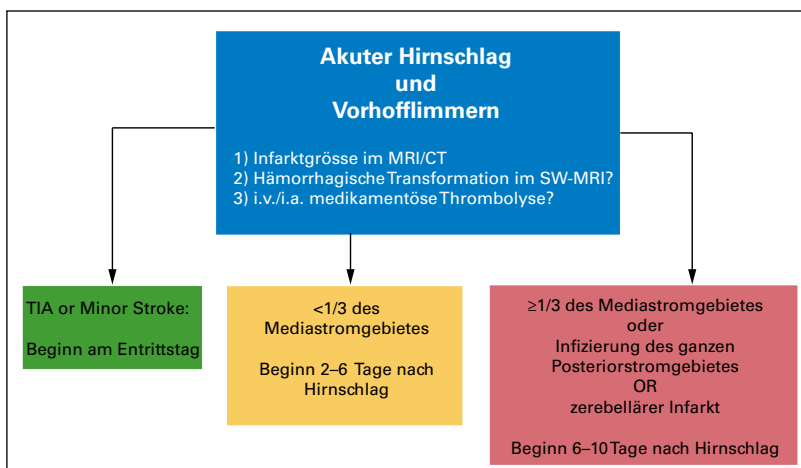


Abbildung 2: Standard operating procedure (SOP) des Stroke Center am Universitätsspital Basel zum Zeitpunkt des Beginns der OAK nach Hirnschlag mit Vorhofflimmern (basierend auf internationalen Empfehlungen [26] und eigenen Daten [19]).

Spezifische Gerinnungstests für NOACs – nützlich?

Ein Vorteil von NOACs gegenüber VKA ist, dass für die Langzeittherapie keine regelmässige Gerinnungskontrolle notwendig ist. Ausserdem kann die kürzere Halbwertszeit von NOACs gegenüber VKA einen Vorteil in Notfallsituationen oder vor dringenden Operationen und Interventionen darstellen.

Gleichzeitig muss in Notfallsituationen wie einem akuten ischämischen Hirnschlag oder bei einer intrazerebralen Blutung die Gerinnungssituation bei Patienten mit NOACs evaluiert werden. Standard-Gerinnungsparameter wie z.B. der INR weisen nur eine unspezifische und nicht-lineare Veränderung durch die Einnahme von NOACs auf [20]. Spezifische Gerinnungstests für NOACs wie zum Beispiel kalibrierte Anti-Xa-Tests stehen mittlerweile zu Verfügung und werden in spezialisierten Zentren angewendet. In enger Kooperation mit der diagnostischen Hämostaseologie am Universitätsspital Basel haben wir zeigen können, dass die Ergebnisse für Rivaroxaban-Plasma-Spiegel für Patienten mit akutem Hirnschlag oder intrazerebraler Blutung innerhalb von nur 34 Minuten verfügbar sind [21]. Basierend auf diesen Rivaroxaban-Plasma-Spiegel lassen sich Patienten mit Hirnschlag für eine intravenöse Thrombolyse selektionieren, und eine Behandlung kann innerhalb von 37 Minuten nach Eintreffen im Spital begonnen werden (SOP des Stroke Center am Universitätsspital Basel basierend auf einem interdisziplinären Konsens findet sich in Abbildung 3) [22].

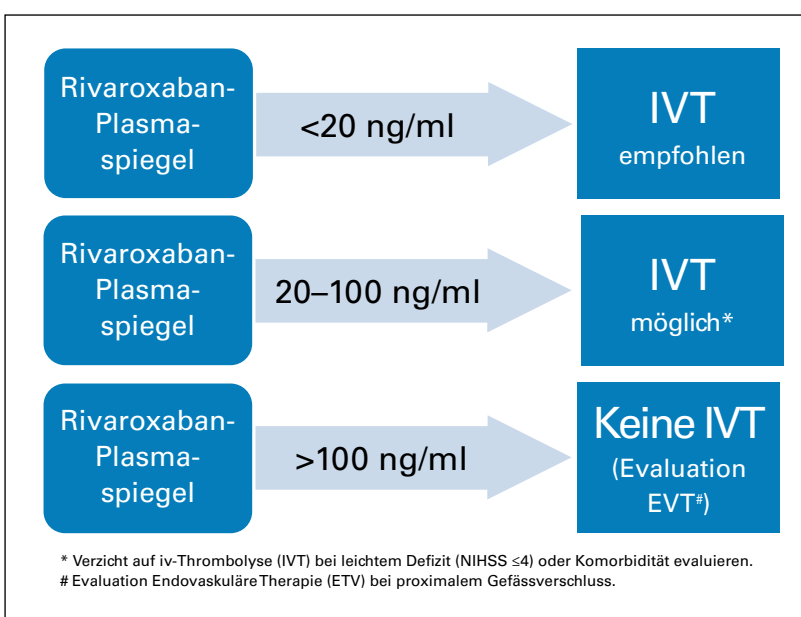


Abbildung 3: Stroke Center Basel interdisziplinäre Empfehlung zur Selektion von Patienten unter Rivaroxaban und akutem Hirnschlag für eine Behandlung mittels intravenöser Thrombolyse (IVT) – validiert anhand interner Daten [22].

Perspektive: substanzspezifische Antidota – klinische Wirkung?

Seit 2015 steht das substanzspezifische Antidot Idaruzicumab (Praxbind®), ein monoklonaler Antikörper, der Dabigatran bindet [23], zu Verfügung. Andexanet alfa, ein modifiziertes, inaktiviertes humanes Faktor-Xa-Molekül, welches die Faktor-Xa-Inhibitoren (Apxiaban, Rivaroxaban, Edoxaban) bindet, steht kurz vor der Zulassung [24]. Beide Substanzen sind pharmakologisch hochinteressante neue Optionen für die Behandlung von Hirnschlagpatienten unter NOAC. Die pharmakologische Wirkung ist überwältigend: In den jeweiligen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Gabe der jeweiligen Substanz binnen Minuten die Plasma-Level der entsprechenden NOACs fast komplett normalisiert [23, 24]. Die Rate an thrombembolischen Komplikationen betrug 6% (Idaruzicumab) bzw 18% (Andexanet alfa) und die 30-Tages-Mortalität bei 19% (Idaruzicumab) bzw. 15% (Andexanet alfa). Gleichzeitig lässt das Studiendesign – alle Studien waren einarmig und offen, d.h. alle Patienten haben das jeweilige Antidot erhalten – leider keine Rückschlüsse darüber zu, ob sich dieser beeindruckende pharmakologische Effekt auch in eine positive klinische Wirkung übertragen lässt. Ein theoretischer Einsatz dieser Substanzen bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen, z.B. bei Patienten mit hohen Plasmaspiegeln und einem

ischämischen Hirnschlag vor einer systemischen Thrombolyse oder zur Noramlisierung eines erhöhten Plasmaspiegels bei einem Patienten mit Hirnblutung, scheint logisch und erste Einzelfallbeschreibungen liegen vor [25]. Ob diese Therapiestrategien effektiv und sicher sind, müssen prospektive Beobachtungsstudien zeigen.

Zusammenfassend

Das Management von Patienten mit Hirnschlag und NOAC ist anspruchsvoll, und viele Aspekte waren bis anhin wenig erforscht. Anhand der Daten des NOACISP-Registers konnten wir zu verschiedenen Fragestellungen – über die Messung von NOAC-Spiegeln im Blut und die Behandlung mit Thrombolyse und/oder intraarterieller Therapie bis hin zum Beginn der Sekundärprophylaxe nach dem Hirnschlag – wichtige Daten liefern, um die Behandlung von Patienten mit Hirnschlag und NOACs zu verbessern.

Acknowledgement

Wir danken der Schweizerischen Herzstiftung für ihre grosszügige Unterstützung des NOACISP Registers sowie den Forschungspreis 2017!

References

Die komplette Referenzliste finden Sie in der Online-Version dieses Artikels: DOI 10.4414/cvm.2018.00538

Correspondence:
David Seiffge, MD
Neurologie und Stroke
Center
Universitätsspital und
Universität Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
David.seiffge[at]usb.ch