

19. Jahrestagung der Schweizerischen Hirnschlaggesellschaft in Aarau

Neue orale Antikoagulanzen bewähren sich im neurologischen Alltag

Zur Prophylaxe zerebraler und systemischer Embolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern stehen neben den klassischen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auch neuere orale Antikoagulanzen (NOAK) zur Verfügung. Daten zur Effektivität und Sicherheit der NOAK ausserhalb grosser randomisierter Studien (real life) sowie zum Vorgehen bei neurologischen Notfällen bei mit NOAK behandelten Patienten wurden an der Jahrestagung der Schweizerischen Hirnschlaggesellschaft vorgestellt.

Menschen mit Vorhofflimmern sind in der Praxis häufig und stellen eine grosse Herausforderung in der adäquaten Betreuung dar. Die Prävalenz wird in Zukunft noch deutlich steigen, da immer mehr Menschen immer älter werden. Selbst in randomisierten Studien mit Vitamin-K-Antagonisten war jeweils ein beträchtlicher Teil der Patienten (55–64%) während längerer Zeiträume nicht im therapeutischen Bereich. Unter Real-life-Bedingungen stellt dies ein echtes Problem dar, wie verschiedene Untersuchungen, etwa aus der Ostschweiz oder aus Schweden, zeigen. Zu den Real-life-Verhältnissen gehört, dass die Patienten sehr unterschiedlich konsequent – und leider oft gar nicht – behandelt werden, wie Professor Dr. med. Marcel Arnold, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern, einleitend feststellte. Auch die NOAK wurden in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit unter Alltagsbedingungen untersucht. Für den direkten Faktor-X-Hemmer Rivaroxaban (Xarelto®) liegen inzwischen die Ergebnisse umfangreicher Real-life-Untersuchungen vor, über die Arnold ausführlicher berichtete.

Beruhigende Daten für Rivaroxaban in Deutschland und der Schweiz ...

So wurde in der Studie RELIEF (REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation) retrospektiv die Datenbank von ambulanten Patienten in Deutschland ausgewertet (1). Dabei wurden je 1039 Patienten unter Rivaroxaban und unter Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich eines kombinierten kardiovaskulären Endpunkts aus ischämischem Hirnschlag, transient ischämischer Attacke, Myokardinfarkt sowie intrazerebraler Blutung und anderen intrakraniellen Blutungen miteinander verglichen. Den kombinierten Endpunkt erreichten unter Rivaroxaban 20 Patienten, er lag damit signifikant niedriger als unter dem

Vitamin-K-Antagonisten (37 Patienten). Das entspricht einer Hazard Ratio von 0,54 (95%-Konfidenzintervall 0,31–0,92, $p = 0,02$).

Die Schweiz verfügt mit STAR (Swiss Therapy in Atrial Fibrillation for the Regulation of Coagulation) über einheimische Daten aus 115 allgemeinärztlichen Praxen mit 537 konsekutiven Patienten (2). Die Ereignisraten für Hirnschlag und systemische Embolien von 0,71 Prozent pro Jahr für die Effektivität und schwere Blutungen von 1,41 Prozent pro Jahr für die Sicherheit lagen deutlich unter denjenigen der grossen randomisierten Studien. Als Grund für den Einsatz von Rivaroxaban nannten zwei Drittel der befragten Ärzte die fehlende Notwendigkeit eines Monitorings und rund die Hälfte die Möglichkeit der täglichen Einmaldosis sowie die Patientenzufriedenheit. Auch die Patienten waren nach einem Wechsel von VKA zu Rivaroxaban deutlich zufriedener mit der Behandlung.

... und in den USA

Auch grosse Register aus den USA liefern beruhigende Signale. Schwere Blutungen wurden in 2,9 Prozent der Fälle pro Jahr beobachtet (3). «Besonders hervorzuheben ist, dass intrakranielle Blutungen davon nur 7,5 Prozent – also etwa drei Zehntel – ausmachten, denn vor ihnen fürchten wir uns ja besonders», betonte Arnold.

Im multizentrischen, prospektiven Dresden-Register wurden Daten zu allen NOAK gesammelt, wovon 1800 Patienten Rivaroxaban erhielten (4). Hier betrug die Rate schwerer Blutungen 3,4 pro Jahr, knapp die Hälfte dessen, was in historischen Studien mit VKA beobachtet wurde.

Die weltweite Real-life-Studie XANTUS untersuchte ebenfalls Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban (5). «Hauptergebnisse dieser Studie sind für mich die Feststellungen, dass nach einem Jahr rund 80 Prozent der Patienten bei der Antikoagulation mit Rivaroxaban geblieben sind und sich 75 Prozent mit der Behandlung zufrieden erklärten», sagte Arnold. Im Vergleich mit der grossen Zulassungsstudie ROCKET-AF (6) hatten die Real-life-Patienten einen deutlich tieferen CHADS₂-Score (3,5 vs. 2,0), ein Risikoassessment für Vorhofflimmern und auch die Ereignisraten für Hirnschlag/systemische Embolien sowie für schwere Blutungen fielen deutlich tiefer aus (6).

Hirninfarkte und -blutungen unter NOAK

Auch unter der Therapie mit einem VKA oder NOAK können embolische ischämische Hirnin-

Kasten:

Take Home Messages zu neurologischen Notfällen bei Patienten unter NOAK

Akuter ischämischer Hirnschlag

- Die Patienten können nach individueller Entscheidungsfindung mit Thrombolyse behandelt werden.
- Auch eine mechanische Thrombusentfernung kommt in Betracht.
- Das Blutungsrisiko ist nicht höher als bei mit VKA behandelten Patienten.
- Antidots werden bald verfügbar sein, Evidenz hinsichtlich der intravenösen Thrombolyse gibt es jedoch (noch) nicht.

Akute intrazerebrale Blutungen

- Solche Blutungen kommen auch unter NOAK vor.
- Sie sind aber weniger häufig als extrazerebrale Blutungen.
- Bis anhin gibt es keine etablierte Therapie; neue Antidots gegen NOAK sind in Evaluation, ebenso der Stellenwert der Tranexamsäure aus der Gruppe der Antifibrinolytika.

farkte, akute intrazerebrale oder intrakranielle Blutungen auftreten, so Prof. Dr. med. Philippe Lyrer, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel. Bei einem akuten ischämischen Hirnschlag unter VKA stellt sich die Frage der Thrombolyse, und sie wird von verschiedenen Fachgremien widersprüchlich beantwortet. Die American Heart Association (AHA) lässt eine Thrombolyse bei INR < 1,7 zu, laut europäischer Zulassungsbehörde (EMA) ist sie grundsätzlich kontraindiziert, gemäss Swissmedic ist sie erst bei einem INR > 1,3 kontraindiziert; die Schweizerische Hirnschlaggesellschaft hält die Thrombolyse für einsetzbar, wenn der INR unter 1,5 liegt.

Hinweise zum therapeutischen Vorgehen bei Hirnschlag und intrakraniellen Blutungen unter NOAK liefert das schweizerische prospektive Register NOACISP (Novel oral anticoagulants in stroke patients) (7). Aus den Fällen am Universitätsspital Basel lässt sich schliessen, dass noch immer mehr als die Hälfte der antikoagulierten Patienten, die ein akutes zerebrales Ereignis erlitten, VKA einnahmen, aber ein nicht unerträglich Teil inzwischen mit NOAK behandelt wurde.

Eine explorative Fallkontrollstudie an 25 Zentren in Europa und Japan konnte 9457 antikoagulierte Hirnschlagpatienten rekrutieren, bei denen eine Thrombolyse und/oder eine endovaskuläre Therapie durchgeführt worden war (8). Unter diesen befanden sich 78 mit einem NOAK und 441 mit einem VKA behandelte Patienten. Im Vergleich zu VKA-Patienten dauerte es bei den NOAK-Patienten durchschnittlich länger bis zur Thrombolyseeinleitung. Ausserdem waren die Hirninfarkte bei mit VKA oder

NOAK behandelten Patienten schwerer als bei nicht antikoagulierten Hirnschlagpatienten.

«Ein Problem bei den NOAK ist, dass wir keinen einzelnen Gerinnungsparameter haben, der anzeigt, dass der Patient unter wirksamer Behandlung steht», bedauerte Lyrer. Je nach dem eingesetzten Präparat sind unterschiedliche Gerinnungsparameter entscheidend. Die Daten der Fallkontrollstudie geben eine gewisse Sicherheit, weil sie zeigen, dass die Blutungsrisiken der intravenösen Thrombolyse auch bei mit NOAK behandelten Patienten nicht höher sind als bei gar nicht antikoagulierten Patienten. Dennoch muss die Indikationsstellung von Fall zu Fall erfolgen. Empfehlungen zum Vorgehen bei akuten intrazerebralen Blutungen unter NOAK-Behandlung hat die European Stroke Organisation (ESO) herausgebracht (9).

Während für Plättchenhemmer (z.B. Aspirin, Clopidogrel, Ticagrelor) keine Empfehlungen bestehen, da es keine randomisierten Studien gibt, werden zur Antagonisierung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Acenocoumarol) Vitamin K (Konaktion®) oder Prothrombinkomplex (Prothromplex®) empfohlen, wobei sich die Dosierung nach initialem und Kontrollwert der INR richtet.

Hinsichtlich der NOAK sind die Dinge jedoch im Fluss, da verschiedene Antidots in Evaluation stehen (10). Für den direkten Thrombinhemmer Dabigatran ist dies ein Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers (Idarucizumab). Ein rekombinanter, modifizierter, inaktiver Faktor X mit hoher Affinität für Faktor-X-Hemmer (Andexanet alpha) dürfte bald für die direkten Faktor-X-Hemmer wie Rivaroxaban zur

Verfügung stehen. Mit Aripazin, einem synthetischen «small molecule», hat zudem ein Antidot, das alle NOAK antagonisieren soll, die klinischen Phase-I/II-Studien erfolgreich absolviert.

●
Halid Bas

Medizinjournalist BR

Quelle: «NOACs in neurology: Real-life data and emergency», Lunchsymposium organisiert von Bayer HealthCare an der 19. Jahrestagung der Schweizerischen Hirnschlaggesellschaft (SHG), 28. Januar 2016 in Aarau.

Referenzen:

1. Coleman CI et al: Real-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation – The RELIEF study. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 882–884.
2. Engelberger RP et al: Initiation of rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation at the primary care level: the Swiss Therapy in Atrial Fibrillation for the Regulation of Coagulation (STAR) Study. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(7): 508–514.
3. Tamayo S et al: Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol.* 2015; 38(2): 63–68.
4. Beyer-Westendorf J et al: Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014; 124(6): 955–962.
5. Camm AJ et al: XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015 Sep 1. pii: ehv466. [Epub ahead of print]
6. Patel MR et al: ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891.
7. http://www.neurovasc.ch/files/Fortbildungsarchiv/DSeiffge_Swiss-international%20NOAC%20register.pdf
8. Seiffge DJ et al: NOACISP Study Group: Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation.* 2015; 132(13): 1261–1269.
9. Steiner T et al: European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014 Oct; 9(7): 840–855.
10. Greinacher A et al: Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost.* 2015; 113(5): 931–942.