

Die neuen Antikoagulantien bei Hirnschlagpatienten

The Swiss Registry of New Anticoagulants in Stroke Patients (NOACISP):

A national audit and prospective registry

David Seiffge^a, Christopher Traenka^a, Lisa Hert^a, Henrik Gensicke^a, Nils Peters^a, Gian Marco De Marchis^a, Daniel Mayer^a, Alexander von Hessling^b, Dimitrios Tsakiris^c, Philippe Lyrer^a, Stefan Engelter^a, Leo Bonati^a

Hintergrund

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Ursachen für einen Hirnschlag. Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (Marcoumar[®], Sintron[®]) ist eine äusserst effektive Therapie zur Primär- und Sekundärprophylaxe von systemischen Embolien und insbesondere Hirnschlägen bei Patienten mit einem Vorhofflimmern. Die Number-needed-to-treat (NNT) – ein Mass, wie viele Patienten man ein Jahr lang behandeln muss, um ein Ereignis zu verhindern – für eine orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern nach einem Hirnschlag oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) beträgt 12, ein Wert, den wenige andere Behandlungen aufweisen können.

Jahrzehntlang war die Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) die einzige medikamentöse Option in der Hirnschlagprävention bei Vorhofflimmern. Die Behandlung mit VKA ist mit verschiedenen pharmakologischen Hindernissen und Herausforderungen verbunden, nicht zuletzt die andauernde Überprüfung der Dosierung mit Messung des gerinnungshemmenden Effektes (*International Normalized Ratio*, INR) sowie die Interaktionen mit anderen Medikamenten und mit Nahrungsmitteln. Dies hat dazu geführt, dass eine Vielzahl von Patienten, die eine Indikation für eine orale Antikoagulation haben, nicht behandelt wurde.

Seit einigen Jahren haben verschiedene Substanzen aus der Gruppe der neuen, direkten oralen Antikoagulantien (NOAC) in grossen Studien ihre Wirksamkeit bewiesen. Seit Anfang 2012 sind in der Schweiz neue Medikamente aus der Gruppe der direkten Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran) und Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban) zugelassen; weitere sind in der Entwicklung oder stehen vor der Zulassung (Edoxaban). Diese Medikamente werden seither zunehmend eingesetzt, unter anderem für die Primär- und Sekundärprophylaxe des Hirnschlags bei Vorhofflimmern. Allen Substanzen gemein ist, dass sie in den jeweiligen Phase-III-Studien eine vergleichbare bis teilweise sogar überlegene protektive Wirkung bei gleichzeitig deutlicher Reduktion der Rate an Blutungen – insbesondere der intrakraniellen Blutungen – gegenüber den VKA gezeigt haben [1–3]. Trotz umfangreicher Studien mit zusammen >80 000 Patienten (zum Vergleich: Für die Zulassung von Vitamin-K-Antagonisten wurden <4000 Patienten untersucht) blieben wichtige Fragen zu den NOAC, welche die Abklärung und Behandlung von Patienten mit akutem Hirnschlag sowie die Wirksamkeit in der Hirnschlagprävention im klinischen Alltag betreffen, unbeantwortet.

Patienten mit einem Hirnschlag oder einer TIA in der Vorgeschichte haben ein besonders hohes Risiko, ein Rezidiv-Ereignis zu erleiden. In den erwähnten Phase-III-Studien stellten diese Patienten jedoch nur eine Subgruppe dar. Die veröffentlichten Analysen zeigen eine Wirksamkeit der NOAC bei dieser Gruppe, jedoch ist die Aussagekraft von Subgruppenanalysen im Allgemeinen limitiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Phase-III-Studien waren sehr selektiv und spiegeln nicht den Alltag der Patienten wider, welche wir in der klinischen Routine sehen und behandeln (Tab. 1 [↩](#)). Es bleibt zu beweisen, ob der positive Effekt der Phase-III-Studien von der hochselektierten Studienpopulation auf «real-life»-Patienten in Hirnschlagzentren und Stroke Units sowie auch in die hausärztliche Praxis übertragen werden kann.

Die Studiendaten lassen ebenfalls keine direkten Schlüsse für die notfallmässige Abklärung und Behandlung von Patienten mit akutem Hirnschlag oder Hirnblutung zu, die zuvor ein NOAC eingenommen haben. Im Gegensatz zu VKA existieren keine Daten zur Gerinnungsanalyse bei Patienten mit NOAC, die sich mit einem Hirnschlag oder einer Hirnblutung vorstellen. In erfahrenen Hirnschlagzentren wird basierend auf speziellen Labortests (z.B. zur Plasmaspiegelbestimmung) und als individuelle Entscheidung bei ausgewählten Patienten mit einem Hirnschlag eine systemische oder intra-arterielle Thrombolyse durchgeführt [4, 5]. Trotzdem werden viele Patienten, die potentielle Kandidaten für eine Thrombolyse sind, aktuell aufgrund der Vorbehandlung mit einem NOAC von einer solchen Therapie ausgeschlossen. Darüber hinaus existieren nur wenige (experimentelle) Daten zur hämostatischen Therapie bei Patienten, welche eine Hirnblutung unter einem NOAC erleiden. Aktuelle Behandlungskonzepte basieren auf Daten und Erfahrungen von VKA-assoziierten Hirnblutungen. Es bleibt zu zeigen, ob die erwähnten Ansätze bei Patienten unter Therapie mit einem NOAC sicher und effektiv sind.

Diese Überlegungen haben dazu geführt, dass die Hirnschlagforschungsgruppe des Stroke Centers am Universitätsspital Basel im Jahre 2013 ein Registerprojekt ins Leben gerufen hat, um diese Fragestellungen systematisch und prospektiv zu untersuchen.

^a Neurologische Klinik und Poliklinik, Stroke Center, Universitätsspital, Basel

^b Abteilung diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Universitätsspital, Basel

^c Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital, Basel

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1

Übersicht über die relevanten Phase-III-Studien zu NOAC bei Vorhofflimmern.


	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Studienmedikation	Dabigatran vs. Warfarin	Rivaroxaban vs. Warfarin	Apixaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
Anzahl Patienten in der Studie	18 113	14 264	18 201	21 105
Anzahl Patienten mit Hirnschlag/TIA n (%)	2428 (13%)	7468 (52%)	3436 (19%)	5973 (28%)
Wirksamkeit auf Subgruppe mit Hirnschlag/TIA	Wie in Hauptstudie	Wie in Hauptstudie	Wie in Hauptstudie	Subgruppe nicht veröffentlicht
Ausschlusskriterien (Auszug)				
Hirnschlag / schwerer Hirnschlag	14 Tage/6 Monate	14 Tage/3 Monate	7 Tage	30 Tage
Ko-Medikation mit Thrombozytenhemmern	Nein	Azetylsalizylsäure >100 mg	Azetylsalizylsäure >165 mg	Thienopyridin oder Nicht-Azetylsalizylsäure-TC-Hemmer
Status nach Blutung	Ausschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Kontraindikation gegen Vitamin-K-Antagonist	Ausschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Ausschlusskriterium

Zielsetzung und Hypothese

Das vorliegende Investigatoren-initiierte Forschungsprojekt untersucht die oben erwähnten Fragestellungen bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen und NOAC. Die primären Ziele des Projekts sind:

1. Es soll untersucht werden, ob NOAC in der Sekundärprävention nach Hirnschlag bei Patienten mit Vorhofflimmern in einem «real-life»-Setting effektiv und sicher sind. Die Effektivität und Sicherheit der NOAC in einem Kollektiv von Hirnschlagpatienten mit Vorhofflimmern werden (1.) verglichen mit den Ergebnissen der Subgruppenanalysen der Phase-III-Studien sowie (2.) mit Patienten, welche einen VKA erhalten.
2. Es soll das Management und Outcome von Patienten, welche (a) einen Hirnschlag/TIA oder (b) eine Hirnblutung bei einer vorbestehenden Medikation mit einem NOAC erleiden, untersucht werden. Von besonderem Interesse ist das Risiko für eine sekundäre, symptomatische Hirnblutung bei einem Hirnschlag mit oder ohne Thrombolyse sowie die Bedeutung von hämostatischen Therapien bei Patienten mit Hirnblutung. Sowohl bei Hirnblutung als auch bei Hirnschlag soll die Bedeutung von Standardgerinnungstest und substanzspezifischen Tests untersucht werden.

Methodik

Seit April 2013 existieren am Stroke Center Basel in einem übergreifenden Registerprojekt zwei Subregister, die sich mit den unterschiedlichen Fragestellungen beschäftigen (Abb. 1 ). Eine Ausweitung auf weitere Schweizer und internationale Stroke Center befindet sich in Planung. Eine Teilnahme von regionalen Spitälern oder niedergelassenen Medizinerinnen im Subregister NOACISP (Novel Oral Anticoagulants In Stroke Patients) LONG-TERM ist möglich. Das Projekt besteht aus den folgenden Subregistern:

NOACISP LONG-TERM

In diesem Subregister werden Häufigkeit und Risikofaktoren (1.) für einen erneuten Hirnschlag/TIA, (2.) eine systemische Embolie, (3.) eine Hirnblutung oder (4.) eine relevante Blutung bei Patienten mit einem Hirnschlag/TIA und Vorhofflimmern erfasst, die mit einem NOAC oder einem VKA behandelt werden. Von besonderem Interesse ist, ob die Patienten die formalen Einschlusskriterien in die verschiedenen Phase-III-Studien erfüllen würden, auf deren Grundlage die Zulassung der NOAC basiert. Compliance sowie mögliche Ursachen für Non-Compliance der Medikamenteneinnahme werden erfasst.

NOACISP ACUTE

In diesem Subregister wird das Management und das klinische Outcome von Patienten erfasst, die unter einer Vorbehandlung (letzte Einnahme <48 Stunden) mit einem NOAC stehen und (a) einen Hirnschlag/eine TIA oder (b) eine Hirnblutung erleiden. Patienten mit einem VKA dienen als Vergleichsgruppe. Im Speziellen wird auf den Einsatz rekanalisierender Akuttherapien (intravenöse/intraarterielle Thrombolyse) bei Patienten mit Hirnschlag und auf den Einsatz hämostatischer Therapien bei Patienten mit Hirnblutung geachtet. Von besonderem Interesse ist der Einfluss der NOAC auf Standard- und substanzspezifische Gerinnungstests bei allen Patienten unter NOAC mit einem zerebrovaskulären Notfall.

Insgesamt ist geplant, 1000 Patienten in jedes Subregister einzuschliessen. Es werden medizinische Basisdaten (Vorerkrankungen, Vormedikation) und Routinelaboraten (u.a. Nierenfunktion, Gerinnungstests) sowie – falls in der Routine verfügbar – substanzspezifische Gerinnungstests erfasst. Für Patienten in NOACISP LONG-TERM ist ein reguläres Follow-up mittels eines standardisierten Telefoninterviews nach 3, 6, 12 und 24 Monaten vorgesehen. Hier werden Endpunkte (Hirnschlag, TIA, Hirnblutung, systemische Embolie, kardiovaskulärer Tod), Sicherheitsparameter (relevante Blutungen, Tod), Ände-

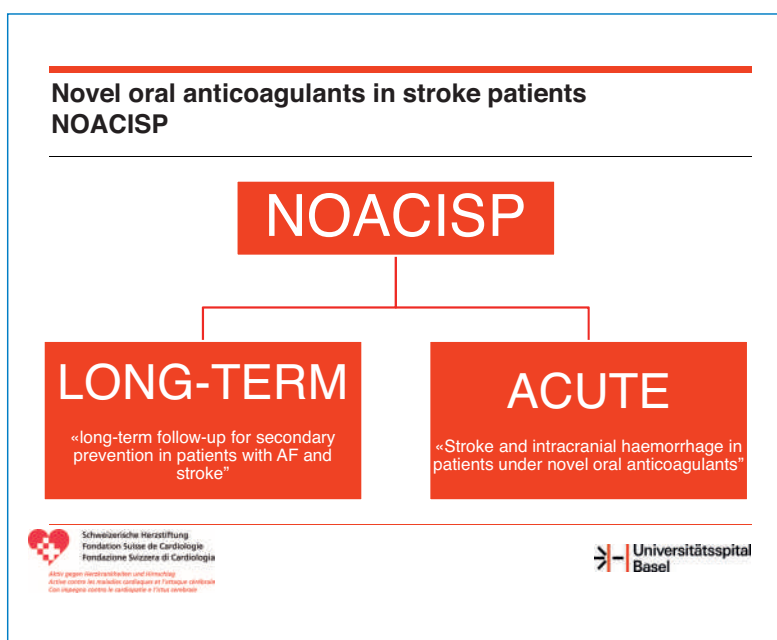


Abbildung 1
Schema NOACISP-Registerprojekt.

rungen der oralen Antikoagulation sowie Compliance der Medikation und ggf. Gründe für eine Non-Compliance erhoben.

Patienten in NOACISP ACUTE werden drei Monate nach dem Ereignis klinisch bzw. über ein standardisiertes Telefoninterview im Hinblick auf ihre funktionelle Erholung nach dem Ereignis evaluiert.

NOACISP ACUTE richtet sich an Spitäler mit einer strukturierten Hirn Schlagakutbehandlung, die die Kriterien von Stroke Units oder Stroke Centers erfüllt. Für NOACISP LONG-TERM ist die Teilnahme weiterer interessierter Zentren und auch niedergelassener Ärzte möglich, dies in Kooperation mit einem Stroke Center/Stroke Unit im Sinne eines Versorgungsnetzes.

Aktueller Stand (Oktober 2014) und Rekrutierungszeitraum

Im Stroke Center Basel wurden mehr als 200 Patienten eingeschlossen. Nach Abschluss des ethischen Beurteilungsprozesses über die Ausweitung wird mit dem Einschluss von ca. 100 bis 200 Patienten pro Zentrum während eines Rekrutierungszeitraums von drei Jahren gerechnet.

Wichtigste Ergebnisse

Die Hauptergebnisse des vorliegenden Projekts werden 2018 erwartet, erste Pilotdaten bereits im Laufe des Jahres 2015.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Nach einer erfolgreichen Pilotphase am Stroke Center des Universitätsspitals Basel ist nun eine multizentrische Schweizer und internationale Ausweitung des Projekts geplant. Die Ergebnisse dieses Registers werden neue Erkenntnisse bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von NOAC in der Sekundärprophylaxe nach Hirnschlag bei Patienten mit Vorhofflimmern in einer Kohorte von «real-life»-Patienten darlegen. Darüber hinaus werden die Ergebnisse Einblicke in das aktuelle Management von Hirnblutungen und ischämischem Hirnschlag bei Patienten unter NOAC liefern, welche dazu angezeigt sind, die Behandlung dieser Patienten zu verbessern.

Danksagung

Das vorliegende Projekt wird über 2 Grants der Schweizerischen Herzstiftung an PD Dr. med. L. Bonati («New anticoagulants in prevention of recurrent stroke attributable to atrial fibrillation – national audit and prospective registry») und Dr. med. D. Seiffge («The Swiss registry of new anticoagulants in stroke patients – a national audit addressing (a) thrombolysis in patients treated with new anticoagulants and (b) new anticoagulants and intracerebral hemorrhage») unterstützt.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Leo Bonati
Dr. med. David Seiffge
Stroke Center
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[david.seiffge\[at\]usb.ch](mailto:david.seiffge[at]usb.ch)

Literatur

- 1 Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2012;11:1066–81.
- 2 Seiffge D, Nedeltchev K, Lyrer P. [The New Anticoagulants – their role in secondary prevention of thromboembolism after stroke]. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique.* 2012;69:517–22.
- 3 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955–62.
- 4 Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke.* 2014;9:627–32.
- 5 Seiffge DJ, Traenka C, Gensicke H, Tsakiris DA, Bonati LH, Peters N, et al. Intravenous thrombolysis in stroke patients receiving rivaroxaban. *Eur J Neurol.* 2014;21:e3–4.