

Neue orale Antikoagulanzen in der Neurologie – wann und für wen?

Durch den Einsatz zur Hirnschlagprävention beim Vorhofflimmern und im Rahmen der Behandlung einer Dissektion der hirnversorgenden Arterien oder einer Sinusvenenthrombose sind orale Antikoagulanzen auch in der Neurologie von grosser Bedeutung. Die bekannten Limitationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten wie beispielsweise das Risiko für Hirnblutungen und Interaktionen führten zur Entwicklung neuer direkter oraler Antikoagulanzen (NOAK).



David Seiffge



Stefan Engelter



Philippe Lyrer

von David Seiffge, Stefan Engelter,
Philippe Lyrer

Die orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) war für Jahrzehnte die einzige Option für die langfristige Primär- und Sekundärprophylaxe einer Vielzahl thrombembolischer Erkrankungen. Durch den Einsatz zur Hirnschlagprävention beim Vorhofflimmern (1) und im Rahmen der Behandlung einer Dissektion der hirnversorgenden Arterien oder einer Sinusvenenthrombose sind orale Antikoagulanzen auch in der Neurologie von grosser Bedeutung.

Die bekannten Limitationen einer Behandlung mit VKA wie zum Beispiel das Risiko für Hirnblutungen, viele Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten und die Notwendigkeit eines Monitorings der antikoagulatorischen Wirkung mittels INR haben zur Entwicklung neuer direkter oraler Antikoagulanzen (NOAK) geführt (2). Diese Substanzen greifen gezielt in die Gerinnungskaskade ein (Abbildung) und hemmen einzelne Faktoren wie zum Beispiel die direkten Thrombininhibitoren (Dabigatran) oder Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban). Seit April beziehungsweise Mai 2012 stehen mit Rivaroxaban beziehungsweise Dabigatran auf dem Schweizer Markt die ersten Vertreter dieser neuen Substanzen zur Verfügung. Weitere Substanzen wie Apixaban und Edoxaban sind kurz vor der Zulassung beziehungsweise befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der klinischen Erforschung.

Nutzen und Einsatz der NOAK, insbesondere im Bereich neurologischer Erkrankungen, sind Inhalte dieses Artikels.

Epidemiologie und Hirnschlagrisiko des Vorhofflimmerns

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns beträgt zirka 1 Prozent in der erwachsenen Bevölkerung und steigt mit dem Alter an (3). Risikofaktoren für ein Vorhofflimmern sind insbesondere die arterielle Hypertonie, eine ischämische Kardiopathie und eine valvuläre Herzkrank-

heit. Vorhofflimmern ist mit einem bis zu 5-fach erhöhten Risiko für einen Hirnschlag verbunden (4). Hirnschläge kardioembolischer Genese sind schwerer und oft fataler als Hirnschläge anderer Ätiologie, insbesondere weil aufgrund der grossen Embolie häufig grosse, proximale hirnversorgende Gefässe verschlossen werden (5).

Das jährliche Hirnschlagrisiko variiert individuell stark und ist abhängig von verschiedenen Faktoren und Erkrankungen. Es beträgt 0,2 Prozent pro Jahr bei Patienten «nur» mit Vorhofflimmern und kann bis auf mehr als 10 Prozent pro Jahr in Abhängigkeit von der Komorbidität ansteigen. Der grösste Risikofaktor für einen Hirnschlag ist ein bereits passierter Hirnschlag oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Vorgeschichte. Im klinischen Alltag wird der sogenannte CHADS₂-Score verwendet. Für eine genauere Diskriminierung im Bereich des niedrigen beziehungsweise mittleren Risikos erfolgte die Weiterentwicklung zum CHA₂DS₂-VASc-Score (6) (Kasten 1). In beiden Scores zählt ein Hirnschlag beziehungsweise eine TIA 2 Punkte. Internationale Guidelines empfehlen eine orale Antikoagulation ab einem Score von 2 Punkten (7), was formal nach einer TIA oder einem Hirnschlag bereits erfüllt ist.

Idealerweise sollte das Risiko für eine (intrazerebrale) Blutung mit und ohne Antikoagulation quantifiziert und gegen das Risiko für einen Hirnschlag mit und ohne Antikoagulation abgewogen werden. Alle Modelle zur Einschätzung des Blutungsrisikos unter einer oralen Antikoagulation haben eine beschränkte Präzision, und häufig überlappen sich Risikofaktoren für einen Hirnschlag und für eine Blutung (Alter, arterieller Hypertonus, Hirnschlag in der Vorgeschichte). In der klinischen Praxis hat sich als Score der sogenannte HAS-BLED (8,9) als nützliches und praktikables Instrument zur Abschätzung des jährlichen Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation etabliert (Kasten 2). Ab einem Score von 3 Punkten und mehr spricht man von einem hohen Risiko, und eine spezielle Sorgfalt bei der Einstellung der einzelnen, modifizierbaren Risikofaktoren (insbesondere Ko-Medikation, Monitoring und Blut-

druck) ist geboten. Inhalt aktueller Forschung ist die Verfeinerung der Vorhersagewahrscheinlichkeit insbesondere in Hinblick auf Faktoren wie Ethnie, chronische Niereninsuffizienz, Leukoaraisosis und den prädiktiven Wert zerebraler Mikroblutungen (sogenannte «micro-bleeds»).

Die Substanzen im Überblick

Apixaban

Apixaban (Handelsname: Eliquis®) ist ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Es wird weitgehend hepatobiliär eliminiert, wobei zirka 25 Prozent renal ausgeschieden werden (10). Die Wirkung von Apixaban in der Prävention des Hirnschlags wurde in zwei grossen klinischen Studien getestet.

In der Studie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) wurden 18.201 Patienten mit VHF mit einer Dosis von 5 mg Apixaban zweimal pro Tag beziehungsweise mit Warfarin behandelt (11). Die Rate von primären Endpunktereignissen (Hirnschlag oder systemische Embolie) betrug nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 1,8 Jahren 1,37 Prozent in der Apixabangruppe und 1,60 Prozent in der Warfaringruppe (Hazard Ratio [HR]=0,79, 95%-Konfidenz-Intervall [KI]: 0,66–0,95; p=0,01 für Überlegenheit). Grosse Blutungen traten mit 2,13 Prozent pro Jahr in der Apixabangruppe statistisch signifikant seltener auf als mit 3,09 Prozent pro Jahr in der Warfaringruppe (HR=0,69; 95%-KI: 0,60–0,80; p<0,001). Die Mortalität wurde um 11 Prozent reduziert (HR=0,89; 95%-KI: 0,80–0,99; p=0,047).

In der Studie AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) wurde die Wirkung von Apixaban (Dosierung zweimal täglich 5 mg) im Vergleich zu Acetylsalizylsäure (ASS, Dosierung 81–324 mg täglich) bei 5599 Patienten mit VHF untersucht, die entweder Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Warfarin aufwiesen oder nicht willens waren, eine solche Therapie durchzuführen (12). Der primäre Endpunkt (Hirnschlag oder systemische Embolie) war identisch mit der ARISTOTLE-Studie. Die Studie wurde vorzeitig durch das Daten- und Sicherheitskomitee abgebrochen, da sich eine klare Überlegenheit von Apixaban errechnen liess. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 1,1 Jahre. Insgesamt wurden 51 Endpunktereignisse in der Apixabangruppe (1,6% pro Jahr) und 113 in der ASS-Gruppe (3,7% pro Jahr) beobachtet (HR=0,45; 95%-KI: 0,32–0,62; p<0,001). Die Blutungsrate zeigte sich mit 44 Fällen (11 intrazerebrale Blutungen, [ICB]) in der Apixabangruppe (1,4% beziehungsweise 0,4% ICB pro Jahr) gegenüber 39 (13 ICB) Fällen in der ASS-Gruppe (1,2% beziehungsweise 0,4% ICB pro Jahr) nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR für Apixaban = 1,13; 95%-KI: 0,74–1,75; p=0,57).

Dabigatran

Dabigatran-etexilat (Prodrug) beziehungsweise Dabigatran (Handelsname: Pradaxa®) ist ein direkter Thrombininhibitor, welcher seit 2008 auf dem europäischen Markt erhältlich und seit Mai 2012 auch für die Prophylaxe von Embolien bei VHF in der Schweiz zugelassen ist. Dabigatran wird zu zirka 80 Prozent über die Niere

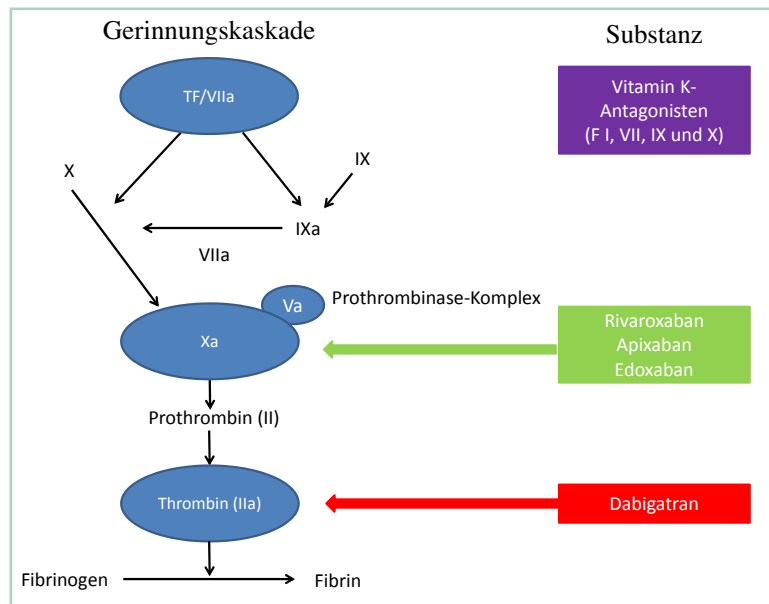


Abbildung: Gerinnungskaskade und Ansatzpunkt verschiedener oraler Antikoagulanzen
Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) blockieren die Konversion von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa) durch den Faktor Xa, welcher Teil des Prothrombinase-Komplexes ist. Thrombininhibitoren (Dabigatran) blockieren die Thrombin-vermittelte Konversion von Fibrinogen zu Fibrin.
 Modifiziert nach (2).

Kasten 1:

CHA₂DS₂-VASc Score

Dieser dient der Einschätzung des jährlichen Hirnschlagrisikos bei Vorhofflimmern. Mit der Summe der Punkte steigt das Hirnschlagrisiko von 1,3 Prozent (1 Punkt) auf 4,0 Prozent (4 Punkte) bis maximal auf 15,2 Prozent (9 Punkte) pro Jahr (6).

C	Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion	1 Punkt
H	Hypertonie	1 Punkt
A₂	Alter ≥ 75 Jahre	2 Punkte
D	Diabetes mellitus	1 Punkt
S₂	Hirnschlag/TIA/Embolie	2 Punkte
V	Herzinfarkt/pAVK/Aortenplaques	1 Punkt
A	Alter 65–74 Jahre	1 Punkt
S	Weibliches Geschlecht	1 Punkt

ausgeschieden und wird nicht über CYP3A4 metabolisiert. In der EU ist Dabigatran bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) kontraindiziert.

Die Wirksamkeit von Dabigatran wurde in der Studie RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) mit 18.113 VHF-Patienten und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Hirnschlag getestet (13). Die Patienten wurden in drei Studienarme 1-1-1 mit zwei verblindeten Dabigatrandosierungen (110 mg bzw. 150 mg zweimal täglich) und einer offenen Warfaringruppe (Ziel-INR 2,0–3,0) randomisiert. Die durchschnittliche Follow-up-Periode war 2 Jahre. Primäre Endpunkte waren Hirnschlag und systemische Embolie, wobei die Auswertung verblindet

Kasten 2:

HAS-BLED-Score

Dient zur Einschätzung des jährlichen Blutungsrisikos unter einer oralen Antikoagulation (8).

H	Hypertension	Systolischer Blutdruck > 160 mmHg = 1 Punkt
A	Abnormale Nierenfunktion	Dialysepflichtig/Nierentransplantation/Serumkreatinin > 200 µmol/l (> 2,3 mg/dl) = 1 Punkt
	Abnormale Leberfunktion	Chronische Lebererkrankung (Zirrhose), Bilirubin > 2-fach erhöht zusammen mit AST/ALP/ALT > 3-fach erhöht = 1 Punkt
S	Stroke/Hirnschlag	Status nach Hirnschlag = 1 Punkt
B	Blutung	Status nach grosser Blutung (= Anämie/transfusionspflichtig) = 1 Punkt
L	Labile INR	INR instabil/hoch beziehungsweise selten innerhalb der therapeutischen Limiten (< 60%) = 1 Punkt
E	Alter	≥ 65 Jahre = 1 Punkt
D	Medikation	Dauerhafte Plättchenhemmung/NSAR = 1 Punkt
	Alkohol	> 8 alkoholische Getränke/Woche

Kasten 3:

Dosierungshilfe neuer oraler Antikoagulanzen (NOAK) zur Hirnschlagprävention bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Dabigatran (Pradaxa®): empfohlene Dosis 2 x 150 mg pro Tag in 12-stdl. Intervall			
Niereninsuffizienz (Kreatininclearance)			Alter > 80
> 50 ml/min	30–50 ml/min	< 30 ml/min	2 x 110 mg/Tag
Keine Dosisanpassung	2 x 110 mg/Tag	KONTRAINDIKATION	
Nebenerkennung: Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko ggf. Pradaxa 2 x 110 mg/Tag			
Rivaroxaban (Xarelto®): empfohlene Dosis 1 x 20 mg/Tag			
Niereninsuffizienz (Kreatininclearance)			Alter > 80
> 50 ml/min	15–50 ml/min	< 15 ml/min	Keine Anpassung notwendig
Keine Dosisanpassung	15 mg/Tag	KONTRAINDIKATION	

nach dem Verfahren PROBE (Prospective Randomized Open with Blinded Endpoint Evaluation) erfolgte. Die Rate an primären Endpunktereignissen betrug 1,71 Prozent pro Jahr in der Warfarin-Gruppe, 1,54 Prozent pro Jahr in der Dabigatran-2-x-110-mg-Gruppe (RR = 0,90; 95%-KI: 0,74–1,10; p < 0,001 für nicht Unterlegenheit) und 1,11 Prozent pro Jahr in der Dabigatran-2-x-150-mg-Gruppe (RR = 0,65; 95%-KI: 0,52–0,81; p < 0,001 für Überlegenheit). Grosse Blutungen waren mit 2,87 Prozent pro Jahr in der Dabigatran-110-mg-Gruppe signifikant weniger häufig als mit 3,57 Prozent pro Jahr in der Warfarin-Gruppe (RR = 0,80; 95%-KI: 0,70–0,93; p = 0,003), aber mit 3,32 Prozent pro Jahr vergleichbar mit der Dabigatran-150-mg-Gruppe (RR = 0,93; 95%-KI: 0,81–1,07; p = 0,31). Die Rate hämorrhagischer Schlaganfälle war mit 0,38 Prozent pro Jahr mit Warfarin höher als mit Dabigatran 110 mg (0,12% pro Jahr, RR = 0,31; 95%-KI: 0,17–0,56; p < 0,001) und auch mit Dabigatran 150 mg (0,10% pro Jahr, RR = 0,26; 95%-KI: 0,14–0,49; p < 0,001). In einer Subgruppenanalyse zur Sekundärprä-

vention bei Patienten mit einer Vorgeschichte mit TIA oder Hirnschlag zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis wie in der Hauptstudie (14).

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Handelsname: Xarelto®) ist ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor, welcher in Europa durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) seit 2008 zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatzoperation zugelassen ist. Seit April 2012 ist es ebenfalls in der Schweiz zur Prävention des Hirnschlags bei nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Rivaroxaban hat eine dosisabhängige Pharmakokinetik. Ein Drittel wird unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden, und zwei Drittel werden über die Leber metabolisiert, wobei hiervon wiederum je die Hälfte hepatobiliär beziehungsweise renal ausgeschieden wird. Trotz eines relevanten Anteils renaler Elimination besteht keine Kontraindikation bei milder bis mittlerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30–79 ml/min).

Die Wirkung von Rivaroxaban (Tagesdosis 20 mg beziehungsweise 15 mg bei einer Kreatininclearance von 30–49ml/min) wurde in der Studie ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) in einem Doppelblind- und Doppeldummy-Design gegen Warfarin bei 14 264 Patienten getestet (15), das heisst, die Patienten erhielten jeweils eine Kombination aus dem jeweiligen oAK und dem komplementären Placebo inklusive regelmässiger INR-Testungen in einem Zentrallabor mit echten beziehungsweise «Dummy»-Werten und der entsprechenden Anpassung der Medikation. Endpunkt der Studie war ebenfalls das Auftreten eines Hirnschlags oder einer systemischen Embolie. In der Per-Protokoll-Analyse (PP) wurde dieser Endpunkt bei 1,7 Prozent pro Jahr in der Rivaroxabangruppe und 2,2 Prozent pro Jahr in der Warfarin-Gruppe beobachtet (HR = 0,79; 95%-KI: 0,66–0,96; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit). Auch in der Intention-To-Treat-(ITT)-Analyse zeigte sich Rivaroxaban mit 2,1 Prozent Endpunktereignissen pro Jahr nicht unterlegen im Vergleich zu Warfarin mit 2,4 Prozent pro Jahr (HR = 0,88; 95%-KI: 0,75–1,03; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit und p = 0,12 für Überlegenheit). Intrakranielle (0,5 vs. 0,7% pro Jahr, HR = 0,67; 95%-KI: 0,47–0,93; p = 0,02) und fatale Blutungen (0,2 vs. 0,5% pro Jahr, HR = 0,50; 95%-KI: 0,31–0,79; p = 0,003) traten unter Rivaroxaban seltener auf. Eine Subgruppenanalyse in Patienten, welche bereits einen Hirnschlag oder eine TIA erlitten hatten, zeigte keine Unterschiede in der Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Vorgeschichte und belegt somit eine vergleichbare Wirksamkeit sowohl in der Primär- wie auch in der Sekundärprävention des Hirnschlags (16).

Welche Substanzen für welche Patienten?

Durch die Einführung der NOAK stehen dem behandelnden Arzt für die Hirnschlagprävention bei Vorhofflimmern nun neben den bewährten VKA weitere Optionen zur Verfügung. Prinzipieller Vorteil aller NOAK gegenüber den VKA ist bei mindestens gleicher Wirksamkeit das verringerte Risiko von intrakraniellen Blu-

tungen. Es gibt grundsätzlich keine Notwendigkeit, ein bestimmtes NOAK zu bevorzugen. Auch indirekte Metavergleiche ergeben keine klaren Vorteile für eine der Substanzen (17). Daten zu direkten Vergleichen liegen nicht vor. Die Entscheidung für eine Substanz ist individualisiert mit dem Patienten im Aufklärungsgespräch zu treffen, das heisst unter Erwägung der einzelnen Vor- und Nachteile, die sich aus der Wirksamkeit, dem Nebenwirkungsprofil, der Ko-Medikation und den Komorbiditäten des Patienten für die einzelnen Substanzen ergeben. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine intrazerebrale Blutung (zum Beispiel nach Hirnschlag) ist jedoch der Vorteil einer geringeren (intrazerebralen) Blutungsrate unter NOAK zu beachten. Bei bestehender schwerer Niereninsuffizienz (Clearance < 15 ml/min) wiederum sind einzig VKA zugelassen. Die empfohlenen Dosierungen zur Hirnschlagprävention bei VHF und die notwendigen Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz und/oder Alter für die zurzeit in der Schweiz zugelassenen Substanzen sind *Kasten 3* zu entnehmen.

NOAK-Interaktionen mit neurologischen Medikamenten

Ein Vorteil der NOAK gegenüber den VKA ist ihre kalkulierbare antikoagulatorische Wirkung bei regelmässiger

Einnahme einer fixen Dosis ohne Notwendigkeit eines Monitorings. Es bestehen jedoch Wechselwirkungen mit verschiedenen Medikamenten, welche die Resorption und Metabolisation verschiedener NOAK beeinflussen. Hiervon sind in der Neurologie vor allem Carbamazepin (Dabigatran und Rivaroxaban) und Phenytoin (Rivaroxaban) betroffen. Eine Ko-Medikation kann in diesem Fall zu einem verringerten Plasmaspiegel des NOAK führen und wird nicht empfohlen. Weitere wichtige Interaktionen sind in *Kasten 4* aufgeführt.

Therapiebeginn nach Hirnschlag

Innerhalb der grossen randomisierten Studien war ein frischer Hirnschlag ein Ausschlusskriterium. Entsprechend existieren hierzu keine Daten. Im Allgemeinen sollte die Entscheidung in Abhängigkeit von Grösse und Lokalisation des Infarkts sowie der klinischen Symptomatik getroffen werden. Als ungefähre Orientierungspunkte kann bei kleinen Infarkten des vorderen Stromgebietes ohne klinische Symptomatik beziehungsweise TIA sofort begonnen werden, bei Infarkten, welche weniger als ein Drittel des Medialstromgebietes betragen, ungefähr nach 7 Tagen, und bei Infarkten mit mehr als einem Drittel des Medialstromgebietes, kompletten Posteriorinfarkten und grösseren Kleinhirnininfarkten sollte mindestens 14 Tage

**Kasten 4:
Wichtige Interaktionen von neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK)**

Dabigatran (Pradaxa®)

Kombination mit

	p-GP-(Glykoproteine)-Inhibitoren	p-GP-Induktoren	PP-Inhibitoren	CYP-450-Inhibitoren	CYP-450-Induktoren
	Azol-Antimykotika, Chinidin, Dronedaron, Ritonavir, Tipranavir, Cyclosporin, Tarolimus, Nelfinavir, Saquinavir	Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin (Substrat)	Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, etc.	Keine Interaktion	
KONTRAINDIKATION	Pradaxa-Einnahme 2h VOR p-GP-Inhibitor	«use with caution» Pradaxa ↓	«use with caution», Pradaxa ↓		

Rivaroxaban (Xarelto®)

Kombination mit

	p-GP-Inhibitoren	p-GP-Induktoren	PP-Inhibitoren	CYP-450-Inhibitoren	CYP-450-Induktoren
	Verapamil, Amiodaron, Dronedaron, Clarithromycin, Erythromycin, Makrolide, Paroxetin	Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin (Substrat)	Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, etc.	Verapamil, Grapefruitsaft, Makrolid-Antibiotika, Metronidazol,	Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Rifampicin
«use with caution»	KONTRAINDIKATION	«use with caution» Xarelto ↓	keine Interaktion	«use with caution» Xarelto ↑	«use with caution» Xarelto ↓

gewartet werden. Die Entscheidung sollte jedoch immer individuell unter Berücksichtigung der Komorbidität und anderer Faktoren getroffen werden. Zu beachten ist, dass im Unterschied zu den VKA bei NOAK die antikoagulatorische Wirkung mit der Einnahme der ersten Dosis einsetzt.

Nachsorge und Kontrollen

Bei einer Therapie mit NOAK sollten regelmässige klinische Kontrollen sowie mindestens alle sechs Monate eine Kontrolle der Nierenwerte stattfinden. Eine regelmässige Kontrolle der Gerinnungswirkung ist dagegen nicht notwendig. Die antikoagulatorische Wirkung der NOAK lässt sich auch nur sehr bedingt mit aktuellen Standardtests nachweisen (18). In einigen Zentren stehen jedoch Plasmaspiegel und spezifische Gerinnungstests der einzelnen Substanzen für das Notfallmanagement zur Verfügung.

Einsatz von NOAK bei Dissektion und Sinusvenenthrombose

Zum Einsatz von NOAK bei Dissektionen und Sinusvenenthrombosen existieren keine randomisierten Studien. Diese sind auch nicht zu erwarten. Die Substanzen sind für diese Indikation folglich nicht zugelassen. Die RE-ALIGN-Studie hat zur expliziten Kontraindikation von Dabigatran bei künstlichen Herzklappen geführt. Die Ergebnisse zeigen, dass der genauen Indikationsstellung bei NOAK eine sehr wichtige Rolle zukommt. Die Substanzen sind nicht als 1:1-Ersatz für alle Indikationen einer VKA anzusehen.

Management von akuten neurovaskulären Notfällen unter NOAK

Das Management von akuten neurovaskulären Notfällen unter einer bestehenden Medikation mit NOAK

stellt eine der grossen Herausforderungen für die Zukunft dar (19). Es bestehen derzeit erste Empfehlungen bezüglich Thrombolyse beim Hirnschlag sowie zur hämostatischen Therapie bei intrazerebralen Blutungen unter NOAK (20, 21). Im Allgemeinen ist eine Thrombolyse bei Einnahme eines NOAK innerhalb der letzten 24 Stunden kontraindiziert. Unter bestimmten Umständen und unter Verwendung spezifischer Gerinnungstests ist dies jedoch im individuellen Fall erwägenswert.

Ausblick

Die Einführung der NOAK hat auch für die Neurologie eine grosse Bedeutung und bietet neue Möglichkeiten für eine bessere Behandlung unserer Patienten. Trotz umfangreicher Zulassungsstudien mit grossen Patientenkollektiven – für alle NOAK zusammen wurden über 50 000 Patienten untersucht, im Vergleich zu weniger als 10 000 Patienten zu VKA in den Neunzigerjahren – bleiben etliche Fragen für den täglichen Umgang mit NOAK offen. Die Arbeitsgruppe «Vorhofflimmern» der Schweizerischen Hirnschlaggesellschaft ist dabei, konkrete Antworten zu solchen im klinischen Alltag relevanten Fragen zu erarbeiten. Da in etlichen Situationen die grossen randomisierten Studien keine konklusiven Schlüsse zulassen, sind Beobachtungsstudien von beträchtlicher Bedeutung, um diese Lücke zu schliessen. Ein prospektives Register für neurovaskuläre Patienten, an dem alle grossen neurologischen Kliniken der Schweiz teilnehmen, befindet sich zurzeit in der Aufbauphase und hat monozentrisch (Stroke Center Universitätsspital Basel) bereits begonnen.

*Korrespondenzadresse:
Dr. med. David Seiffge
Neurologie und Stroke Center
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
E-Mail: david.seiffge@usb.ch*

Merksätze:

- **Durch den Einsatz zur Hirnschlagprävention sind orale Antikoagulanzen auch in der Neurologie von grosser Bedeutung.**
- **Die Vorteile der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten sind bei gleicher beziehungsweise besserer protektiver Wirksamkeit eine geringerer Rate intrazerebraler Blutungen und bei fixer Dosierung keine Notwendigkeit eines Monitorings.**
- **Die Entscheidung für eine Substanz ist individualisiert (unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und weiteren Faktoren) mit dem Patienten zu treffen.**
- **Zum Einsatz von NOAK bei Dissektionen und Sinusvenenthrombosen existieren keine randomisierten Studien. Das Management neurovaskulärer Notfälle unter Medikation mit einem NOAK ist eine zukünftige Herausforderung und sollte daher in spezialisierten Zentren erfolgen.**

Literaturverzeichnis:

1. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–1262.
2. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1066–1081.
3. Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: A systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside north america and europe. *Chest* 2012; 142: 1489–1498.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
5. Bejot Y, Ben Salem D, Osseby GV, Couvreur G, Durier J, Marie C, Cottin Y, Moreau T, Giroud M. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in dijon, france, from 1985 to 2006. *Neurology* 2009; 72: 346–353.
6. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272.
7. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS. 2011 accf/aha/hrs focused updates incorporated into the acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines developed in partnership with the european society of cardiology and in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e101–198.
8. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 173–180.

9. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: 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: 1093–1100.
10. Shantsila E, Lip GY: Apixaban, an oral, direct inhibitor of activated factor xa. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 1020–1033.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalib M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, Committees A, Investigators: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, Committee AS, Investigators: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Committee R-LS, Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
14. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S, group R-LS: Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the re-ly trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–1163.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, Investigators RA: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
16. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W, for the RAFSCI: Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of rocket af. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315–322.
17. Harenberg J, Marx S, Diener HC, Lip GY, Marder VJ, Wehling M, Weiss C: Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology* 2012; 31: 330–339.
18. Harenberg J, Kraemer R: Measurement of the new anticoagulants. *Thrombosis research* 2012; 129 Suppl 1: S106–113.
19. Diener HC, Foerch C, Riess H, Rother J, Schroth G, Weber R: Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *Lancet Neurol* 2013; 12: 677–688.
20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
21. Steiner T, Bohm M, Dichgans M, Diener HC, Eil C, Endres M, Epple C, Grond M, Laufs U, Nickenig G, Riess H, Rother J, Schellinger PD, Spannagl M, Veltkamp R: Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (doacs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2013; 102: 399–412.