

Schlaganfall-Prävention



Therapeutische Antikoagulation bei Patienten mit intrazerebraler Blutung und mechanischen Herzklappen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine Registerstudie von 22 Schlaganfallzentren in Deutschland bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, die unter Antikoagulation eine intrazerebrale Blutung erlitten, zeigt, dass etwa die Hälfte dieser Patienten in der Folgezeit erneut antikoaguliert wird. Der Beginn einer erneuten Antikoagulation innerhalb von 14 Tagen nach dem initialen Blutungsereignis ist mit einem erhöhten Risiko für erneute Blutungskomplikationen assoziiert.

Patienten mit mechanischen Herzklappen benötigen eine lebenslange orale Antikoagulation. Diese wird mit Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt, da bei Patienten mit mechanischen Herzklappen Nicht-Vitamin-K-orale Antikoagulanzen (NOAK) weniger wirksam sind als Vitamin-K-Antagonisten und mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind. Die meisten derzeitigen Leitlinien empfehlen, nach einer stattgehabten intrazerebralen Blutung eine erneute Antikoagulation durchzuführen. Dabei werden weder spezifische Angaben über den Zeitpunkt einer erneuten Antikoagulation gemacht, noch wird das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses oder einer erneuten Blutung definiert. Die Arbeitsgruppe der Neurologie aus Erlangen legt zu diesem Thema die Ergebnisse einer deutschen Registerstudie vor.

Studiendesign

An der Studie (RETRACE) nahmen 22 Schlaganfallzentren in Deutschland teil (Tab. 1). Sie identifizierten zwischen Januar 2006 und Dezember 2015 2504 Patienten mit Antikoagu-

lanzen-induzierten intrazerebralen Blutungen. Von diesen waren 137 wegen mechanischer Herzklappen antikoaguliert worden. Erfasst wurde, ob die Patienten nach der intrazerebralen Blutung erneut antikoaguliert wurden, welche thromboembolischen Komplikationen eintraten, ob es erneut zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen kam, der Zeitpunkt bis zum Start einer erneuten Antikoagulation und die Sterblichkeit. Von 148 Patienten mit mechanischen Herzklappen und intrazerebralen Blutungen verstarben elf im Krankenhaus. Von den übrigen 137 Patienten erhielten 16 keine Antikoagulanzen und 55 Heparin oder niedermolekulares Heparin für die Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen. In dieser Gruppe verblieben 71 Patienten ohne weitere therapeutische Antikoagulation. Die übrigen 66 Patienten wurden therapeutisch antikoaguliert: 13 Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten und 53 erhielten Heparin oder Heparinoide. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 70 Jahren, 33 % der Patienten waren Frauen. Fast alle Patienten erhielten eine Behandlung mit Pro-

Tab. 1. Design der RETRACE-Studie

Erkrankung	Schlaganfall-Prävention
Studienziel	Wann ist der optimale Zeitpunkt für den Neustart einer therapeutischen Antikoagulation bei Patienten mit mechanischer Herzklappe und akuter intrazerebraler Blutung?
Studientyp/Design	Multizentrische Registerstudie
Patienten	137 Patienten mit mechanischen Herzklappen und Antikoagulanzen-induzierten intrazerebralen Blutungen
Intervention	■ Antikoagulation ■ keine Antikoagulation
Primärer Endpunkt	Schwere Blutungsereignisse
Sponsor	Firmenunabhängig

thrombinkomplex und etwa 15 % mit Fresh-Frozen-Plasma (FFP). Die INR bei Krankenhausaufnahme betrug im Mittel 2,7 bis 2,83.

Studienergebnisse

Bei 25 % der Patienten führte die Behandlung mit Gerinnungsfaktoren zu einem geringeren Risiko einer Vergrößerung der intrakraniellen Blutung mit 20 % versus 49 %. Patienten, die erneut antikoaguliert wurden, hatten ein signifikant geringeres Volumen der intrazerebralen Blutung als Patienten, die nicht mehr antikoaguliert wurden.

Im weiteren Verlauf erlitten 21 von 137 Patienten (15,3 %) eine Blutungskomplikation. Bei Patienten, die erneut antikoaguliert wurden, trat dies bei 25,8 % auf, im Vergleich zu 5,6 % der Patienten, die nicht erneut antikoaguliert wurden. Insgesamt erlitten 8 von 137 Patienten eine thromboembolische Komplikation, davon 1 von 66 Patienten, die erneut antikoaguliert wurden (1,5 %) und 7 von 71, die nicht erneut antikoaguliert wurden

(9,9%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Im Weiteren wurde dann das Risiko einer erneuten Blutung bei erneuter Antikoagulation in Abhängigkeit vom Beginn der Antikoagulation berechnet. Bis zum Tag 13 nach der Blutung bestand ein erhöhtes Risiko einer erneuten Blutung, wenn die Patienten antikoaguliert wurden. Ab Tag 14 war das Risiko gegenüber Patienten, die nicht antikoaguliert wurden, nicht mehr statistisch signifikant erhöht.

Kommentar

Die Registerstudie ist die erste große Analyse von Patienten, die wegen mechanischer Herzklappen mit Vit-

amin-K-Antagonisten antikoaguliert sind und eine intrazerebrale Blutung erlitten haben. Das Register zeigt, dass etwa die Hälfte aller Patienten erneut antikoaguliert wird. Da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt, muss davon ausgegangen werden, dass insbesondere Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und solche mit großen intrazerebralen Blutungen nicht erneut antikoaguliert wurden. Für den klinischen Alltag ist besonders bedeutsam, dass der Beginn einer erneuten Antikoagulation innerhalb von 14 Tagen mit einem erhöhten Risiko einer schwerwiegenden Blutungskomplikation assoziiert ist, während es nur einen Trend

zugunsten der Reduktion thromboembolischer Ereignisse gibt. Der früheste Zeitpunkt, zu dem eine erneute Antikoagulation bei Patienten mit sehr hohem thromboembolischem Risiko möglich ist, ist der Tag 6. Mit den Registerdaten aus Erlangen ist es jetzt zum ersten Mal möglich, in Leitlinien evidenzbasierte Empfehlungen zur Antikoagulation bei Patienten mit mechanischen Herzklappen zu geben.

Quelle

Kuramatsu JB, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J* 2018 Feb 24. doi: 10.1093/eurheartj/ehy056. [Epub ahead of print].

Kolonkarzinom im Stadium III

Adjuvante Therapie über drei Monate bei niedrigem Risiko ausreichend

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III ist eine adjuvante Therapie mit Capecitabin plus Oxaliplatin (CAPOX) über drei Monate ähnlich wirksam wie eine Behandlung über sechs Monate, insbesondere bei Patienten mit niedrigem Risiko. Dies ergab die IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy), in der prospektiv die gepoolten Daten aus sechs klinischen Studien zur adjuvanten Therapie ausgewertet worden waren.

In der IDEA wurden die Daten von sechs randomisierten Phase-III-Studien gepoolt analysiert, in denen auf Nichtunterlegenheit einer Oxaliplatin-haltigen adjuvanten Therapie über drei Monate im Vergleich zu sechs Monaten geprüft worden war [1]. Es handelte sich um die Studien

- TOSCA (n = 2 402),
- SCOT (n = 3 983),
- IDEA France (n = 2 010),
- CALGB/SWOG 80 702 (n = 2 440),
- HORG (n = 708) und
- ACHIEVE (n = 1 291).

Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben nach drei Jahren. In der Gesamtgruppe der Patienten konnte die Nichtunterlegenheit einer dreimonatigen Behandlung im Vergleich zur sechsmonatigen Therapie bei den 12 834 Patienten nicht nachgewiesen werden (Hazard-Ratio [HR] 1,07), obwohl die krankheitsfreien Überlebensraten nach drei Jahren mit 74,6 % und 75,5 % sehr ähnlich waren. Wurden jedoch nur die Patienten der CAPOX-Gruppe betrachtet, war die Therapie über drei Monate der über

Infokasten: Einteilung des Rezidivrisikos in IDEA nach TNM-Status

Niedriges Rezidivrisiko:

T1, T2 oder T3 und N1
(58,7 % der Patienten)

Hohes Rezidivrisiko:

T4 und/oder N2
(41,3 % der Patienten)

sechs Monate nicht unterlegen (HR 0,95). Bei Behandlung mit FOLFOX war dies aber nicht der Fall (HR 1,16). In einer exploratorischen Analyse war die kürzere Therapie bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko (Infokasten) der längeren Behandlung nicht unterlegen (HR 1,01), während die längere Therapie bei Patienten mit hohem Risiko besser war (HR 1,12; p = 0,01 für Überlegenheit).

Die kürzere Therapiedauer war mit weniger Nebenwirkungen assoziiert, unabhängig vom Chemotherapie-Regime. Vor allem neurotoxische Effekte kamen deutlich seltener vor. Darauf wurde auch im begleitenden