

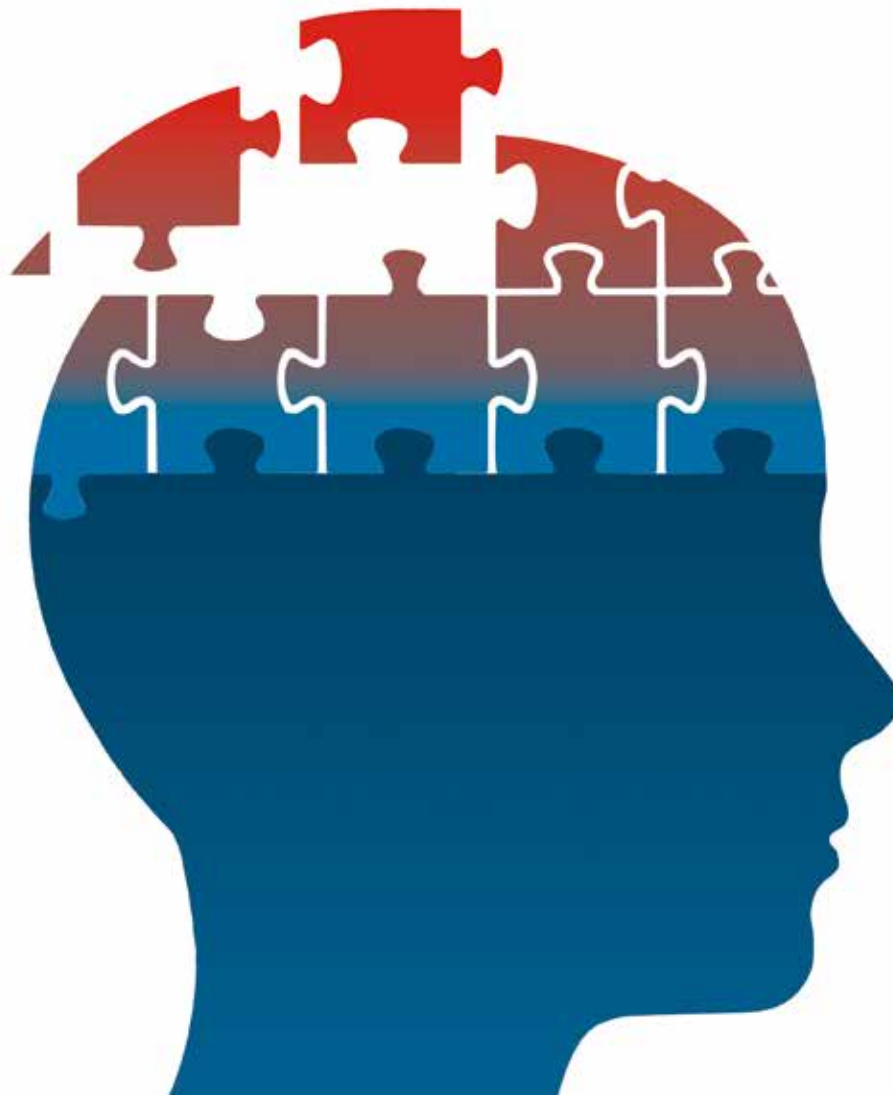
# neurologisch

Fachmagazin für Neurologie

SUPPLEMENTUM3/2017



Offizielles Organ  
der Österreichischen  
Gesellschaft für  
Neurologie



**MM** MedMedia  
Verlag und Mediaservice GmbH  
Part of Medical Opinion Network

*Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft*

## *Positionspapier – Update 2017*

Thrombolyse

Thrombektomie

Antikoagulation

# Inhalt

3	<b>Einleitung</b>		
4	<b>Systemische Thrombolyse mit rt-PA</b>	6	<b>Endovaskuläre Therapie: mechanische Thrombektomie</b>
4	1. Thrombolyse bei PatientInnen mit leichtem Schlaganfall	6	Interventionsstudien
5	2. Zeitfenster und Alter	8	Versorgungsnetzwerk „endovaskuläre Therapie“ in Österreich
5	3. Alternative Dosis 0,6 mg/kg KG		
8			<b>8 Orale Antikoagulation: Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)</b>
			9 Interventionsstudien
			11 Metaanalyse DOAK
			11 Antidot für DOAK
12	<b>Literatur</b>		
12	<b>Impressum</b>		

## KOORDINATION:

Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck  
Kiechl S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

## MITWIRKENDE:

Brainin M., Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems und Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Donauregion Tulln  
Enzinger C., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
Fazekas F., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
Ferrari J., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien  
Gizewski E., Universitätsklinik für Neuroradiologie, Medizinische Universitätsklinik Innsbruck  
Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien  
Heine M., Abteilung für Neurologie, Krankenhausverbund Feldbach-Fürstenfeld, Feldbach  
Horner S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
Kiechl S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Knoflach M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck  
Lang W., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien  
Matz K., Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems und Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Donauregion Tulln  
Mutzenbach S., Universitätsklinik für Neurologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg  
Niederkorn K., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz  
Noisternig G., Facharzt für Neurologie, Klagenfurt  
Obmann S., Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus, Klagenfurt  
Serles W., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien  
Staykov D., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Eisenstadt  
Vosko MR., Klinik für Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum, Linz  
Werner P., Institut für Akutneurologie und Schlaganfall mit Stroke Unit, Landeskrankenhaus, Feldkirch  
Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

# Positionspapier – Update 2017

## Thrombolyse – Thrombektomie – Antikoagulation



Österreichische  
Schlaganfall-Gesellschaft

www.oegsf.at

### Einleitung

Die Versorgung des akuten Schlaganfalls ist eine zentrale Aufgabe der neurologischen Kliniken und erfordert ein gut koordiniertes Teamwork, in erster Linie zwischen Neurologie und Neuro-radiologie, aber auch von Gefäßchirurgie und Neurochirurgie. Über die vergangenen Jahre wurde in Österreich der Aufbau eines flächendeckenden Stroke-Unit-Netzwerkes mit insgesamt 38 Stroke Units an den neurologischen Abteilungen realisiert. Zudem wurden ausgehend von Schlaganfallzentren umfassende integrierte Schlaganfallversorgungsprojekte in mehreren Bundesländern umgesetzt, die alle Akutkrankenhäuser, Rettungssysteme und vielfach auch rehabilitative Einrichtungen und den niedergelassenen Bereich miteinbeziehen und so einen durchgehenden Behandlungspfad vom Akutereignis bis hin zur ambulanten Nachsorge ermöglichen. Die kontinuierliche Qualitätsoptimierung in den Behandlungsstandards, unterstützt durch das GÖG (Stroke-Unit-Register und Benchmark-Sitzungen) und die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft (Stroke-Unit-Betreiber-Treffen, SOP-Erstellung, Positionspapiere), hat zu einem österreichweit hohen Standard in der Schlaganfallversorgung geführt. In den letzten zwei Jahren wurden neue Ergebnisse aus großen Interventionsstudien publiziert, die Eingang in die klinische Praxis gefunden und das Schlaganfallmanagement sowohl für die Akutphase wie auch für die Sekundärprävention sehr nachhaltig beeinflusst haben. Zu nennen sind Studien zu den neuen oralen Antikoagulanzen, die Entwicklung eines Antidots zu den DOAK, große Metaanalysen zu den Throm-

**Tab. 1: Evidenzklassifikation für die therapeutische Intervention gemäß EFNS-Kriterien\***

	<b>Evidence classification scheme for a therapeutic intervention</b>
CLASS I	An adequately powered, prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomized controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required: a) randomization concealment, b) primary outcome(s) is/are clearly defined c) exclusion/inclusion criteria are clearly defined d) adequate accounting for dropouts and crossovers with numbers sufficiently low to have a minimal potential for bias; and e) relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.
CLASS II	Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a-e above or a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a-e.
CLASS III	All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment.
CLASS IV	Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.
	<b>Rating of recommendations</b>
LEVEL A	Established as effective, ineffective, or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing class I study or at least two consistent, convincing class II studies.
LEVEL B	Established as probably effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least one convincing class II study or overwhelming class III evidence.
LEVEL C	Established as possibly effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention, and requires at least two Class III studies.
Good Clinical Practice (GCP)	Recommended best practice based on the experience of the guideline Practice development group. Usually based on Class IV evidence indicating large clinical uncertainty, such GCP points can be useful for health workers.

\* Brainin M et al., Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11(9):577–81

bolyse-Studien, die eine bessere Einschätzung des Nettonutzens, insbesondere bei verschiedenen Subgruppen von SchlaganfallpatientInnen, erlauben. Ein ganz großer Meilenstein in der Schlaganfalltherapie waren die im Jahr 2015 publizierten fünf randomisierten Studien zur endovaskulären Behandlung des Schlaganfalls, die die Evidenz der mechanischen Thrombektomie lieferten. Diese Studien beziehen sich auf die Therapie von ischämischen Schlaganfällen, zu denen es aufgrund des Verschlusses einer großen hirnversorgenden Arterie wie der distalen Arteria carotis interna oder der proximalen Arteria cerebri media gekommen ist. Die Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft hat basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren in den Jahren 2007, 2009 und zuletzt 2014 ein Positionspapier zur Schlaganfallversorgung erarbeitet.<sup>1-3</sup> Das Update des Positionspapiers 2017 bezieht sich nun auf die zwischenzeitlich publizierten Interventionsstudien in den Teilbereichen mechanische Thrombektomie, systemische Thrombolysen und Antikoagulation. Für die Einstufung in Evidenzgrad und Empfehlungsstärke wurden wiederum die EFNS-Kriterien verwendet (Tab. 1).

### Systemische Thrombolysen mit rt-PA

Die systemische intravenöse Thrombolysen mit rekombinantem Tissue-Plasminogen-Aktivator (rt-PA) ist eine effektive spezifische Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls. Der Nutzen der i. v. Thrombolysen ist im frühen Zeitfenster am größten und nimmt dann nicht linear ab, bleibt aber bis zum Zeitpunkt 4,5 Stunden bestehen. In Absolutzahlen können je nach Zeitpunkt des Behandlungsbeginns im Vergleich zur Placebo-Behandlung von 1.000 PatientInnen um 20 bis 270 PatientInnen mehr einen Schlaganfall ohne Behinderung überleben.<sup>4</sup>

#### 1. Thrombolysen bei PatientInnen mit leichtem Schlaganfall

Bei etwa 50 % der PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall besteht bei der Erstbegutachtung lediglich eine geringe Ausfallssymptomatik.<sup>5, 6</sup> Ein leichter Schlaganfall stellt gemäß der Fachinformation eine relative Kontraindikation für eine intravenöse Thrombolysen mit rt-PA dar. Dies basiert auf der anfänglichen Annahme,

dass PatientInnen mit geringem neurologischem Defizit einen ohnehin günstigen Outcome haben und kein positiver Effekt auf die Risk-Benefit-Ratio zu erwarten sei.<sup>6</sup> In der Fachinformation

werden allerdings die Art und das Ausmaß der Symptome nicht eingehender spezifiziert. Eine Reihe von rezent publizierten Studien konnte zeigen, dass PatientInnen, die aufgrund eines

Tab. 2: Empfehlungen: Intravenöse Thrombolysen

	Evidenzgrad (Klasse I-IV) Empfehlungen (Level A-C, GCP)
Die intravenöse Gabe von rt-PA (0,9 mg/kg Körpergewicht; 10 % als Bolus, Rest als Infusion über 1 Stunde – Gesamtdosis höchstens 90 mg) ist eine empfohlene Behandlung des ischämischen Schlaganfalls innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn.	I, A
Jede Verzögerung in der Verabreichung von rt-PA sollte vermieden werden.	I, A
Ein- und Ausschlusskriterien sowie wichtige Kontraindikationen und Risikofaktoren müssen in der Auswahl von PatientInnen für eine systemische Behandlung mit rt-PA Beachtung finden (siehe Zulassungskriterien).	I, A
Der Nutzen der systemischen Thrombolysen innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn ist bei PatientInnen über 80 Jahre gegeben. Die i. v. Thrombolysen wird daher auch bei diesen PatientInnen empfohlen.	I, B
Im Zeitfenster 3–4,5 h ist laut rezenten Metaanalysen noch ein geringer Nutzen der i. v. Thrombolysen bei über 80-jährigen PatientInnen gegeben, sodass bei sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine i. v. Thrombolysen durchgeführt werden kann.	II, B
Auch PatientInnen mit leichtem Schlaganfall (NIHSS < 4) und funktionell behindernder Symptomatik können auf Basis der bestehenden Evidenz im Zeitfenster von 4,5 h mit rt-PA behandelt werden.	I, B
Systemische Thrombolysen kann auch bei PatientInnen mit Diabetes und Schlaganfall in der Vorgeschichte zur Anwendung kommen.	II, B
Eine suffiziente Antikoagulation stellt eine Kontraindikation für die i. v. Thrombolysen dar.	IV, A
PatientInnen unter Vorbehandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten und einer INR ≤ 1,7 können unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit rt-PA behandelt werden (off label).	III, C
PatientInnen unter Behandlung mit DOAK: Eine systemische Thrombolysen kann erwogen werden, wenn keine wirksame Antikoagulation zum Zeitpunkt der Thrombolysen besteht: - Medikamenteneinnahme in den letzten 48 Stunden eigen- und/oder fremdanamnestic sicher ausgeschlossen, normale globale Gerinnungswerte und normale Nierenfunktion. - Ausschluss von wirksamer antikoagulatorischer Aktivität durch geeignete Tests. Es wird eine Erstellung von individuellen institutionellen Protokollen empfohlen.	IV, GCP
PatientInnen mit therapeutisch wirksamer antikoagulatorischer Aktivität und nachgewiesenem M1- oder Carotis-T-Verschluss sollten direkt einer Thrombektomie zugeführt werden.	I, A
Aus der ENCHANTED-Studie kann keine generelle Empfehlung für die Verwendung der Niedrigdosis bei mit TAH vorbehandelten PatientInnen abgeleitet werden.	I, C

Schwarz = unverändert zum Positionspapier 2014; Blau = neu gegenüber Positionspapier 2014

als zu leicht klassifizierten Schlaganfalls oder aufgrund einer sich rasch bessernden Symptomatik nicht mit rt-PA behandelt wurden, in der Folge zu 30 % von Hilfe abhängig waren oder nicht direkt nach Hause entlassen werden konnten.<sup>6, 7</sup> Insbesondere PatientInnen mit initial geringen Defiziten trotz dokumentierten intrakraniellen Gefäßverschlusses dürften ein besonders hohes Risiko für einen ungünstigen Outcome haben.<sup>8, 9</sup>

Eine Reihe von kleineren, nicht randomisierten retrospektiven Studien<sup>10-13</sup> und eine große Kohortenstudie aus dem Österreichischen Stroke-Unit-Register<sup>11</sup> erbrachten klare Hinweise für einen potenziellen Nutzen von rt-PA bei PatientInnen mit leichtem Schlaganfall. In der österreichischen Studie konnte bei mit rt-PA behandelten PatientInnen eine Number needed to treat von 8 bis 14 (abhängig von der NIHSS) für einen günstigen Outcome ermittelt werden.<sup>14</sup> In randomisierten Studien waren PatientInnen mit leichten Schlaganfällen unterrepräsentiert. Die Studie, die die größte Anzahl von PatientInnen mit leichtem Schlaganfall eingeschlossen hat, war die IST-3-Studie.<sup>15</sup> In IST-3 war eine leichte Ausfallssymptomatik im Vorfeld als NIHSS  $\leq 5$  definiert. In der Gruppe der 612 PatientInnen mit leichtem Schlaganfall (304 behandelt mit rt-PA und 308 Kontrollen) konnte kein signifikanter Nutzen nachgewiesen werden: Oxford handicap scale (OHS) 0–1 bei 54 % (164/304) der mit rt-PA behandelten PatientInnen vs. 48 % (147/308) bei Kontrollen (RR 1,13; 95%-KI 0,97–1,32;  $p = 0,12$ ).<sup>16</sup> Einschränkend ist anzuführen, dass in der Gruppe von 612 PatientInnen nur bei 106 die leichte Ausfallssymptomatik der alleinige Grund für den Einschluss in die Studie war.<sup>17</sup> In den gepoolten Analysen der individuellen Patientendaten aller 9 randomisierten Studien zu rt-PA bei ischämischem Schlaganfall war der Effekt von rt-PA unabhängig vom Schweregrad über die gesamte Verteilung auf der NIHSS nachweisbar, auch bei PatientInnen mit NIHSS  $\leq 4$ .<sup>18, 19</sup>

Das Risiko symptomatischer intrakranieller Blutungen (SICH) ist bei PatientInnen mit leichtem Schlaganfall, die in Studien rt-PA erhalten haben, quantitativ gering, aber gegenüber Kontrollen erhöht. In IST-3 erlitten 3 % eine SICH (9/304; 95%-KI 1,3–5,5), demgegenüber keine PatientInnen in der Kontrollgruppe. Die SICH-Rate bei leichten Schlaganfällen in nichtrandomisierten großen Registerstudien betrug zwischen 1 und 3 %.<sup>14, 18</sup>

## 2. Zeitfenster und Alter

Die 2014<sup>19</sup> und 2016<sup>20</sup> erschienenen Metaanalysen aller randomisierten Studien zur intravenösen Thrombolyse mit Actilyse (rt-PA) zeigten eine klare Zeitabhängigkeit des Nutzens der rekanalisierenden Therapie. Dabei wurden sämtliche randomisierte Studien mit insgesamt 6.957 PatientInnen ausgewertet. Sowohl in der Berechnung mit den üblichen Outcome-Kategorien (mRS 0–1) als auch in der Ordinal-Shift-Analyse ist die Wirksamkeit indirekt proportional zum Zeitfenster der Applikation. Der Nutzen der Thrombolyse ist im frühen Zeitfenster am größten und nimmt dann nicht linear ab, bleibt aber bis zum Zeitpunkt 4,5 Stunden, nach Emberson theoretisch bis zum Zeitpunkt 5,1 Stunden, signifikant wirksam. Die Number needed to treat für einen gegenüber Placebo-Behandlung gewonnenen Fall ohne Behinderung ist im Zeitfenster 0 bis 3 Stunden 10, bei 3–4,5 Stunden 19 und bei 4,5 bis 6 Stunden 50. Die rezenten Metaanalysen zeigen nun, dass die Wirksamkeit für alle Altersgruppen inklusive PatientInnen über 80 Jahre gegeben ist. Der Nutzen einer rt-PA-Therapie bei den > 80 Jährigen war innerhalb von 3 Stunden am größten und dürfte auch für das Zeitfenster 3–4,5 Stunden vorhanden sein; allerdings ist die Gesamtzahl der im Zeitfenster 3–4,5 Stunden für die Metaanalyse verfügbaren Patientendaten deutlich kleiner und die statistische Power entsprechend geringer.

Intrazerebrale Blutungen (parenchymale Typ-II-Blutungen, Blutungen nach SITS-Kriterien oder fatale Hirnblutungen) kommen in allen Subgruppen (Alter, Zeit, Schweregrad) gegenüber einer Placebo-Therapie relativ gesehen häufiger vor, die absolute Zunahme des Blutungsrisikos ist aber unabhängig vom Zeitfenster und Alter. Mit zunehmendem Schweregrad des Schlaganfalls (NIHSS bei Aufnahme) nimmt das absolute Blutungsrisiko gegenüber Placebo jedoch von 1,5 auf 3,7 % zu.<sup>18, 21, 22</sup>

In der großen amerikanischen Kohorte des Get-With-The-Guidelines-Registers wurde die Gruppe der über 90-jährigen PatientInnen mit Thrombolysetherapie untersucht. 2.582 (7,2 %) von 35.708 PatientInnen gehörten dieser Altersgruppe an. Gegenüber allen jüngeren Patientengruppen haben diese PatientInnen eine höhere Sterblichkeitsrate (16 %) oder Notwendigkeit, in einem Pflegeheim versorgt zu werden (20 %).<sup>23</sup>

## 3. Alternative Dosis 0,6 mg/kg KG

Aufgrund einer kleinen offenen Sicherheitsstudie<sup>24</sup> und mehrerer asiatischer Register wird in den meisten asiatischen Ländern wegen des vermeintlich erhöhten Blutungsrisikos bei AsiatInnen die niedrigere 0,6-mg/kg-KG-Dosierung verwendet. Eine größere randomisierte Studie hierzu fehlte aber bisher. In der ENCHANTED-Studie wurden 3.310 PatientInnen (63 % AsiatInnen) innerhalb von 4,5 Stunden gemäß etablierten Einschlusskriterien für die intravenöse Thrombolyse entweder mit der Standarddosierung von 0,9 mg/kg KG oder einer niedrigen Dosierung von 0,6 mg/kg KG randomisiert.<sup>25</sup> Primäres Studienziel war der Nachweis der Nichtunterlegenheit der niedrigen Dosierung versus der Standarddosierung bezüglich des primären Endpunktes Tod oder anhaltende Behinderung nach 90 Tagen, definiert als ein Wert zwischen 2 und 6 auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS). Sekundäre Endpunkte waren die Häufigkeit adjudizierter symptomatischer intrazerebraler Blutungen und eine Veränderung auf der modifizierten Rankin-Skala in einer ordinalen Analyse.

Die Nichtunterlegenheit der Niedrigdosierung für den primären Endpunkt Tod und Behinderung konnte nicht nachgewiesen werden. In der Niedrigdosierung erreichten 53,2 % und in der Standarddosierung 51,1 % den primären Endpunkt (OR 1,09;  $p = 0,51$  für Nichtunterlegenheit). In den sekundären Endpunkten der ordinalen Auswertung der mRS (OR 1,0;  $p = 0,04$ ) und im Auftreten symptomatischer intrazerebraler Blutungen (OR 0,48;  $p = 0,01$ ) konnte allerdings eine Nichtunterlegenheit bestätigt werden. In den ergänzenden präspezifizierten Subgruppenanalysen ergab sich für den primären Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen der Niedrig- und der Standarddosis. Die Interaktion zwischen Aspirin oder anderen Plättchenhemmern und Alteplase-Dosis zeigte einen nicht-signifikanten Trend zugunsten der Niedrigdosierung, der lediglich in einer nicht adjustierten Post-hoc-Analyse signifikant war ( $p = 0,02$ ). Interessanterweise fand sich zwischen AsiatInnen und NichtasiatInnen in Bezug auf das Auftreten von symptomatischen intrazerebralen Blutungen auch kein signifikanter Unterschied in den Alteplase-Dosierungen.

Zusammenfassend bestätigt die Studie die gut belegte Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Thrombolyse mit 0,9 mg/kg KG innerhalb

von 4,5 Stunden. Die weitere Verwendung der Niedrigdosierung in den asiatischen Ländern wird durch die vorliegenden Ergebnisse nicht unterstützt. Der tendenziell bessere Outcome der Niedrigdosierung bei mit Acetylsalicylsäure oder anderen Plättchenhemmern vorbehandelten PatientInnen relativiert sich im Kontext einer rezenten Metaanalyse<sup>18</sup> mit einem Anteil von 33 % mit Aspirinvorbehandelten PatientInnen, die den Nutzen einer Thrombolyse mit 0,9 mg/kg KG eindeutig bestätigt. In der IST-3-Studie<sup>15</sup> findet sich mit einer OR von 1,2 sogar ein nichtsignifikanter Trend zugunsten der in den letzten 48 Stunden vor Thrombolyse mit Plättchenhemmern behandelten Subgruppe.

### Endovaskuläre Therapie: mechanische Thrombektomie (MT)

Die Ergebnisse der randomisierten Studien zeigen in großer Übereinstimmung, dass die mechanische Thrombektomie (MT) bei Verschlüssen der A. cerebri media bzw. der distalen A. carotis interna der neue Therapiestandard ist.

### Interventionsstudien

**MR CLEAN:** MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands; Berkhemer et al. 2015) schloss PatientInnen mit einem Verschluss der distalen Carotis und/oder der A. cerebri media ein.<sup>26</sup> Der Nachweis erfolgte in der Regel mittels CT- oder MR-Angiografie. Der Median des Schweregrades bei Aufnahme lag bei 17 (NIHSS-Score). Die endovaskuläre Therapie musste innerhalb von 6 Stunden nach Ereignisbeginn begonnen werden. Die Art der endovaskulären Therapie war der Interventionistin/dem Interventionisten überlassen (intraarterielle Thrombolyse mit Urokinase oder rt-PA und/oder mechanische Thrombektomie). „Stent-Retriever“ wurden bei 81,5 % der PatientInnen eingesetzt. Bei fehlender Kontraindikation erhielten alle PatientInnen eine intravenöse Thrombolyse (IVT) mit rt-PA (ca. 90 %). Der Median der Zeitlatenz zwischen Ereignisbeginn und Beginn der IVT war 85 Minuten. Offensichtlich wurde erst nach „Versagen“ der IVT zwischen den beiden Therapiearmen, mit versus ohne endovaskuläre Therapie, randomisiert. Der Median der Zeitlatenz zwischen Ereignisbeginn und Beginn der endovaskulären Therapie (Punktion der Arterie) betrug

Tab. 3: Empfehlungen: Mechanische Thrombektomie

	Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)
Die mechanische Thrombektomie wird, in Ergänzung zur intravenösen Thrombolyse (sofern indiziert), bei proximalen Verschlüssen im Bereich der vorderen Zirkulation bis zu einem Zeitfenster von 6 Stunden empfohlen.	I, A
Die mechanische Thrombektomie kann auch bei PatientInnen erwogen werden, die zusätzlich eine Stenose bzw. einen Verschluss im extrakraniellen Abschnitt der A. carotis interna haben.	II, A
Ein hohes Alter alleine ist kein Grund, die mechanische Thrombektomie vorzuenthalten.	I, A
Bei Kontraindikation für eine intravenöse Thrombolyse (z. B. Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten und INR im therapeutischen Bereich) ist die mechanische Thrombektomie bei proximalem Verschluss der großen Hirnarterien (distaler Verschluss der A. carotis, proximaler Verschluss der A. cerebri media) die Therapie der ersten Wahl.	I, A
PatientInnen mit radiologischen Zeichen eines ausgedehnten Infarkts (z. B. ASPECT-Score < 6) sind wahrscheinlich für eine mechanische Thrombektomie nicht geeignet.	II, B
Analysen von Größen des Infarkts und der Penumbra durch multimodales Imaging korrelieren mit dem funktionellen Ergebnis nach mechanischer Thrombektomie und können zur Auswahl der PatientInnen verwendet werden.	III, B
PatientInnen mit akutem Verschluss der A. basilaris können in Ergänzung zur intravenösen Thrombolyse mit mechanischer Thrombektomie behandelt werden.	IV, C

Blau = neu gegenüber Positionspapier 2014

260 Minuten. Die Anforderungen an die Bildgebung waren gering. CCT und CTA mit Nachweis des Gefäßverschlusses waren ausreichend. Es wurde nicht gefordert, das Ausmaß des „rettbaren Hirngewebes“ durch eine geeignete Bildgebung zu definieren. Das Konzept der Studie war, die klinische und radiologische Entscheidung so einfach wie möglich zu gestalten. Die Studie, in die 500 PatientInnen eingeschlossen wurden, war eindeutig positiv: Mit einer endovaskulären Behandlung waren 32,6 % der PatientInnen nach 3 Monaten unbehindert in allen Aktivitäten des täglichen Lebens (Rankin-Skala 0–2), während ohne diese Therapie nur 19,1 % der PatientInnen dieses gute Ergebnis erreichten. Der Unterschied war signifikant.

**REVASCAT:** REVASCAT (Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset; Jovin et al. 2015) wurde nach Vorliegen der positiven Studienergebnisse von

MR CLEAN nach Einschluss von 206 PatientInnen abgebrochen.<sup>27</sup> Geplant war der Einschluss von 690 PatientInnen. Eingeschlossen waren PatientInnen mit distalem Carotis-Verschluss und/oder Verschluss der A. cerebri media. Die PatientInnen wurden zwischen IVT alleine oder der Kombination IVT und mechanischer Thrombektomie mit dem Stent-Retriever „Solitaire“ randomisiert. Im IVT+MT-Arm lag der Median der Zeitspanne vom Ereignisbeginn bis zum Beginn der IVT bei 117 Minuten und vom Ereignisbeginn bis zum Beginn der MT bei 269 Minuten. Bei den meisten PatientInnen (87,4 %) wurde die mechanische Embolektomie innerhalb von 6 Stunden begonnen. Auch bei REVASCAT waren die Anforderungen an die Bildgebung gering: CCT und CTA waren ausreichend. Im Unterschied zu MR CLEAN wurde die Ausdehnung des hypodensen Areals begrenzt (ASPECT-Score < 7 als Ausschlusskriterium). Trotz der kleinen Fallzahl von 206 PatientInnen war das Ergebnis signifikant positiv: Bei IVT + MT erreichten 43,7 % der PatientInnen ein gutes Ergebnis (Rankin-Skala 0–2) im Unterschied zu 28,2 % der PatientInnen bei alleiniger IVT.

**EXTEND-IA:** EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial; Campbell et al. 2015) plante, 100 PatientInnen einzuschließen.<sup>28</sup> Die Studie wurde nach Bekanntwerden von MR CLEAN nach 70 eingeschlossenen PatientInnen abgebrochen. Eingeschlossen waren PatientInnen mit akutem Verschluss der distalen A. carotis und/oder der A. cerebri media. Die Kernzone des Infarkts („irreversible strukturelle Läsion“) durfte nicht größer als 70 ml sein, und es musste „rettbares Hirngewebe“ nachweisbar sein. Diese Parameter wurden auf Basis einer automatisierten Analyse des Perfusion-CT bestimmt. Die PatientInnen wurden in einen Therapiearm mit alleiniger IVT und einen Therapiearm mit der Kombination IVT + MT (Solitaire) randomisiert. Auch diese Studie war signifikant positiv: 72 % der 35 PatientInnen mit IVT + MT waren nach 3 Monaten in allen Aktivitäten des Lebens unbehindert im Unterschied zu 33 % der PatientInnen, die nur die Standardtherapie (IVT) erhielten. EXTEND-IA zeigte die Wirksamkeit der MT bei einem Kollektiv von gut ausgewählten PatientInnen mit kleinem Infarkt und ausreichend rettbarem Hirngewebe. Nach 3 Monaten wurde eine absolute Risikoreduktion für eine relevante Behinderung von ca. 40 % erreicht.

**SWIFT PRIME:** Auch die SWIFT-PRIME-Studie (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment; Saver et al. 2015) wurde in der Interimsanalyse aufgrund des Nachweises der Wirksamkeit der endovaskulären Therapie abgebrochen.<sup>29</sup> Eingeschlossen waren 196 PatientInnen mit Verschluss der distalen A. carotis interna und/oder der A. cerebri media. IVT + MT war der alleinigen Gabe der intravenösen Thrombolyse signifikant überlegen: Der Anteil der PatientInnen, die in allen Aktivitäten des täglichen Lebens unbehindert blieben, war in der IVT+MT-Gruppe mit 60 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe (35 %).

**ESCAPE:** ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Randomization Times; Goyal et al. 2015) wurde ebenfalls abgebrochen, da eine Interimsanalyse bereits die Wirksamkeit nachgewiesen hatte.<sup>30</sup> Die Studie war CT-basiert. Einschlusskriterium war ein proximaler Verschluss (distale A. carotis interna und/oder A. cerebri media). Die Kernzone des Infarkts musste klein sein (ASPECT-Score

**Tab. 4: Mechanische Thrombektomie – Versorgungsstruktur und Art der Diagnostik**

	<b>Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)</b>
Kriterien für Ausbildung und Zertifizierung für den neurointerventionellen Eingriff müssen ebenso wie eine entsprechende Fallzahl von Eingriffen erfüllt sein.	II, A
Neurointerventionell tätige Ärztinnen und Ärzte sollten eine entsprechende Ausbildung und Erfahrung haben, die nationalen/internationalen Empfehlungen entsprechen.	II, A
Die Versorgungseinheit (Stroke Unit) muss Erfahrung im raschen Einsatz der intravenösen Thrombolyse (IVT) haben. Alle Zeitabläufe („Door-to-Needle-Time“; Beginn der Angiografie; Dauer der mechanischen Thrombektomie) müssen als Indikatoren der Prozessqualität dokumentiert und beurteilbar sein (z. B. Benchmarking).	II, A
Akutes Schlaganfall-Imaging sollte zumindest CT/CTA oder MR/MRA und die Analyse des ASPECT-Scores umfassen. Entsprechende Erfahrungen müssen in der (neuro-)radiologischen Abteilung vorhanden sein.	II, A
Der Nachweis eines proximalen Hirnarterienverschlusses durch nichtinvasives Imaging ist eine Grundlage für die Entscheidung zur mechanischen Thrombektomie (A, I). Ein NIHSS-Score > 9 Punkte innerhalb von 3 bzw. > 7 Punkte innerhalb von 6 Stunden kann als Hinweis auf einen proximalen Gefäßverschluss gewertet werden.	II, B
Die mechanische Thrombektomie sollte so rasch wie möglich nach Indikationsstellung erfolgen. Es müssen alle Anstrengungen unternommen werden, um jede Verzögerung bis zum Einsatz der mechanischen Thrombektomie zu verhindern.	I, A
Die mechanische Thrombektomie sollte die Durchführung der intravenösen Thrombolyse (wenn indiziert) nicht verhindern. Die intravenöse Thrombolyse sollte die Durchführung der mechanischen Thrombektomie nicht verzögern.	I, A

Blau = neu gegenüber Positionspapier 2014

**Tab. 5: Mechanische Thrombektomie – Qualitätsindikatoren, Mindest- und Zielwerte**

	<b>Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)</b>
Zeiten (Ereignisbeginn [falls bekannt]; Zeitpunkt der ersten Darstellung des proximalen Hirnarterienverschlusses in der Bildgebung; Beginn der Angiografie; Wiederherstellung der Perfusion) sind zur Evaluierung der Prozessqualität zu dokumentieren.	II, A
Die Zeit zwischen der ersten Darstellung des proximalen Hirnarterienverschlusses (mit Entscheidung zur mechanischen Thrombektomie) und dem Beginn der Angiografie soll unter 90 Minuten liegen.	II, A
TICI IIb/III soll bei > 60 % der PatientInnen mit mechanischer Thrombektomie erreicht werden.	I, A
Benchmarking der Zielwert-Erreichung und/oder externes Audit werden empfohlen.	II, A

Blau = neu gegenüber Positionspapier 2014

6–10). Es musste auch eine mäßige bis gute kollaterale Perfusion vorhanden sein (> 50 % Füllung der leptomeningealen Gefäße im Versor-

gungsbereich des betroffenen Gefäßgebietes). 316 PatientInnen waren eingeschlossen. Randomisiert wurde zwischen einer Standardbehand-

**Tab. 6: Empfehlungen: Prähospitaler Versorgung**

	<b>Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)</b>
Eine enge Kooperation des Schlaganfall-Netzwerks Österreichs mit den Rettungsorganisationen wird angestrebt. Eine einheitliche Erfassung des Schlaganfalls in den Leitstellen, kontinuierliche Weiterbildungen des Rettungspersonals und Absprachen der Versorgungswege sind erforderlich. Eine Arbeitsgruppe soll eingerichtet werden.	IV, GCP
Bei gleicher räumlicher Entfernung sollten PatientInnen mit einem schweren Schlaganfall (Verdacht auf „Large Vessel Occlusion“) an eine Stroke Unit mit der Möglichkeit der mechanischen Thrombektomie gebracht werden. Eine strukturierte klinische Diagnostik (z. B. RACE-Skala, Rapid Arterial occlusion Evaluation; Pérez de la Ossa et al. 2014) kann für die präklinische Triage geeignet sein.	III, C
Krankenhäuser (Stroke Unit) ohne Möglichkeit der mechanischen Thrombektomie müssen ein Procedere mit dem Rettungswesen festlegen, geeignete PatientInnen rasch an eine Stroke Unit mit mechanischen Thrombektomie zu verlegen, um eine Intervention innerhalb von maximal 6 Stunden zu ermöglichen. Auch in diesem Fall sollte die Zeit zwischen der ersten Darstellung des proximalen Hirnarterienverschlusses (mit Entscheidung zur mechanischen Thrombektomie) und dem Beginn der Angiografie unter 90 Minuten liegen.	II, A

Blau = neu gegenüber Positionspapier 2014

lung (in der Regel IVT) alleine und Standardbehandlung plus MT. Der Anteil der PatientInnen mit einem guten 3-Monats-Ergebnis (Rankin-Skala 0–2) wurde durch die MT von 29,3 auf 53,0 % erhöht.

**THRACE:** THRACE (THRombectomie des Arteries Cerebrales; Bracad et al. 2016) wurde aufgrund der positiven Ergebnisse von MR CLEAN nach Einschluss von 414 PatientInnen abgebrochen.<sup>31</sup> Randomisiert wurden PatientInnen mit distalem Carotis-Verschluss, Verschluss der A. cerebri media oder der distalen A. basilaris in zwei Gruppen: intravenöse Thrombolyse alleine bzw. intravenöse Thrombolyse und nachfolgende MT. Der Anteil der PatientInnen mit einem guten 3-Monats-Ergebnis (Rankin-Skala 0–2) wurde durch die MT von 42 auf 53 % erhöht (OR 1,55; 95%-KI 1,05–2,30).

**Zusammenfassung der 6 Studien**

Sechs randomisierte Studien zeigen die Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie bei Verschlüssen der distalen A. carotis interna und/oder der proximalen A. cerebri media: Die absolute Risikoreduktion für Tod oder schwere Behinderung (Rankin-Skala 3–6) liegt zwischen 11 bzw. 13,5 % (THRACE, MR CLEAN) und 40 % (EXTEND-IA). Die NNT zur Verhinderung von Tod

oder schwerer Behinderung (Rankin-Skala 3–6) liegt zwischen 2,5 und 9. Studien mit sehr enger Patientenauswahl (kleine Kernzone des Infarkts, Nachweis von „rettbarem Hirngewebe“ [„mismatch“], vorhandene kollaterale Perfusion) haben die besten Ergebnisse und erreichen eine absolute Risikoreduktion für Tod oder schwere Behinderung von 40 %. Aber auch Studien mit breiter Auswahl aufgrund weniger Ein- und Ausschlusskriterien (Nachweis des Gefäßverschlusses mittels CT-Angiografie und Ausschluss einer größeren Infarzierung) zeigen die Wirksamkeit der MT. Die Effektgröße ist geringer, aber immer noch klinisch sehr relevant: ARR für Tod oder schwere Behinderung von 13,5 bzw. 15,5 %. Die „Stent-Retriever“-Technologie hat zu den positiven Studienergebnissen geführt. Einige der Studien hatten eine Altersbegrenzung (z. B. SWIFT PRIME mit 80 Jahren). Andere Studien hoben die Altersbegrenzung von 80 auf 85 Jahre an (REVASCAT) oder hatten keine Altersbegrenzung (MR CLEAN). Die Metaanalyse aller randomisierten Studien zeigte, dass der Nutzen der MT unabhängig vom Alter und auch in verschiedenen Subgruppen nachweisbar ist (Campbell et al. 2016).<sup>32</sup> Die mechanische Thrombektomie ist wie die i. v. Thrombolyse zeitkritisch und effizienter, je früher sie durchgeführt wird bzw. je schneller nach Symptombeginn Reperfusion und Rekanalisation erzielt werden

können.<sup>33</sup> Der Median der Zeitspanne von Ereignisbeginn bis zum Beginn der Angiografie betrug zwischen 185 Minuten (ESCAPE) und 269 Minuten (REVASCAT). Wenn vor der MT eine IVT durchgeführt wurde (was außer bei Vorliegen von Kontraindikationen der Fall war), dann erfolgte diese innerhalb von 4 ½ Stunden.

**Versorgungsnetzwerk „endovaskuläre Therapie“ in Österreich**

Die MT soll auf Basis des Stroke-Unit-Netzwerks möglichst bald in allen Versorgungsregionen Österreichs über 24 h/7 d verfügbar sein. Auf Basis der Ergebnisse der österreichischen Schlaganfall-Datenbank wird angenommen, dass 200 PatientInnen/1 Million EinwohnerInnen jährlich mittels MT zu behandeln sein werden. Zur Sicherung der Versorgungsqualität wurde in Österreich ein Register etabliert (Endostroke-Register). Erste Ergebnisse zur Versorgungsqualität wurden berichtet (Serles et al. 2016).<sup>34</sup>

Die europäischen Gesellschaften (Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN)<sup>35</sup> haben ihre Empfehlungen veröffentlicht. In weiterer Folge wurden von Vertretern der relevanten europäischen Organisationen (European Academy of Neurology, EAN; European Association of Neurosurgical Societies, EANS; European Society of Emergency Medicine, EuSEM; European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy, ESMINT; European Society of Neuroradiology, ESNR; European Stroke Organisation, ESO) Empfehlungen für die praktische Umsetzung der mechanischen Thrombektomie mitgeteilt (Fiehler et al. 2016).<sup>36</sup> Die Empfehlungsstärke und die Qualität der Studienlage wurden in den Konsensus-Mitteilungen in anderer Art und Weise graduiert als in anderen Abschnitten des österreichischen Positionspapiers. Die Klassifikation wurde möglichst adäquat in die Form des österreichischen Konsensuspapiers übertragen.

**Orale Antikoagulation:  
Direkte orale Antikoagulanzen  
(DOAK)**

Bisher waren neben den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) drei DOAK (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) in Österreich in der Indikation der Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Alle Interventionsstudien haben ge-



zeigt, dass die DOAK den VKA zumindest gleichwertig und in vielerlei Hinsicht sogar überlegen sind.<sup>37–39</sup> Hinsichtlich Indikation, klinischer Handhabung und Monitoring wird auf das Positionspapier 2014 und Empfehlungen von anderer Fachgesellschaften verwiesen.<sup>3,40</sup> Mit dem Faktor-Xa-Hemmer Edoxaban ist der vierte Gerinnungshemmer aus der Riege der DOAK seit dem Jahr 2015 in den Ländern der EU verfügbar. Im November 2015 hat die EMA Idarucizumab als Antidot für Dabigatran zugelassen, um in dringenden Fällen/Notfällen oder in Situationen von lebensbedrohlichen oder unkontrollierten Blutungen schnell und spezifisch die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran umzukehren. Im Folgenden werden die Interventionsstudien, die zur Zulassung der DOAK geführt haben, besprochen.

## Interventionsstudien

**Apixaban** wurde bei insgesamt 23.800 PatientInnen mit Vorhofflimmern in den beiden zulassungsrelevanten doppelblind randomisierten Studien ARISTOTLE (n = 18,201) und AVERROES (n = 5,599) untersucht. In ARISTOTLE<sup>39</sup> wurde 2-mal täglich 5 mg Apixaban mit dosisadjustiertem Warfarin (INR 2–3) verglichen. Die Ereignisraten für den primären Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) waren signifikant niedriger in der Apixaban-Gruppe als unter der Behandlung mit Warfarin (HR 0,79; 95%-KI = 0,66–0,95; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit und p = 0,01 für Überlegenheit). Im primären Sicherheitsendpunkt „Major“-Blutungen traten unter Apixaban signifikant weniger Blutungen auf. Auch die Rate intrakranieller Blutungen war unter Apixaban signifikant geringer als unter Warfarin. Darüber hinaus waren schwerere gastrointestinale Blutungen unter Apixaban nicht häufiger als unter Warfarin. In AVERROES<sup>41</sup> wurden 5.599 PatientInnen mit Vorhofflimmern eingeschlossen, die entweder VKA nicht einnehmen wollten oder nach Ansicht des behandelnden Arztes nicht für eine VKA geeignet waren. Die Studie wurde aufgrund der überlegenen Wirksamkeit von Apixaban frühzeitig abgebrochen. Apixaban reduzierte in einer Tagesdosis von 2-mal 5 mg im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (81 bis 324 mg/Tag) die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie signifikant (1,6 % Schlaganfälle/Embolien pro Jahr unter Apixaban vs. 3,7 % unter Acetylsalicylsäure [HR 0,45; 95%-KI = 0,32–0,62; p < 0,001]). In der ITT-Analyse war die Rate an

schweren Blutungen in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (1,4 %/Jahr unter Apixaban vs. 1,2 %/Jahr unter Acetylsalicylsäure [HR 1,13; 95%-KI = 0,74–1,75; p = 0,57]). In der On-Treatment-Analyse lag die Rate an schweren Blutungen bei 1,4 %/Jahr unter Apixaban und 0,9 %/Jahr unter Acetylsalicylsäure (HR 1,54; 95%-KI = 0,96–2,45; p = 0,07).

**Dabigatran:** In der RE-LY<sup>TM</sup>-Studie<sup>37</sup> wurden 18.113 PatientInnen mit Vorhofflimmern und Insultrisiko (mittlerer CHADS-Score 2,1) in drei Arme randomisiert, entweder VKA (Warfarin, INR 2,0–3,0), niedrig dosiertes Dabigatran (2-mal 110 mg/Tag) oder höher dosiertes Dabigatran (2-mal 150 mg/Tag).

Primäres Zielkriterium war der Nachweis, dass zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie Dabigatran in beiden Dosierungen nicht schlechter als Warfarin ist (Nachweis der „Nichtunterlegenheit“). Beide Dosisvarianten von Dabigatran waren VKA nicht unterlegen (p < 0,001). Die höhere Dosis Dabigatran – 150 mg 2-mal täglich – führte zu einer statistisch signifikanten Überlegenheit gegenüber VKA (HR 0,65; 95%-KI = 0,52–0,81; p < 0,0001). Dies bedeutet, dass eine relative Reduktion des Schlaganfallrisikos um 35 % und eine absolute Risikoreduktion von 0,6 % pro Jahr gegeben ist. Die „Major“-Blutungsrate kamen unter Dabigatran 2-mal 110 mg signifikant seltener vor (p < 0,003), unter Dabigatran 2-mal 150 mg waren sie in beiden Gruppen vergleichbar. Unter Dabigatran 2-mal 150 mg war ein höherer Anteil an gastrointestinalen Blutungen zu beobachten. Beide Dosisvarianten von Dabigatran zeigten im Vergleich zu VKA eine signifikant geringere Rate an intrakraniellen Blutungen (0,23 % unter Dabigatran 2-mal 110 mg, 0,30 % unter Dabigatran 2-mal 150 mg vs. 0,74 % unter Warfarin). Zudem waren unter Dabigatran – 150 mg 2-mal täglich – nicht nur weniger Schlaganfälle insgesamt, sondern auch signifikant weniger ischämische Rezidiv-Schlaganfälle im Vergleich zu VKA zu beobachten. Diener et al.<sup>42</sup> analysierten eine vordefinierte Subpopulation bei PatientInnen mit vorherigem Schlaganfall oder TIA. Es konnte anhand von 3.623 PatientInnen gezeigt werden, dass die Behandlung mit Dabigatran hinsichtlich des Auftretens eines Rezidiv-Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie ein mit der Gesamtstudie vereinbares Ergebnis zeigt (relatives Risiko gegenüber Warfarin: 2-mal 110 mg/Tag Dabigatran: 0,84; [95%-KI = 0,58–1,20; p = 0,62 für Interaktion]; 2-mal 150 mg/Tag

Dabigatran: 0,75 [95%-KI = 0,52–1,08; p = 0,34 für Interaktion]). Nach Ende der RE-LY<sup>TM</sup>-Studie wurden die beiden Arme mit Dabigatran als RE-LY-ABLE<sup>TM</sup> mit 5.851 PatientInnen für weitere 2–3 Jahre fortgeführt. Im Jahre 2013 wurden die ersten Langzeit-Daten publiziert, in denen eine konstant gute Effektivität und Sicherheit dokumentiert werden konnte<sup>43</sup>.

**Edoxaban:** In die ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie wurden 21.105 PatientInnen mit Vorhofflimmern und moderatem bis hohem ischämischen Risiko eingeschlossen.<sup>44</sup> Die Randomisierung erfolgte zu drei Studienarmen: Warfarin (INR-Zielwert 2–3), Edoxaban 60 mg 1-mal täglich, Edoxaban 30 mg 1-mal täglich. In beiden Edoxaban-Studienarmen wurde im Falle einer eGFR von 30–50 ml/min, Körpergewicht ≤ 60 kg, oder Begleittherapie mit Verapamil oder Quinidin die Dosis auf 30 mg bzw. 15 mg halbiert. Die mediane prospektive Beobachtungszeit betrug 2,8 Jahre. Das Durchschnittsalter der StudienteilnehmerInnen lag bei 72 Jahren, 38 % waren weiblich, der mittlere CHADS2 Score betrug 2,8 Punkte.

Im Studienarm mit 60 mg Edoxaban ergaben sich eine jährliche Inzidenz an Schlaganfällen oder systemischen embolischen Ereignissen (SEE) von 1,1 % gegenüber 1,50 % in der Warfarin-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,79; 97,5%-Konfidenzintervall [KI] 0,63–0,99; p < 0,001 bezogen auf Nichtunterlegenheit) sowie eine signifikant um 20 % reduzierte Rate schwerer Blutungen (2,75 vs. 3,43 % pro Jahr; HR 0,80; 95%-KI 0,71–0,91; p < 0,001 bezogen auf Überlegenheit). Im Studienarm mit 30 mg Edoxaban lag die jährliche Inzidenz an Schlaganfällen oder SEE bei 1,61 versus 1,50 % bei Warfarin (HR 1,07; 97,5%-KI 0,87–1,31; p = 0,005 bezogen auf Nichtunterlegenheit). Die Rate schwerer Blutungen war signifikant um 5 % reduziert (1,61 vs. 3,43 % pro Jahr; HR 0,47; 95%-KI 0,41–0,55; p < 0,001 bezogen auf Überlegenheit).

Die jährliche Inzidenz an intrakraniellen Hämorrhagien betrug 0,39 % im Behandlungsarm mit 60 mg Edoxaban (HR 0,47; 95%-KI 0,34–0,63; p < 0,001) und 0,26 % im 30-mg-Behandlungsarm (HR 0,30; 95%-KI 0,21–0,43; p < 0,001) – jeweils im Vergleich zu 0,85 % unter Warfarin. Tödliche Blutungen traten mit einer Rate von 0,21 % pro Jahr im Behandlungsarm mit 60 mg Edoxaban auf (HR 0,55; 95%-KI 0,36–0,84; p = 0,006) und mit 0,13 % pro Jahr im 30-mg-Behandlungsarm (HR 0,35; 95%-KI 0,21–0,57; p < 0,001) – jeweils im Vergleich zu 0,38 %

unter Warfarin. Die korrespondierenden Raten an kardiovaskulärer Mortalität waren 3,17 % für Warfarin versus 2,74 % für 60 mg Edoxaban (HR 0,86; 95%-KI 0,77–0,97; p = 0,01) versus 2,71 % für 30 mg Edoxaban (HR 0,85; 95%-KI 0,76–0,96; p = 0,008). Die korrespondierenden Raten an sekundären Endpunkten (kombinierter

Endpunkt aus Schlaganfall, SEE oder kardiovaskulärer Tod) waren 4,43 % für Warfarin vs. 3,85 % für 60 mg Edoxaban (HR 0,87; 95%-KI 0,78–0,96; p = 0,005) versus 4,23 % für 30 mg Edoxaban (HR 0,95; 95%-KI 0,86–1,05; p = 0,32). Die Zulassung in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erfolgte für die 60 mg

Tages-Dosierung mit der Möglichkeit zur Dosisreduktion auf 30 mg täglich bei mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCL) 15–50 ml/min), geringem Körpergewicht ≤ 60 kg, oder gleichzeitiger Anwendung der P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

**Tab. 7: Empfehlungen: Antikoagulation bei kardiogenen thromboembolischen Ereignissen**

	<b>Evidenzgrad (Klasse I–IV) Empfehlungen (Level A–C, GCP)</b>
Bei PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall mit Vorhofflimmern wird, so keine Kontraindikationen vorliegen, die orale Antikoagulation empfohlen. Beim nichtvalvulären Vorhofflimmern können Vitamin-K-Antagonisten (dosisadjustiert, mindestens 70 % der Zeit im therapeutischen Bereich mit Ziel-INR 2–3) oder direkte orale Antikoagulanzen (direkter Thrombininhibitor: Dabigatran; orale Faktor-Xa-Inhibitoren: Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) zum Einsatz kommen.	I, A
Die Wahl der antithrombotischen Therapie sollte auf den absoluten Risiken für Schlaganfall/Thromboembolie und Blutungen und dem tatsächlichen klinischen Nutzen für den individuellen Patienten/die individuelle Patientin basieren.	I, A
Indikation, Kontraindikationen, Dosierungsempfehlungen und Warnhinweise der Fachinformationen sind genau zu beachten. Eine Re-Evaluation der Vorteile, Risiken und der Notwendigkeit einer antithrombotischen Therapie sollte in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. In jedem Fall sollte sowohl unter Vitamin-K-Antagonisten als auch unter DOAK der Patient/die Patientin einen Medikationspass bei sich tragen, in dem das Medikament, dessen Dosierung sowie die Diagnose(n) vermerkt sind.	IV, GCP
Die direkten oralen Antikoagulanzen (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) sollten bei PatientInnen mit TIA oder ischämischem Schlaganfall mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles gegenüber den VKA bevorzugt werden.	II, B
Die Kontrolle der Nierenfunktion (Kreatinin und eGFR) sollte zu Beginn einer Therapie mit jedem DOAK sowie im Verlauf in regelmäßigen Abständen erfolgen. Die Kontrollen sollen jährlich durchgeführt werden; bei moderater Niereninsuffizienz sollte die Nierenfunktion mindestens 2–3-mal pro Jahr bestimmt werden.	IV, GCP
Bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und einer TIA sollte die OAK zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Ausschluss (CT, MRT) eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls begonnen werden.	II, B
Nach leichtem ischämischen Insult und Vorhofflimmern kann die orale Antikoagulation innerhalb von 3–14 Tagen begonnen werden. Bei großen Hirninfarkten und unkontrolliertem Hypertonus sollte mit der Einleitung einer Antikoagulation länger zugewartet werden.	IV, GCP
Der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohres kann bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko bei Kontraindikationen gegen eine Langzeittherapie mit oralen Antikoagulanzen in Erwägung gezogen werden.	IV, GCP
Bei SchlaganfallpatientInnen mit akutem Myokardinfarkt und echokardiografisch gesichertem muralen Thrombus ist neben der Gabe von ASS zur Prophylaxe eines Re-Insults die Indikation zu einer oralen Antikoagulation mit VKA (INR 2,0–3,0) für die Dauer von 3–1 Monaten gegeben.	II, B
Bei PatientInnen mit rheumatischen Herzklappenerkrankungen (Mitralklappe) ist aufgrund des sehr hohen systemischen Reembolierisikos (Observationsstudien) eine Langzeitantikoagulation mit VKA zu empfehlen – unabhängig davon, ob Vorhofflimmern vorliegt oder nicht.	III, B
Die Verabreichung von Idarucizumab (Praxbind®) ist bei PatientInnen unter Dabigatran-Therapie indiziert, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung für Notfalloperationen bzw. dringende Eingriffe oder lebensbedrohliche bzw. nicht beherrschbare Blutungen, u. a. auch bei intrazerebralen Blutungen, erforderlich ist.	IV, GCP

Grün = modifiziert zum Positionspapier 2014  
 Schwarz = unverändert zum Positionspapier 2014  
 Blau = neu gegenüber Positionspapier 2014

**Rivaroxaban:** In der ROCKET-AF-Studie<sup>38</sup> wurden 14.264 PatientInnen mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko (CHADS-Score: Mittelwert 3,48) mit Rivaroxaban (1-mal 20 mg) oder Warfarin behandelt. Im primären Endpunkt (Insult und nichtzerebrale Embolien) zeigte sich eine Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin für die gesamte Studienpopulation (ITT-Analyse: HR von 0,88; 95%-KI = 0,74–1,03;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit und  $p = 0,12$  für Überlegenheit). Die Häufigkeit von „Major“-Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Rate an intrakranielle Blutungen war unter Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin statistisch signifikant seltener (0,5 % vs. 0,7 %,  $p < 0,02$ ), gastrointestinale Blutungen waren dagegen signifikant häufiger (3,2 % vs. 2,2 %,  $p < 0,001$ ). In einer Subgruppe<sup>45</sup> von 7.468 PatientInnen mit vorherigem Schlaganfall oder TIA (52,4 % der Studienpopulation) konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Rivaroxaban hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie ein mit der Gesamtstudie vereinbares Ergebnis zeigt (relatives Risiko gegenüber Warfarin: 0,94; 95%-KI = 0,77–1,16;  $p = 0,23$  für Interaktion).

## Metaanalyse DOAK

Gemäß einer 2014 im Lancet publizierte Metaanalyse<sup>46</sup>, welche alle vier DOAK (Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) bei PatientInnen mit nichtvalvulär bedingtem Vorhofflimmern mit Warfarin verglich, führten die DOAK zu einer signifikanten 19-prozentigen Abnahme von Schlaganfällen oder systemischen Embolien (RR 0,81, 95%-KI 0,73–0,91;  $p < 0,0001$ ) und zu einer (nichtsignifikanten) Abnahme der schweren Blutungen, wobei die gastrointestinales Blutungen um 25 % häufiger (RR 1,25; 95%-KI 1,01–1,55), die intrakraniellen Blutungen hingegen deutlich seltener auftraten (RR 0,48; 95 KI 0,39–0,59) und die Gesamtmortalität signifikant um 10 % geringer ausfiel (RR 0,90; 95%-KI 0,85–0,95). Die Reduktion von Schlaganfällen war vorwiegend bedingt durch eine Reduktion hämorrhagischer Insulte (RR 0,49; 95%-KI 0,38–0,64;  $p < 0,0001$ ). Hinsichtlich der Vermeidung ischämischer Schlaganfälle und Myokardinfarkte

bestand kein signifikanter Unterschied zwischen DOAK und VKA.

## Antidot für DOAK

Die Entwicklung eines spezifischen Antidots zur raschen Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von DOAK ist von großer klinischer Bedeutung, um in dringenden Fällen/Notfällen oder in Situationen von lebensbedrohlichen oder unkontrollierten Blutungen schnell und spezifisch die gerinnungshemmende Wirkung umzukehren.<sup>56</sup>

**Antidot für Dabigatran:** Idarucizumab ist das erste Antidot, das im November 2015 von der EMA als Antidot für Dabigatran zugelassen wurde. Idarucizumab ist ein vollhumanisierter Antikörper ohne F<sub>c</sub>-Fragment mit 350-fach höherer Affinität zu Dabigatran als zu Thrombin. Idarucizumab bindet nach intravenöser Gabe als Bolus sowohl freies wie auch an Thrombin gebundenes Dabigatran und neutralisiert dessen Wirkung hoch effizient.<sup>47,48</sup> Die initiale Halbwertszeit (HWZ) von Idarucizumab liegt bei 45 Minuten, die terminale HWZ bei 4,5–9,0 Stunden. Idarucizumab wird renal abgebaut und in höheren Dosen auch direkt renal eliminiert. Eine Vortherapie mit Dabigatran hat keinen erkennbaren Effekt auf die Pharmakokinetik von Idarucizumab.<sup>49</sup> Die verabreichte Standarddosis beträgt 5 g. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Verabreichung von Idarucizumab ist bei medizinischen Notfällen wie nicht aufschiebbarer Akutoperationen, schweren Verletzungen und lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen, u. a. auch bei intrazerebralen Blutungen, bei PatientInnen indiziert, die unter einer oralen Antikoagulation mit Dabigatran stehen. Idarucizumab inaktiviert nach intravenöser Gabe die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran sofort und komplett, ohne pro- oder antikoagulatorischen Effekt.<sup>48</sup> Dies zeigen Studien bei gesunden Freiwilligen mit normaler Nierenfunktion im Alter von 21 bis 80 Jahren sowie bei PatientInnen mit geringer oder moderater Niereninsuffizienz.<sup>49, 50</sup> Die Gabe von Dabigatran 24 Stunden nach Applikation von Idarucizumab führte wieder zum erwarteten gerinnungshemmenden Effekt. Bei nochmaliger Gabe von Idarucizumab nach zwei Monaten wurde ein ver-

gleichbarer Effekt erzielt, und es traten keine Komplikationen auf.

Die Zwischenauswertung der Zulassungsstudie RE-VERSE AD<sup>51</sup> bestätigt die Wirkung von Idarucizumab bei 90 PatientInnen, bei denen unter Dabigatran eine unkontrollierbare oder lebensbedrohende Blutung auftrat bzw. die einen dringenden chirurgischen Eingriff oder eine dringende Intervention benötigten. Die PatientInnen erhielten die Gesamtdosis von Idarucizumab 5 g aufgeteilt auf 2-mal 2,5 g als 50-ml-Bolus im Abstand von maximal 15 Minuten. Die Dosierung war darauf ausgerichtet, die gesamte Dabigatran-Menge im Körper zu antagonisieren (basierend auf der 99-prozentigen Perzentile der in der RE-LY<sup>TM</sup>-Studie gemessenen Dabigatran-Plasmakonzentrationen). Der primäre Endpunkt (vollständige Antagonisierung des Dabigatran-Effektes, gemessen mittels Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben [dTT oder der Ermittlung der Ecarin Clotting Time [ECT]], wurde in 100 % erreicht.<sup>48</sup> Die RE-VERSE AD wird demnächst publiziert.

Derzeit in Diskussion ist, ob PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall unter Dabigatran-Therapie in ausgewählten Fällen einer systemische Thrombolyse als Off-Label-Therapie zugeführt werden können, wenn zuvor eine sofortige Antagonisierung mit dem spezifischen Antidot Idarucizumab 2-mal 2,5 g erfolgt ist. Mehrere Fallberichte wurden hierzu rezent publiziert.<sup>52–55</sup>

## Antidot für direkte Faktor-Xa-Inhibitoren:

Andexanet alfa ist ein rekombinantes, modifiziertes Faktor-Xa-Molekül. Es fungiert als Faktor-Xa-Analogon und bindet alle direkten und indirekten Faktor-Xa-Inhibitoren. Folglich können diese nicht mehr an nativen Faktor Xa binden, und die normale Blutgerinnung wird wiederhergestellt. In Phase-III-Studien führte Andexanet alfa zu einer raschen Aufhebung des antikoagulatorischen Effektes von Anti-Faktor-Xa-Inhibitoren, gemessen anhand der Anti-Faktor-Xa-Aktivität, die für die Dauer der Infusion anhielt.

Derzeit läuft eine Studie an PatientInnen, die schwerwiegende Blutungskomplikationen erlitten haben (ANNEXA-4 ClinicalTrials.gov number NCT02329327).

Mit einer Zulassung von Andexanet ist erst dann zu rechnen, wenn die Ergebnisse dieser Studie vorliegen. ■

- 1 Positionspapier der ÖGSF – Update 2009. Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. Neurologisch; Supplementum 2007; 1–27
- 2 Positionspapier der ÖGSF – Update 2009. Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. Neurologisch; Supplementum 2009; 1–47
- 3 Positionspapier der ÖGSF – Update 2014. Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. Neurologisch; Supplementum 4/2014; 1–24
- 4 Hacke W et al., Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363(9411):768–74
- 5 Reeves M, Khoury J, Alwell K et al., Distribution of National Institutes of Health Stroke Scale in the Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke* 2013; 44:3211–3
- 6 Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ et al., Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from get with the guidelines-stroke. *Stroke* 2011; 42:3110–5
- 7 Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T et al., Outcome of Stroke With Mild or Rapidly Improving Symptoms. *Stroke* 2007; 38:2531–5
- 8 Rajasee V, Kidwell C, Starkman S et al., Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology* 2006; 67:980–4
- 9 Coutts SB, Modi J, Patel SK et al., What Causes Disability After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke?: Results From the CT And MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke* 2012; 43:3018–22
- 10 Hassan AE, Zacharatos H, Hassanzadeh B et al., Does Mild Deficit for Patients with Stroke Justify the Use of Intravenous Tissue Plasminogen Activator? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19:116–20
- 11 Denier C, Chassin O, Vandendries C et al., Thrombolysis in Stroke Patients with Isolated Aphasia. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41:163–9
- 12 Strbian D, Ahmed N, Wahlgren N et al., Intravenous Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients With Isolated Homonymous Hemianopia: Analysis of Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2012; 43:2695–8
- 13 Urrea X, Ariño H, Llull L et al., The Outcome of Patients with Mild Stroke Improves after Treatment with Systemic Thrombolysis. *PLOS ONE* 2013; 8:e59420
- 14 Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S et al., Thrombolysis in Patients With Mild Stroke: Results From the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2014; 45:765–9
- 15 IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 379:2352–63
- 16 Coutts SB, Lindley RI, Hill MD et al., Effect of thrombolysis in a minor stroke population. *Cerebrovasc Dis* 2014, Abstract ESC 2014, Nice
- 17 Khatri P, Tayama D, Cohen G et al., Effect of Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Patients With Mild Stroke in the Third International Stroke Trial-3: Post Hoc Analysis. *Stroke* 2015; 46:2325–7
- 18 Romano JG, Smith EE, Liang L et al., Outcomes in Mild Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis. *JAMA Neurol* 2015; 72:423
- 19 Emberson J, Lees KR, Lyden P et al., Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* 2014; 1–7
- 20 Lees, KR et al., Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke* 2016; 47:2373–9
- 21 Whiteley WN, Emberson J, Lees KR et al., Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016; 15(9):925–33
- 22 Kiechl S, Willeit J, Alteplase in acute ischaemic stroke: no time to slow down. *Lancet Neurol* 2016 Aug; 15(9):893–5
- 23 Arora R, Salamon E, Katz JM, Cox M, Saver JL, Bhatt DL, Fonarow GC, Peterson ED, Smith EE, Schwamm LH, Xian Y, Libman RB, Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients ≥ 90 Years of Age. *Stroke* 2016; 47(9):2347–54
- 24 Yamaguchi T et al., Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37:1810–5
- 25 Anderson CS et al., ENCHANTED Investigators and Co-Investigators. Low-dose versus standard dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016, 374:2378–88
- 26 Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al., A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:11–20
- 27 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al., Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1503780
- 28 Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al., Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372:1009–18
- 29 Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al., Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1415061
- 30 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al., Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:1019–30
- 31 Bracadar S, Ducrocq X, Mas JL et al., Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15:1138–47
- 32 Campbell BC, Hill MD, Rubiera M et al., Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke* 2016; 47:798–806
- 33 Jeffrey L et al., Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12):1279–88
- 34 Serles W, Gattlinger T, Mutzenbach S et al., Endovascular stroke therapy in Austria: a nationwide 1-year experience. *Eur J Neurol* 2016; 23:906–11
- 35 Wahlgren N, Moreira T, Michel P et al., Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016; 11:134–47
- 36 Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M et al., European recommendations on organisation of interventional care in acute stroke (EROICAS). *European Stroke Journal* 2016; 3:1–16
- 37 Connolly SJ et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139–51
- 38 Patel MR et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883–91
- 39 Granger CB et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11):981–92
- 40 Kirchhof P et al., ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38):2893–962
- 41 Connolly SJ et al., Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 March 3; 364(9):806–17
- 42 Diener HC et al., 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(12):1157–63
- 43 Connolly SJ et al., The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RE-LY-ABLE™) Study. *Circulation* 2013; 128(3):237–43
- 44 Giugliano RP et al., Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093–104
- 45 Hankey GJ et al., 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(4):315–22
- 46 Ruff CT 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
- 47 Schiele F et al., A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121:3554–3562
- 48 Syed YY, Idarucizumab: A Review as a Reversal Agent for Dabigatran. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(4):297–304
- 49 Glund S et al., A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 113:943–51
- 50 Glund S et al., Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015; 386:680–90
- 51 Pollack CV Jr et al., Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373(6):511–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60732-2. Epub 2015 Jun 15
- 52 Mutzenbach JS et al., Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after dabigatran reversal with idarucizumab – a case report. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2016; 3: 889–92
- 53 Berrouschot J et al., Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke* 2016; 47:1936–8
- 54 Schäfer N et al., Systemic thrombolysis for ischemic stroke after antagonizing dabigatran with idarucizumab—a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(8):e126–7
- 55 Hankey GJ et al., Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014; 9:627–32
- 56 Amish NR et al., Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Perioperative Setting. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017 (March 7); 135:604–33

**IMPRESSUM: Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Prim. Univ.-Doz. Dr. Elisabeth Fertl, Präsidentin der ÖGN. **Medieninhaber und Verlag:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: +43/1/407 31 11-0. **Hinweis:** Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Die Sponsoren für Druck und Versand haben keinerlei Einfluss auf die Inhalte des Supplementums.

Druck und Versand dieses Supplementums wurde ermöglicht durch die finanzielle Unterstützung von:

