

Starten en stoppen van antistolling rondom herseninfarct

M.I. Baharoglu
Haaglanden MC

Neurovasculaire nascholing 19 januari 2024

Belangen

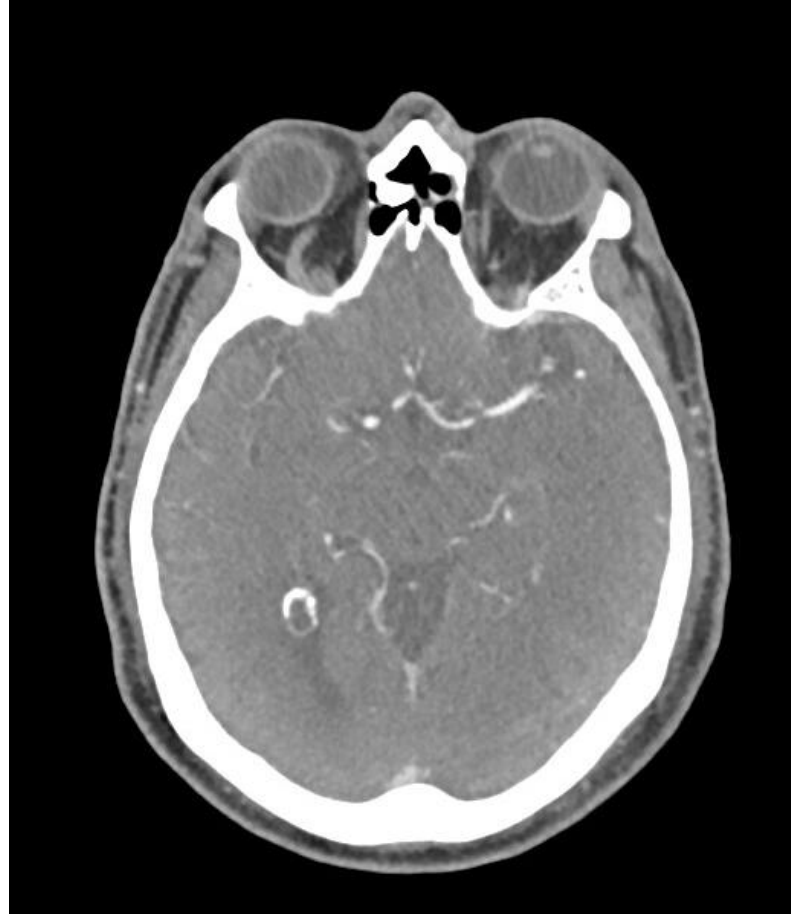
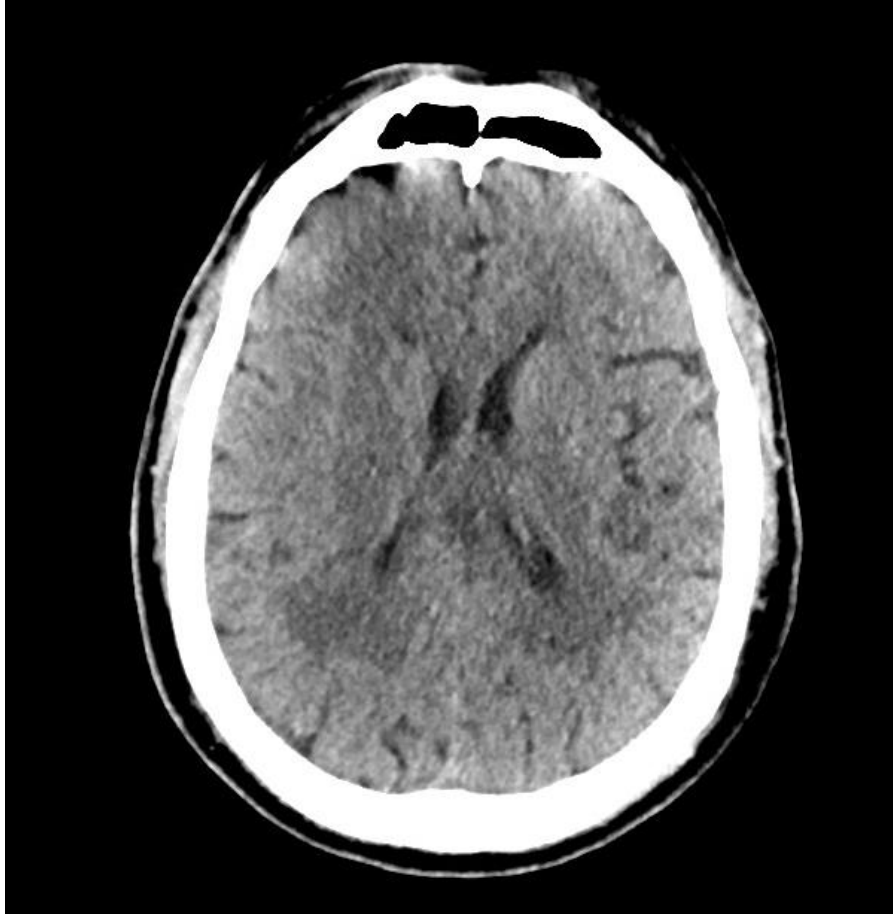
- Geen belangenverstrengelingen

U heeft dienst



- Man 60 jaar
- Voorgeschiedenis:
 - hypertensie
 - diabetes
 - perifeer vaatlijden
- Medicatie: o.a. ascal
- Anamnese: sinds zes uur krachtsverlies links
- Ambulance: atriumfibrilleren op scoop
- Neurologisch onderzoek:
 - dwangstand naar rechts
 - hemianopsie links
 - hemiparalyse links



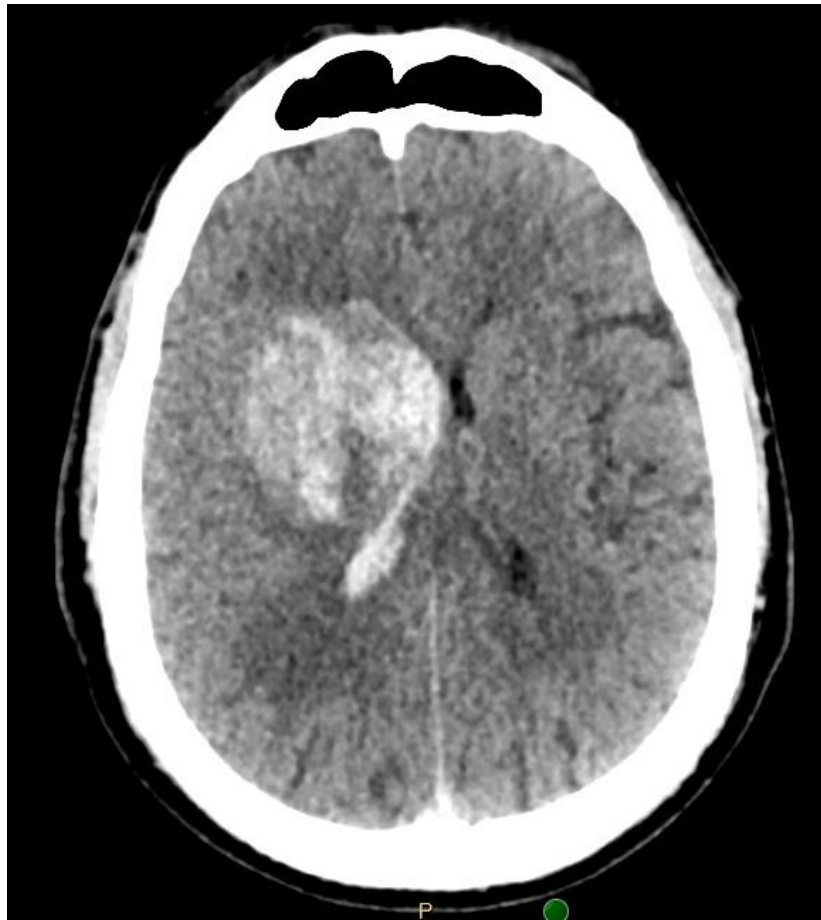


EVT

Patiënt
verbeterd

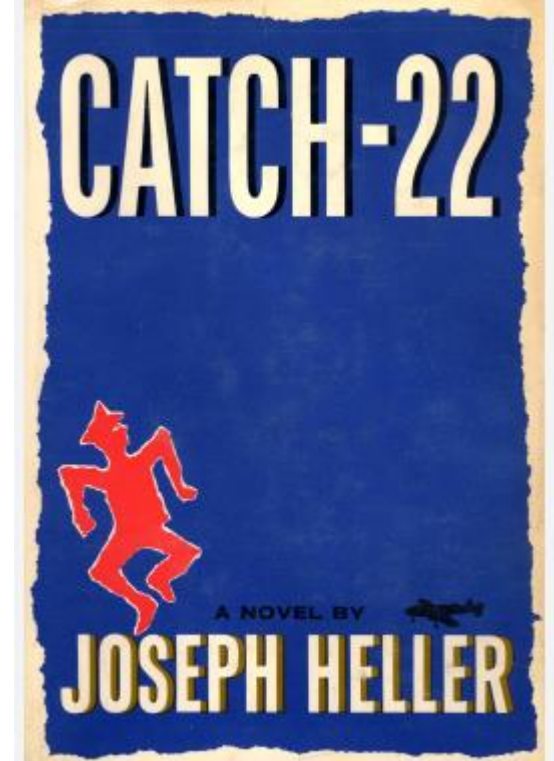
Start OAC

Volgende ochtend overdracht....



CATCH 22

- Herseninfarct en dus indicatie antistolling
- Risico op hemorragische transformatie



Reëel risico?

- ARTIS trial
- MrClean-MED

	Intention-to-treat		Per-protocol	
	Aspirin (n=322)	Standard treatment (n=320)	Aspirin (n=290)	Standard treatment (n=325)
Total number of patients with a SAE	61	43	56	44
Total number of SAEs	65	50	60	51
SICH	14	5	14	5
Other intracranial haemorrhage	0	1*	0	1*
Serious systemic bleeding	1	2	2	1

Safety outcomes†								
	Aspirin		Standard treatment		Aspirin		Standard treatment	
	n (%)	n (%)	OR	95% CI	n (%)	n (%)	OR	95% CI
Intracranial haemorrhage	134/272 (49%)	120/281 (43%)	1.25	(0.91-1.72)	147/298 (49%)	107/255 (42%)	1.35	(0.95-1.93)
Symptomatic intracranial haemorrhage	43 (14%)	23 (7%)	2.07	(1.21-3.52)	44 (13%)	22 (7%)	1.90	(1.11-3.26)
Extracranial haemorrhage	9 (3%)	13 (4%)	0.70	(0.30-1.67)	11 (3%)	11 (4%)	0.89	(0.38-2.08)
Embolisation in new territory during endovascular treatment	38 (12%)	37 (12%)	1.06	(0.65-1.72)	43 (13%)	32 (11%)	1.23	(0.75-2.00)
Infarction in new territory on MRI at 24 h or on non-contrast CT at 5-7 days	76/153 (50%)	86/165 (52%)	0.80	(0.55-1.16)	71/154 (46%)	91/164 (55%)	0.78	(0.54-1.14)
Death from any cause	79 (25%)	69 (22%)	1.23	(0.85-1.79)	86 (26%)	62 (21%)	1.32	(0.91-1.91)

† Institutes of Health Stroke Scale.

Table 2: Serious adverse events

Herseninfarct en hersenbloeding

+ VOLGEN

Initiatief: NVN

Aantal modules: 60

Bijlagen

Download richtlijn


Herseninfarct en hersenbloeding

Zoeken binnen deze richtlijn



Alles openklappen



1. Startpagina - Herseninfarct en hersenbloeding
2. Acute opvang herseninfarct/-bloeding
3. Diagnostiek bij herseninfarct/-bloeding 

Antitrombotische therapie na herseninfarct

Beoordeeld: 01-05-2019

Uitgangsvraag

Wat is de beste antitrombotische therapie in het kader van secundaire preventie na TIA of herseninfarct bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren?

Aanbeveling

Randvoorwaarden secundaire preventie met orale anticoagulantia

Voor secundaire preventie van herseninfarct bij niet-valvulair atriumfibrilleren kan gekozen worden voor één van de DOACs en als tweede keus een VKA.

Schrijf een trombocytenuitremmer voor aan patiënten met een doorgemaakte TIA/herseninfarct en atriumfibrilleren, die een absolute contra-indicatie hebben voor een VKA of DOAC.

Het is niet aannemelijk dat DOACs onveilig zijn dan VKA in de eerste weken na een herseninfarct. Klinisch bewijs hiervoor ontbreekt echter nagenoeg. Advies is om DOACs te gebruiken conform VKA: dus na een groot herseninfarct starten na twee weken, voor lichtere herseninfarcten na vijf tot zeven dagen en voor een TIA direct (Hankey, 2013). Er is geen voorkeur voor een specifieke DOAC, wel voor de hogere ten opzichte van de lagere doseringen. Bij patiënten met een contra-indicatie voor VKA is apixaban effectiever dan ASA (Connolly, 2011). Dat de overige DOACs in dat geval een vergelijkbaar effect hebben is aannemelijk, maar niet aangetoond. Advies is om ook bij alle patiënten die reeds een VKA gebruiken een switch naar een DOAC te bespreken op basis van voor- en nadelen. Bij zowel VKA als DOAC is ketenzorg belangrijk voor de effectiviteit en veiligheid van de behandeling. De richtlijn van de Landelijke stuurgroep keten antistolling (LSKA; versie 2) geeft hier handvatten voor (FMS, 2012).

4. In patients with recent cardioembolic ischaemic stroke, what is the optimal time to start (or re-start) anticoagulation with a NOAC (or warfarin)?

The optimal time to start (or re-start) anticoagulation therapy after acute cardioembolic ischaemic stroke is uncertain.

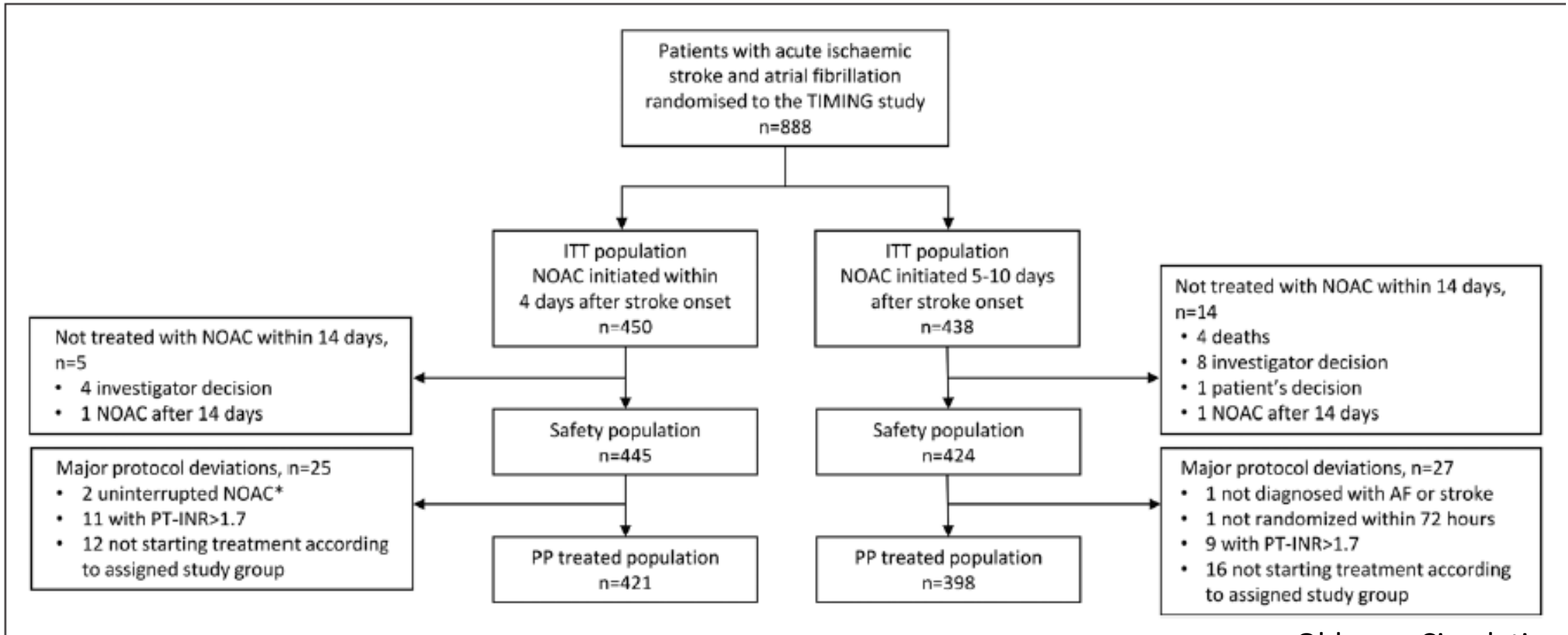
RCTs should compare the effectiveness and safety of early (e.g. first week) vs delayed (e.g. 7-10 days later) anticoagulation with a NOAC in patients with recent cardioembolic ischaemic stroke, and identify which patients, if any, are most and least likely to benefit.

TIMING trial

- Prospectief, open-label, non-inferiority RCT in 34 ziekenhuizen Zweden
- Inclusie:
 - Volwassenen met atriumfibrilleren
 - Recent herseninfarct <72 uur
- Na reperfusie therapie werd altijd controle beeldvorming verricht
- Primaire uitkomstmaat: composiet <90 dagen
 - Recidief herseninfarct
 - Symptomatisch ICH
 - Mortaliteit
- Randomisatie
 - Vroege behandeling ≤ 4 dagen
 - Latere behandeling $\geq 5-10$ dagen

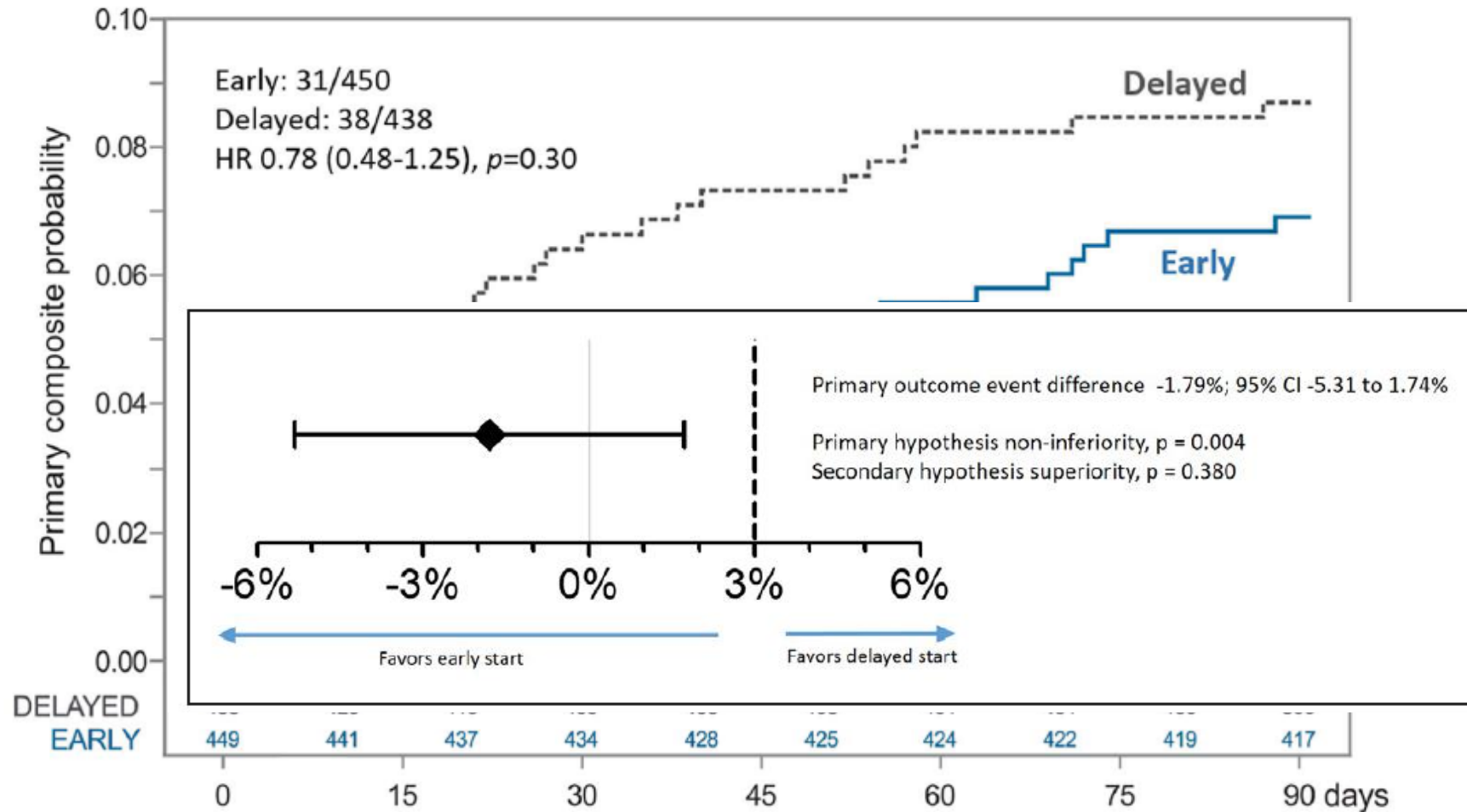
Oldgren, Circulation 2022

TIMING trial

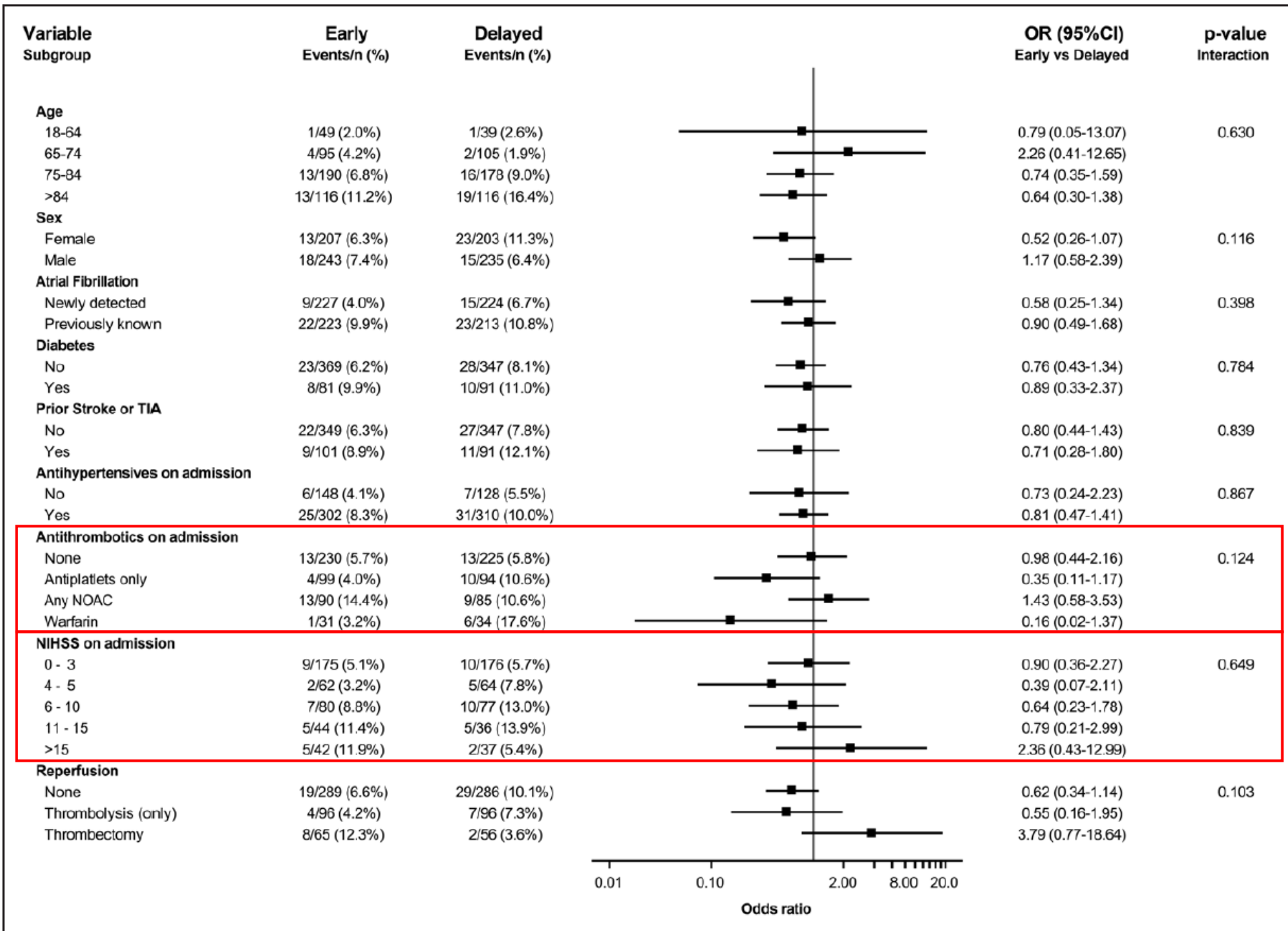


Oldgren, Circulation 2022

TIMING trial



Oldgren, Circulation 2022



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 29, 2023

VOL. 388 NO. 26

Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation

U. Fischer, M. Koga, D. Strbian, M. Branca, S. Abend, S. Trelle, M. Paciaroni, G. Thomalla, P. Michel, K. Nedeltchev, L.H. Bonati, G. Ntaios, T. Gattlinger, E.-C. Sandset, P. Kelly, R. Lemmens, P.N. Sylaja, D. Aguiar de Sousa, N.M. Bornstein, Z. Gdovinova, T. Yoshimoto, M. Tiainen, H. Thomas, M. Krishnan, G.C. Shim, C. Gumbinger, J. Vehoff, L. Zhang, K. Matsuzono, E. Kristoffersen, P. Desfontaines, P. Vanacker, A. Alonso, Y. Yakushiji, C. Kulyk, D. Hemelsoet, S. Poli, A. Paiva Nunes, N. Caracciolo, P. Slade, J. Demeestere, A. Salerno, M. Kneihsl, T. Kahles, D. Giudici, K. Tanaka, S. Rätty, R. Hidalgo, D.J. Werring, M. Göldlin, M. Arnold, C. Ferrari, S. Beyeler, C. Fung, B.J. Weder, T. Tatlisumak, S. Fenzl, B. Rezny-Kasprzak, A. Hakim, G. Salanti, C. Bassetti, J. Gralla, D.J. Seiffge, T. Horvath, and J. Dawson, for the ELAN Investigators*

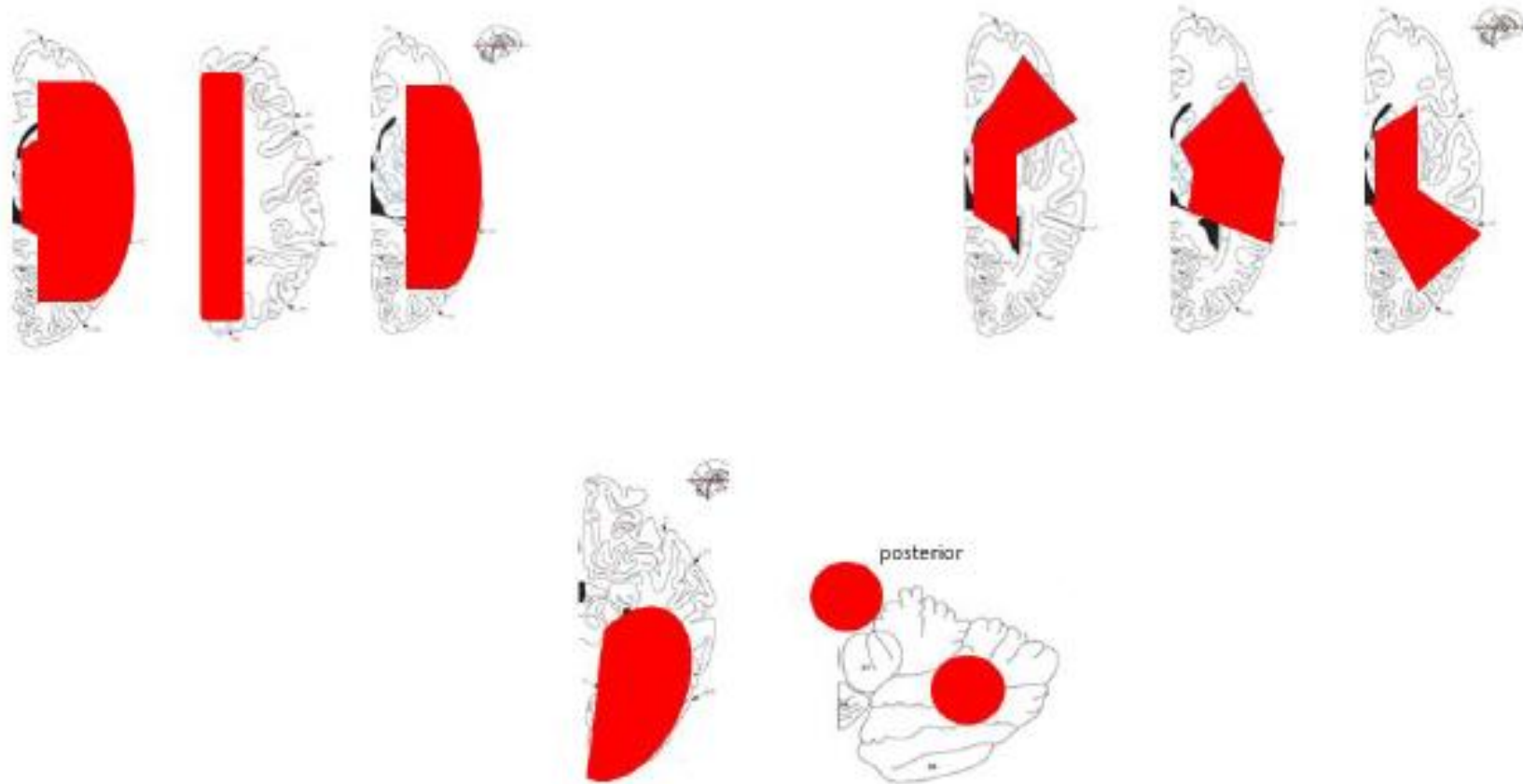
ELAN trial

- Internationaal, open label, gerandomiseerd
- Inclusie: patiënten met herseninfarct en atriumfibrilleren
- Exclusie:
 - Al gebruik OAC / therapeutische heparine
 - Andere indicatie voor DOAC
 - Mechanische klep of andere hartklepafwijking
 - Contra-indicatie voor DOAC
- Primaire uitkomst composiet maat 30 en 90 dagen:
 - Recidief herseninfarct
 - Systemische embolie
 - Symptomatische ICH
 - Ernstige extracraniële bloeding
 - Vasculair overlijden

ELAN trial

- Gerandomiseerd voor vroeg start vs. late start DOAC
- Vroege start:
 - <48h voor minor and moderate stroke
 - Dag 6-7 na major stroke
- Latere start:
 - Dag 3-4 voor minor stroke
 - Dag 6-7 voor moderate stroke
 - Dag 12, 13 of 14 voor major stroke

Major



Fischer et al., NEJM 2023

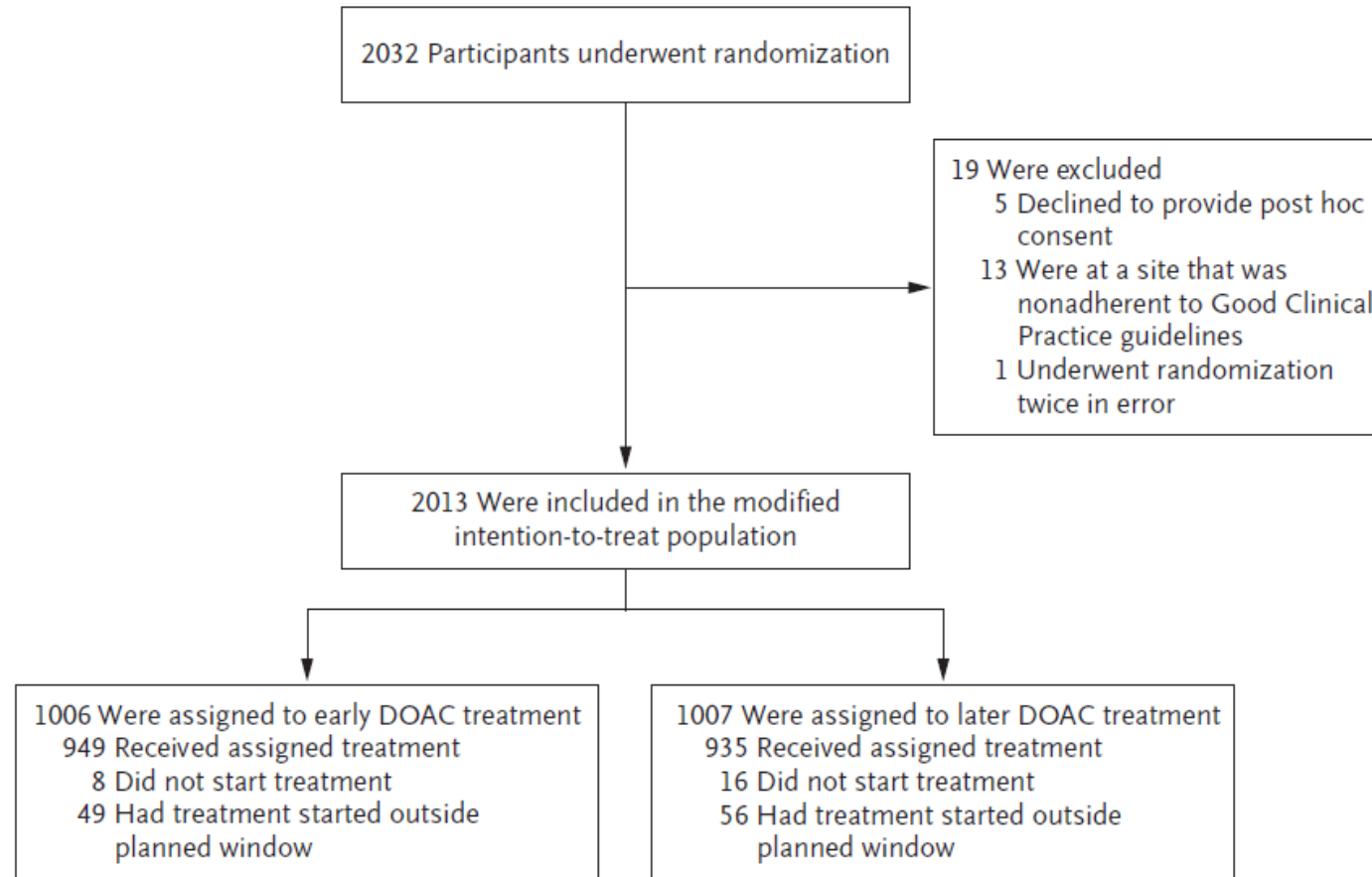
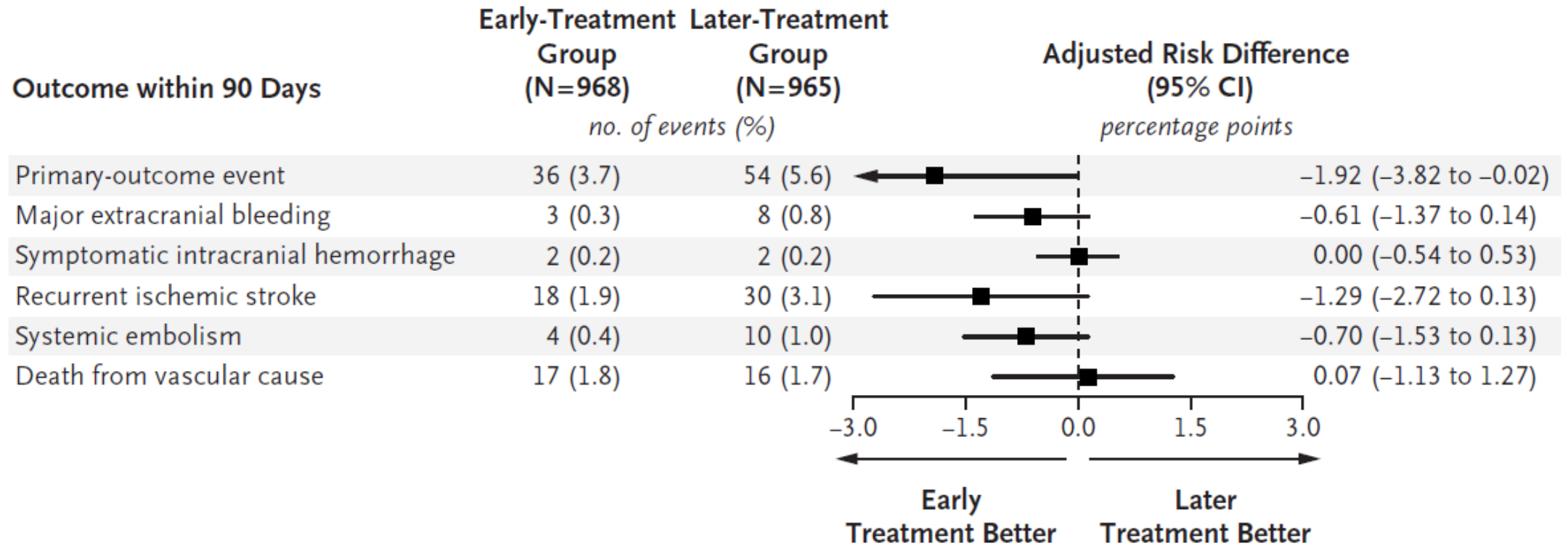


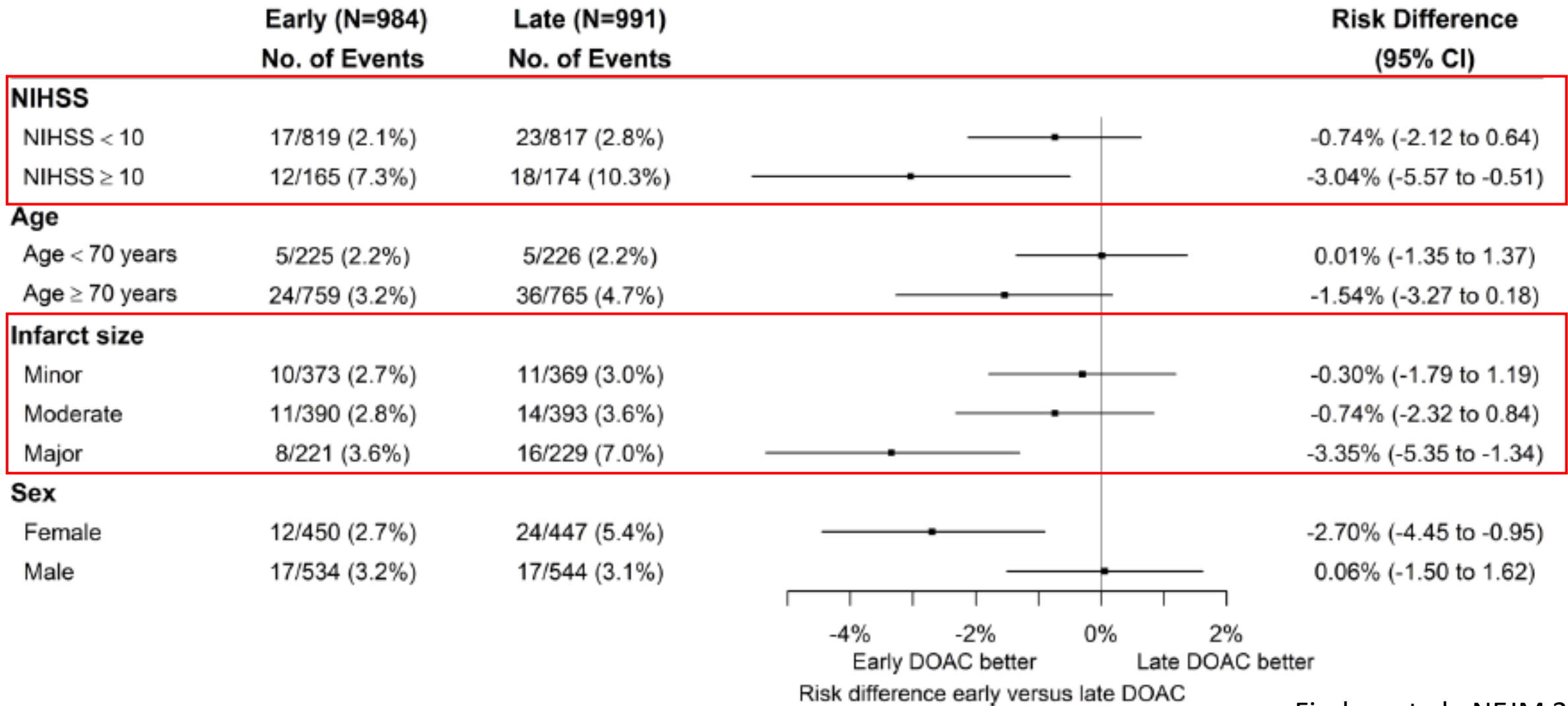
Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Early-Treatment Group (N= 1006)	Later-Treatment Group (N= 1007)
Minor	378 (37.6)	374 (37.1)
Moderate	399 (39.7)	397 (39.4)
Major	229 (22.8)	236 (23.4)
NIHSS score — median (IQR)§		
At admission¶	5 (2–12)	5 (2–11)
At time of randomization	3 (1–6)	3 (1–6)
Initial treatment for stroke — no./total no. (%)¶		
Thrombolysis	391/986 (39.7)	377/987 (38.2)
Thrombectomy	207/986 (21.0)	232/987 (23.5)

Fischer et al., NEJM 2023

B

Fischer et al., NEJM 2023



Fischer et al., NEJM 2023

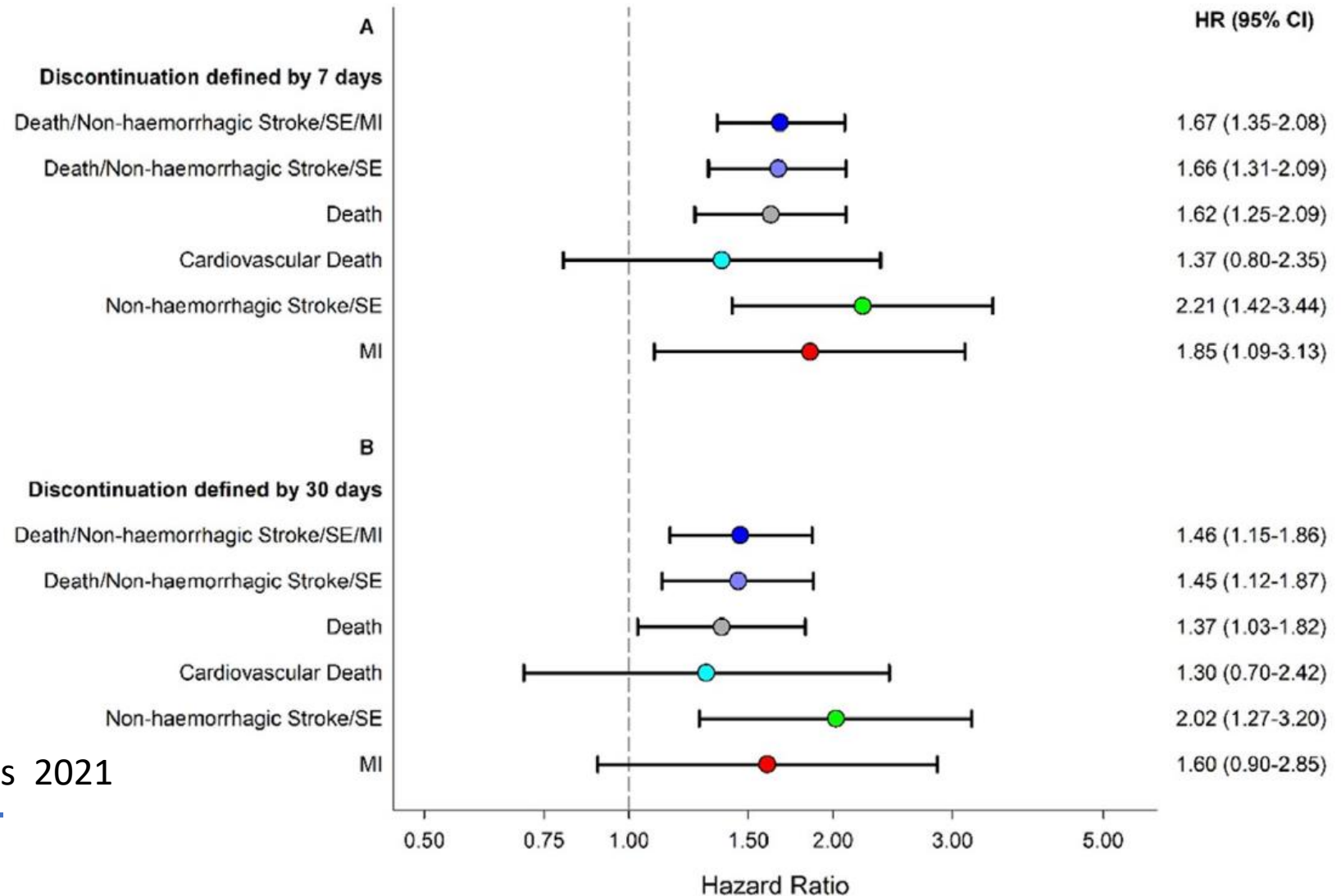
Na ELAN en TIMING

- Eerder starten van DOAC geen duidelijke toename geeft van sICH
- Trend dat recidief herseninfarcten en embolieën worden voorkomen door eerder te starten
- Kanttekeningen
 - Onduidelijk of nog eerder starten bij major infarct ook kan
 - Weinig patiënten met groot infarct
 - Controle beeldvorming na IVT/EVT?
 - Geen OAC gebruik ten tijde van randomisatie

Wat als patiënt al OAC gebruikt?

- GARFIELD-AF
- Internationale prospectieve registry
- 24.000 patiënten
- 2 jaar follow-up
- 3114 (13%) gestaakt >7 dagen

Cools et al. J Thrombosis and Haemostasis 2021



Staken anticoagulantia na herseninfarct

- PASS trial subgroep analyse
- PASS trial 2124 patiënten met herseninfarct, 192 met OAC

	Discontinue (n=35)	Continue (n=157)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
Thrombotic events	4/35 (11)	4/157 (3)	4.94 (1.17–20.80)	3.57 (0.67–19.07)
Recurrent ischemic stroke	2/35 (6)	0/157	23.51 (1.10–500.94)	NA
Other thrombotic events†	2/35 (6)	4/157 (3)	2.32 (0.41–13.19)	0.61 (0.07–5.26)
Major bleeding events	0/35	0/157	4.44 (0.09–227.40)	NA
mRS 0–2	7/35 (20)	85/156 (55)	0.21 (0.09–0.51)	0.50 (0.18–1.39)
Mortality	11/35 (31)	23/157 (15)	2.67 (1.15–6.18)	0.30 (0.08–1.14)

Groot et al. Stroke 2018

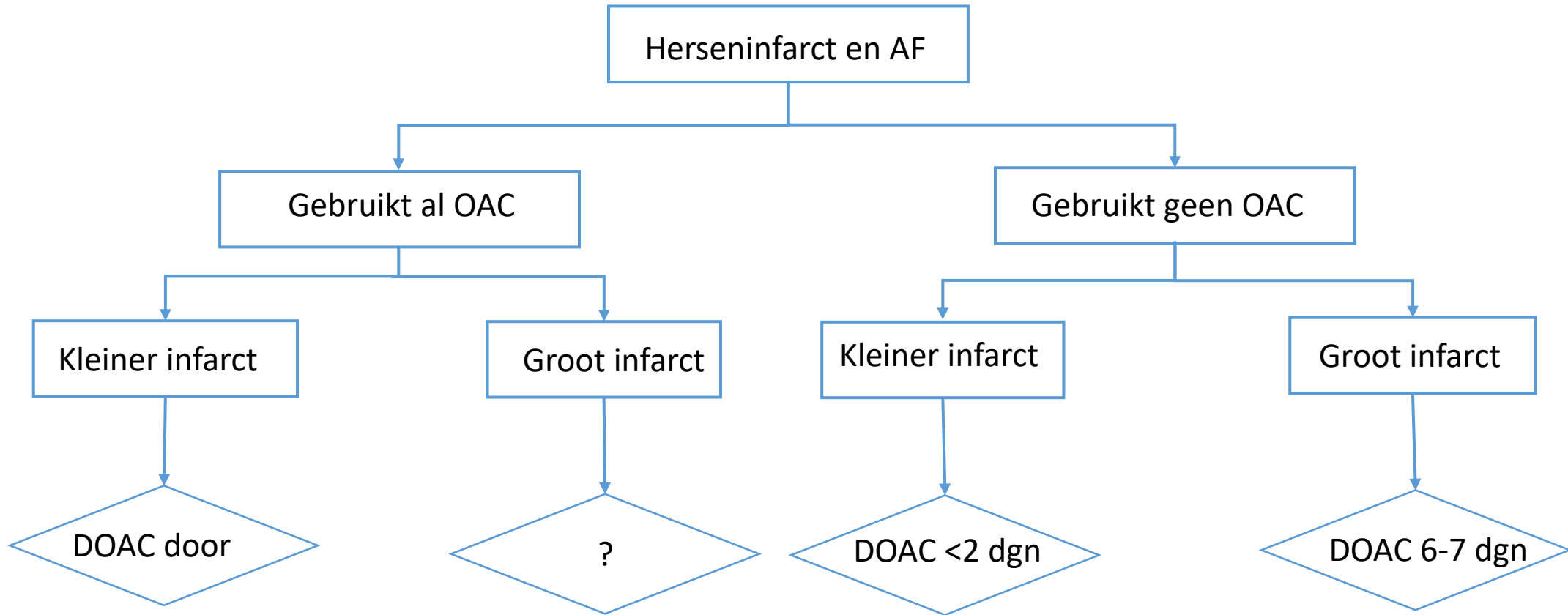
Table 1. Baseline Characteristics

	Discontinue (n=35)	Continue (n=157)	<i>P</i> Value
Male sex	15/35 (43)	102/157 (65)	0.015
Mean age±SD	79±9	78±10	0.829
Mean systolic blood pressure in mm Hg±SD	162±33	157±27	0.368
Mean diastolic blood pressure in mm Hg±SD	85±19	84±17	0.672
Median NIHSS (IQR)	13 (6–18)	4 (3–8)	<0.001
Intravenous thrombolysis	4/35 (11)	13/157 (8)	0.520

Conclusie

- Eerder starten van DOAC is veilig, in ieder geval op 6-7 dagen en bij kleinere infarcten <2 dagen
- Geen bewijs voor staken OAC na herseninfarct:
 - Bij kleinere infarcten door geven
 - Bij grotere infarcten weinig bewijs
 - Hooguit kortdurend staken (max 7 dagen)
 - Indien mogelijk VKA omzetten naar DOAC

Aanbevelingen



Openstaande vragen

- Alleen betrekking op DOAC gebruik
- Patiënt die OAC gebruikt en groot infarct
- Grote infarcten: starten <6-7 dagen?
 - Wat als goed herstel na IVT/EVT?

**HEEFT U
NA HET NIEUWS
OOK ALTIJD
MEER VRAGEN
DAN ANTWOORDEN**

Loesje

Postbus 1045
6801 BA Arnhem
www.loesje.nl

Moderate

Minor

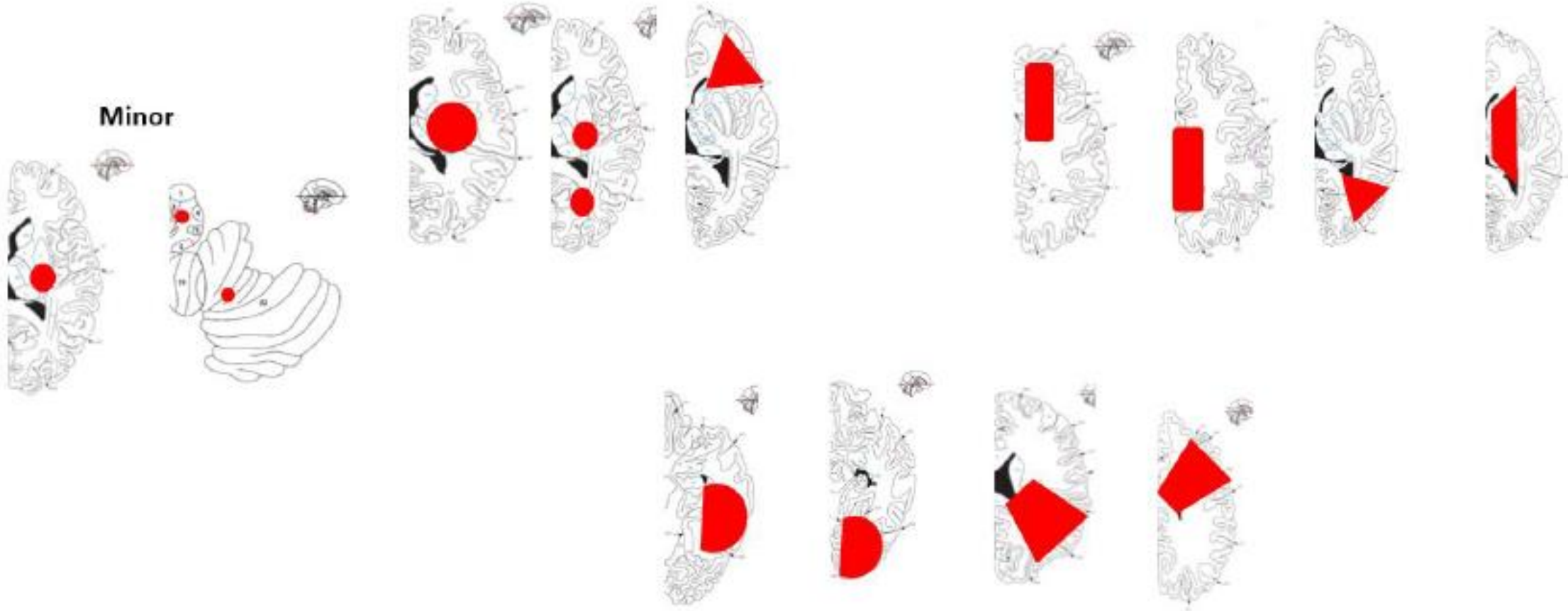


Table 2. Primary and Secondary Efficacy Outcomes.

Outcome	Early-Treatment Group (N = 1006) <i>no./total no. (%)</i>	Later-Treatment Group (N = 1007) <i>no./total no. (%)</i>	Adjusted Odds Ratio (95% CI)*
Primary outcome: composite outcome at 30 days	29/1006 (2.9)†	41/1007 (4.1)†	0.70 (0.44 to 1.14)‡
Secondary outcomes at 30 days			
Major extracranial bleeding	3/984 (0.3)	5/991 (0.5)	0.63 (0.15 to 2.38)
Symptomatic intracranial hemorrhage	2/984 (0.2)	2/991 (0.2)	1.02 (0.16 to 6.59)
Recurrent ischemic stroke	14/984 (1.4)	25/991 (2.5)	0.57 (0.29 to 1.07)
Systemic embolism	4/984 (0.4)	9/991 (0.9)	0.48 (0.14 to 1.42)
Vascular death	11/984 (1.1)	10/991 (1.0)	1.12 (0.47 to 2.65)
Nonmajor bleeding	30/984 (3.0)	27/991 (2.7)	1.13 (0.67 to 1.93)
Modified Rankin scale score ≤2§	624/997 (62.6)	626/1000 (62.6)	0.93 (0.79 to 1.09)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with control	Risk with anticoagulant				
Dead or dependent at end of follow-up (if > 1 month)	598 per 1000	593 per 1000 (578 to 605)	OR 0.98 (0.92 to 1.03)	22428 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-
Death from all causes during treatment period	86 per 1000	85 per 1000 (78 to 93)	OR 0.99 (0.90 to 1.09)	22602 (22 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low	Only 3 studies included in this analysis had low risk in each domain; only 2 out of 22 studies enrolled more than 500 patients, clearly underpowered
Deep vein thrombosis during treatment period	443 per 1000	143 per 1000 (107 to 188)	OR 0.21 (0.15 to 0.29)	916 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Very low	No studies included in this analysis had low risk in each domain; all the studies were too underpowered to draw a firm conclusion; publication bias has been detected
Recurrent ischaemic or unknown stroke during treatment period	36 per 1000	27 per 1000 (24 to 32)	OR 0.75 (0.65 to 0.88)	21665 (12 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate	Only 2 studies included in this analysis had low risk in each domain
Symptomatic intracranial haemorrhage during treatment period	5 per 1000	12 per 1000 (9 to 16)	OR 2.47 (1.90 to 3.21)	23221 (21 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate	Publication bias has been detected
Symptomatic pulmonary embolism during treatment period	9 per 1000	6 per 1000 (4 to 8)	OR 0.60 (0.44 to 0.81)	22544 (14 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	-

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Warfarin reduces the risk of stroke in patients with atrial fibrillation but increases the risk of hemorrhage and is difficult to use. Dabigatran is a new oral direct thrombin inhibitor.

METHODS

In this noninferiority trial, we randomly assigned 18,113 patients who had atrial fibrillation and a risk of stroke to receive, in a blinded fashion, fixed doses of dabigatran — 110 mg or 150 mg twice daily — or, in an unblinded fashion, adjusted-dose warfarin. The median duration of the follow-up period was 2.0 years. The primary outcome was stroke or systemic embolism.

From the Population Health Research Institute, McMaster University and Hamilton Health Sciences, Hamilton, ON, Canada (S.J.C., S.Y., J.E., J.P., E.T.); Lankenau Institute for Medical Research and the Heart Center, Wynnewood, PA (M.D.E., A.P.); Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Sweden (J.O., L.W.); Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, CT (P.A.R., J.V., S.W.); Working Group on Cardiovascular Research the Netherlands, Utrecht, the Netherlands (M.A.); St. John's National Academy of Health Sciences, Bangalore, India (D.X.); FuWai Hospital, Beijing (L.Z.); Estudios Clínicos Latinos-

DOAC?

Table 1 Primary Safety Outcome Data from Phase 3 Studies of DOACs vs Warfarin by Type of Bleeding

Primary Safety Outcome (Percentage of Patients with an Adverse Event)*	RE-LY ^{18,†}		ROCKET AF ^{19, 20}		ARISTOTLE ²¹		ENGAGE-AF TIMI 48 ²²			
	Dabigatran 150 mg (n = 6076)	Dabigatran 110 mg (n = 6015)	Warfarin (n = 6022)	Rivaroxaban (n = 7111)	Warfarin (n = 7125)	Apixaban (n = 9088)	Warfarin (n = 9052)	Edoxaban 60 mg (n = 7012)	Edoxaban 30 mg (n = 7002)	Warfarin (n = 7012)
Major bleeding	3.11% per y	2.71% per y	3.36% per y	3.6% per y	3.4% per y	2.13% per y	3.09% per y	2.75% per y	1.61% per y	3.43% per y
Hazard ratio (95% CI)	0.93 (0.81-1.07)	0.80 (0.69-0.93)	—	1.04 (0.90-1.20)	—	0.69 (0.60-0.80)	—	0.80 (0.71-0.91)	0.47 (0.41-0.55)	—
P-value	.31	.003		.58		<.001		<.001	<.001	
Intracranial bleeding	0.30% per y	0.23% per y	0.74% per y	0.5% per y	0.7% per y	0.33% per y	0.80% per y	0.39% per y	0.26% per y	0.85% per y
Hazard ratio (95% CI)	0.40 (0.27-0.60)	0.31 (0.20-0.47)	—	0.67 (0.47-0.93)	—	0.42 (0.30-0.58)	—	0.47 (0.34-0.63)	0.30 (0.21-0.43)	—
P-value	<.001	<.001		.02		<.001		<.001	<.001	
Gastrointestinal bleeding	1.51% per y	1.12% per y	1.02% per y	2.00% per y	1.24% per y	0.76% per y	0.86% per y	1.51% per y	0.82% per y	1.23% per y
Hazard ratio (95% CI)	1.50 (1.19-1.89)	1.10 (0.86-1.41)	—	1.61 (1.30-1.99)	—	0.89 (0.70-1.15)	—	1.23 (1.02-1.50)	0.67 (0.53-0.83)	—
P-value	<.001	.43		<.0001		.37		.03	<.001	

Symptomatische ICH

- Definitie SITS-MOST: ICH met verslechtering NIHSS ≥ 4 of overlijden
- Definitie NINDS: elke ICH met achteruitgang NIHSS < 7 dagen

ELAN

Minor	Moderate	Major
Lesion is ≤ 1.5 cm in anterior or posterior circulation	Lesion is in a cortical superficial branch of the middle cerebral artery (MCA), in the MCA deep branch, in the internal border zone territories, in a cortical superficial branch of the posterior cerebral artery, or in a cortical superficial branch of the anterior cerebral artery	Anterior: lesion involves the whole territory of the MCA, posterior cerebral artery, or anterior cerebral artery, in two cortical superficial branches of MCA, in a cortical superficial branch of the MCA associated with the MCA deep branch, or in > 1 artery territory (e.g., MCA associated with anterior cerebral artery territories) Posterior: lesion is ≥ 1.5 cm in the brainstem or cerebellum
Caveat: multiple minor tiny spots (embolic shower) = minor stroke	Caveat: two minor lesions = moderate lesion (the sum of the lesions)	Caveat: two moderate lesions = large lesion

Moderate

Minor

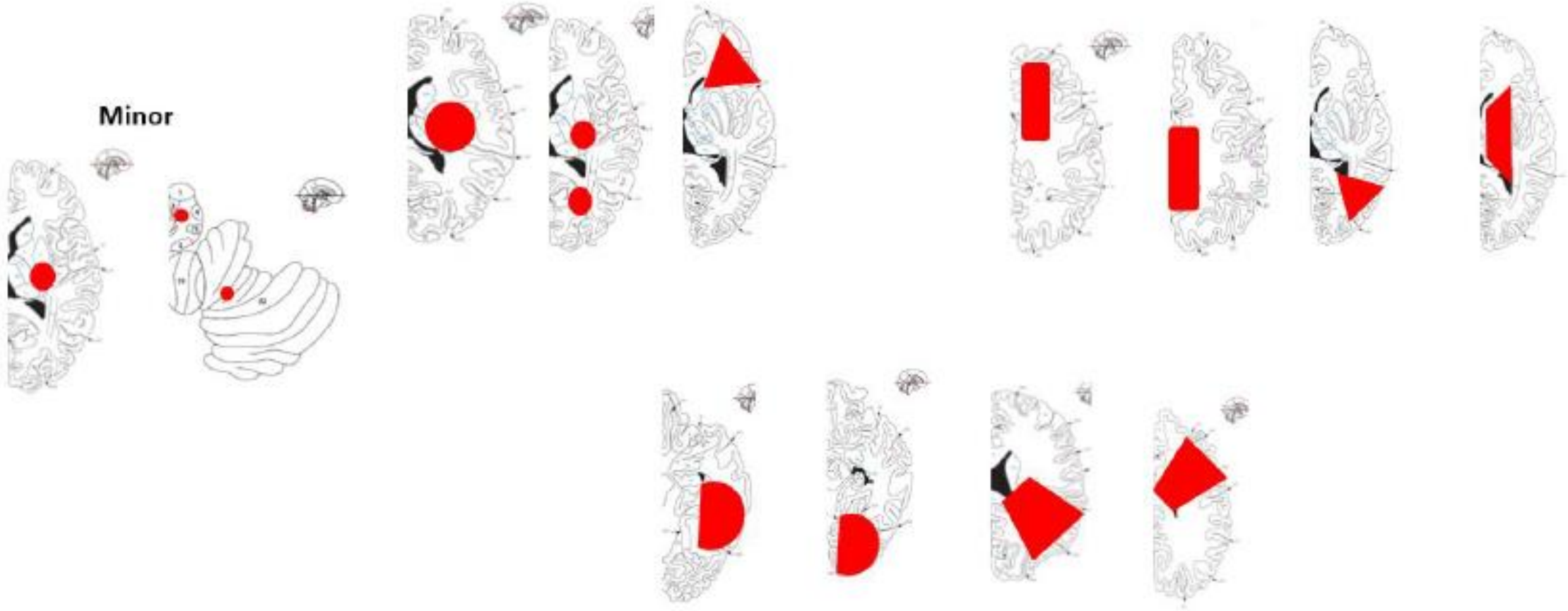


Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Early-Treatment Group (N= 1006)	Later-Treatment Group (N= 1007)
Median age (IQR) — yr	77 (70–84)	78 (71–84)
Female sex — no. (%)	459 (45.6)	456 (45.3)
Region — no. (%)		
Central Europe	615 (61.1)	618 (61.4)
United Kingdom and Ireland	249 (24.8)	250 (24.8)
Israel	17 (1.7)	17 (1.7)
India	26 (2.6)	29 (2.9)
Japan	99 (9.8)	93 (9.2)
Medical history — no. (%)		
Ischemic stroke	128 (12.7)	140 (13.9)
Transient ischemic attack	45 (4.5)	51 (5.1)
Systemic embolism	19 (1.9)	31 (3.1)
Hypertension	690 (68.6)	673 (66.8)
Myocardial infarction	80 (8.0)	87 (8.6)
Diabetes	185 (18.4)	161 (16.0)
Median CHA ₂ DS ₂ -VASc score (IQR) [†]	5 (4–6)	5 (4–6)
Prestroke score on the modified Rankin scale — no./total no. (%) ^{‡§}		
0–2	889/1005 (88.5)	898/1006 (89.3)
3–5	116/1006 (11.5)	108/1007 (10.7)