

Thrombolyse unter Antikoagulation mit Dabigatran im Mausmodell des ischämischen Schlaganfalls

Waltraud Pfeilschifter,¹ Ferdinand Bohmann,¹ Peter Baumgarten,² Michel Mittelbronn,² Josef Pfeilschifter,³ Edelgard Lindhoff-Last,⁴ Helmuth Steinmetz,¹ Christian Förch¹

¹ – Klinik für Neurologie, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt am Main

² – Neurologisches Institut (Eninger Institut), Klinikum der Goethe-Universität

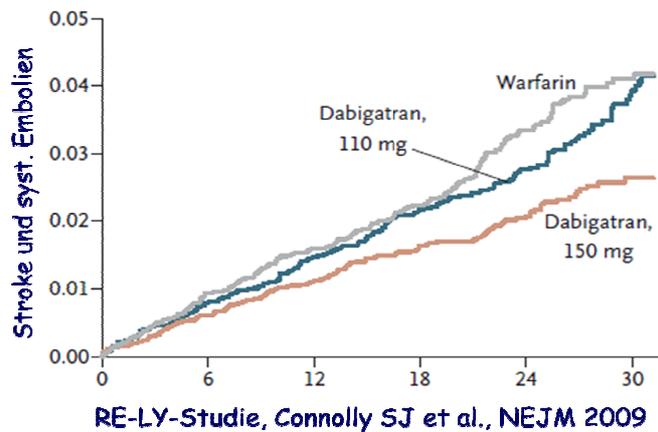
³ – Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Klinikum der Goethe-Universität

⁴ – Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Angiologie, Klinikum der Goethe-Universität

Veröffentlicht in: *Annals of Neurology* 2012; 71: 624-633

Einleitung:

Dabigatran, eine oral verfügbare direkter Thrombin-Inhibitor, hat in der Dauertherapie zur Vorbeugung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Marcumar gezeigt. Im Falle eines ischämischen Hirninfarkts unter oraler Antikoagulation besteht bei Marcumar-Therapie eine strenge Kontraindikation gegen die Thrombolyse. Das Risiko sekundärer Hirnblutungen bei Schlaganfall und Thrombolyse unter Dabigatran-Therapie lässt sich bislang nicht einschätzen. Wir untersuchten diese Fragestellung in einem Mausmodell des ischämischen Hirninfarkts.



Schwere Blutungskomplikationen:
W 3.6 % per year
Dabi 110 2.9 % per year (p = 0.003)
Dabi 150 3.3 % per year (p = 0.32)

Methoden:

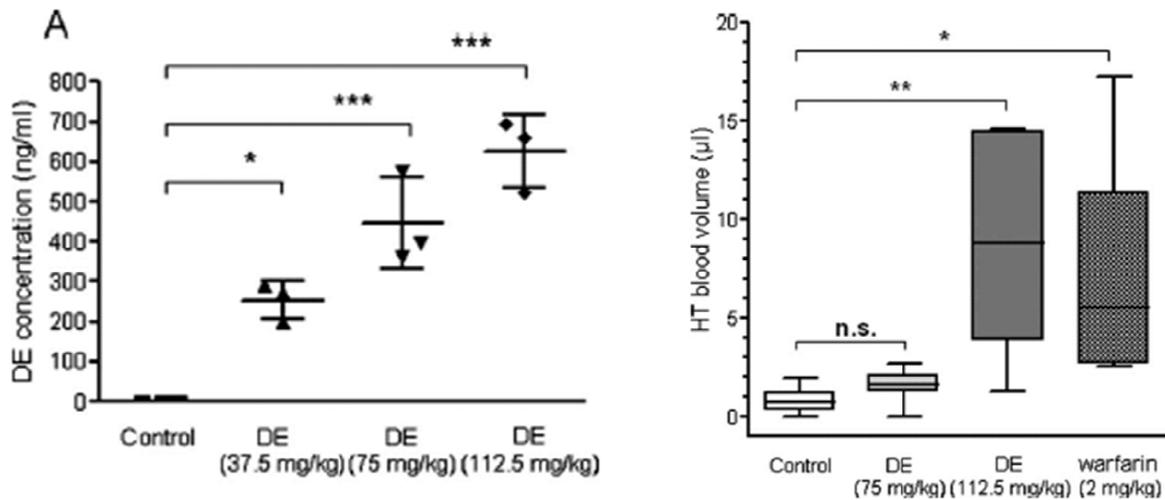
Wir antikoagulierten Mäuse mit Marcumar oder Dabigatran in verschiedenen Dosisgruppen („hochtherapeutisch“, „leicht überdosiert“ und „weit suprathérapeutisch“), induzierten einen Schlaganfall durch 3stündige A. cerebri media-Okklusion (MCAO), verabreichten 10 mg/kg rt-PA zum Zeitpunkt der Reperfusion und führten nach 24 h eine quantitative Hämoglobin-Analyse des Hirngewebes durch, um das Ausmaß der hämorrhagischen Transformation zu erfassen.

Ergebnisse:

Die Antikoagulation mit Marcumar führte zu einer signifikanten Zunahme der hämorrhagischen Transformation nach MCAO und Thrombolyse ($6,9 \pm 5,5 \mu\text{l}$ vs. $0,8 \pm 0,6 \mu\text{l}$ in Kontrolltieren, $p < 0,05$). Unter Antikoagulation mit Dabigatran im leicht überdosierten Bereich kam es dagegen nicht zu einer relevanten Blutungszunahme ($1,6 \pm 0,8$, $p > 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe). Die weit suprathérapeutische Antikoagulation führte zu einem mit der Marcumartherapie vergleichbaren Risiko der hämorrhagischen Transformation unter Thrombolyse.

Diskussion:

Diese Experimente zeigen, dass im Mausmodell des Schlaganfalls die Thrombolyse unter Dabigatran-Antikoagulation im therapeutischen Bereich sicher ist. Erst massiv erhöhte Dabigatran-Spiegel, wie sie bei einer Akkumulation, z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion vorkommen können, führten zu einem erhöhten Einblutungsrisiko. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Gerinnungsdiagnostik bei Dabigatran-Patienten im Notfall.



Pfeilschifter W et al., Ann Neurol 2012

Graph links: Darstellung der drei Dabigatran-Dosisgruppen. Die Dabigatran-Konzentration wurde mit der mit Dabigatran-spezifisch kalibrierten verdünnten Thrombinzeit (Hemoclot®-Assay) gemessen. Die 37,5 mg/kg-Gruppe (Dabigatran-Spiegel 275 ng/ml) entspricht einer „hoch-therapeutischen“ Antikoagulation, 75 mg/kg (450 ng/ml) einer „leicht überdosierten“ Antikoagulation und 112,5 mg (600 ng/ml) einer „weit suprathérapeutischen“ Antikoagulation. Graph rechts: Quantitative Blutvolumenmessung der hämorrhagischen Transformation: Nur die höchste Dabigatran-Dosisgruppe, mit „weit suprathérapeutischem“ Dabigatran-Spiegel führt zu einem erhöhten Einblutungsrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe nach MCAO und Thrombolyse.

