

«Die Abneigung gegen Warfarin ist gross»

Neue orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern als Alternativen

11. Zürcher Review-Kurs in Klinischer Kardiologie

«New Agents for Oral Anticoagulation: News and No-Nos»,
Zürich, 11. April 2013

Die heute verfügbaren neuen oralen Antikoagulanzen bieten gegenüber den herkömmlichen Vitamin-K-Antagonisten dokumentierte klinische Vorteile. Nicht immer ist aber ein Wechsel sinnvoll oder gar zwingend, erklärte Prof. Bernard J. Gersh, Kardiologe an der Mayo Clinic in Rochester, USA.

HALID BAS

Unsere heutigen Parameter zur Risikostratifizierung bei Vorhofflimmern wie CHA₂DS₂- oder CHA₂DS₂Vasc-Scores besitzen nur geringe Diskriminationsstärke. Dies liegt daran, dass der CHA₂DS₂-Score zwar eine Gefässerkrankung gut vorhersagt, nicht aber die gefährliche Thrombusbildung im Vorhof. Zudem ist die Vorstellung, dass ein CHA₂DS₂-Score ≤ 1 ein relativ geringes Risiko bedeutet, nicht wirklich stichhaltig.

Bernard J. Gersh führte dazu eine noch nicht publizierte Analyse der ARIS-TOTLE-Studie (1) an. In der ARIS-TOTLE-Studie, zu deren Koautoren Bernard J. Gersh gehört, wurde Warfarin mit dem neuen oralen Faktor-Xa-Hemmer Apixaban bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen. Hier hatten Patienten mit CHA₂DS₂Vasc-Score ≤ 1 und deutlich erhöhtem hochsensitivem Troponin-T (hsTnT) sowohl eine deutlich erhöhte Rate von Stroke und Embolien als auch eine sub-

stanzielle Rate schwerer Blutungen (2). «Wir sollten die Risikostratifikations-schemata bei Vorhofflimmern und Stroke wohl völlig neu überdenken», sagte Professor Gersh, «Vorhofflimmern könnte weniger ein Risikofaktor für Stroke sein als ein Risikomarker für eine Gefässerkrankung.»

Zukünftig mehr Biomarker?

Zudem prognostizierte Bernard Gersh, dass in den nächsten fünf Jahren sehr viel neues Wissen über verschiedene potenzielle Biomarker hinzukommen wird, welche die pathogenetischen Vorgänge zwischen Vorhofflimmern und erhöhtem Strokerisiko widerspiegeln. Dazu gehören beispielsweise Gefässwiderstand (epithelialer Wachstumsfaktor [eGFR], Cystatin), Entzündungsvorgänge im Bereich der Gefässe (C-reaktives Protein, Interleukin-6, ein prothrombotischer Zustand (D-Dimere) sowie linksventrikuläre Hypertrophie und diastolische Dysfunktion (Troponine, Brain-type natriuretisches Peptid [BNP]).

Gute dokumentierte Vitamin-K-Antagonisten

Die bisher zur Strokeprophylaxe verfügbaren Wirkstoffe bei Vorhofflimmern sind in verschiedenen Studien geprüft worden. Danach ist Azetylsalicylsäure (ASA) «wahrscheinlich», wie Gersh betonte, Plazebo überlegen (7 Studien). Eine Studie fand die Kombination von ASA und Clopidogrel ASA allein überlegen. Zudem liegen zahlreiche Studien zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin in angepasster Dosierung vor, die eine Überlegenheit gegenüber Plazebo (5 Studien), ASA (9 Studien) und der Kombination ASA plus Clopidogrel (1 Studie) dokumentieren. Eine weitere Studie ergab, dass Warfarin in angepasster Dosierung einer fixen,

niedrigen Warfarin-Dosis zusammen mit ASA überlegen ist. Allerdings sind auch die negativen Aspekte der wirksamen Prophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten – langsamer Wirkungseintritt, Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten, genetische Variabilität beim Ansprechen sowie regelmässiger Monitoringbedarf – nur allzu gut bekannt. «Daher besteht eine weit verbreitete Abneigung gegenüber Warfarin. Niemand mag es, die Ärzte nicht, die Patienten nicht und die Medien nicht – nicht einmal die Industrie mag es», wie Bernard Gersh bemerkte. Deshalb habe die Zulassung neuer oraler Antikoagulanzen grossen Enthusiasmus und vielleicht auch unrealistische Erwartungen geschürt.

Neue Alternativen

Die bisher vorliegenden klinischen Studien mit den drei neuen oralen Antikoagulanzen Dabigatran (Pradaxa[®]), Rivaroxaban (Xarelto[®]) und Apixaban (Eliquis[®]) lassen sich nicht direkt vergleichen, da sehr unterschiedliche Patienten rekrutiert wurden. Direktvergleiche gibt es bisher nicht. Bernard Gersh stellte die Hauptergebnisse kurz vor (*Kasten*) und betonte besonders, dass alle drei neuen Wirkstoffe die klinisch schwerwiegenden intrakraniellen Blutungen im Vergleich zu Warfarin signifikant vermindern.

Eine Metaanalyse hat kürzlich 12 klinische Studien mit 54 875 Patienten zusammengefasst, welche Warfarin und einen der neuen Wirkstoffe verglichen (3). Die neuen oralen Antikoagulanzen reduzierten die Gesamtsterblichkeit signifikant (5,61% vs. 6,02%; relative Reduktion [RR] 0,89; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,83–0,96). Die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität erreichte ebenfalls knapp Signifikanz (3,45% vs. 3,65%; RR 0,89;

Kasten:

Zusammenfassung klinischer Studien mit den drei neuen oralen Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern, jeweils im Vergleich zu Warfarin

Wirkstoff	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Wirkziel	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa
Dosierung	2 × 150 mg/Tag 2 × 110 mg/Tag*	1 × 20 mg/Tag	2 × 5 mg/Tag*

Endpunkte

Stroke/systemische Embolien	2 × 150 mg/Tag: Überlegenheit 2 × 110 mg/Tag: Nicht-Unterlegenheit	Nicht-Unterlegenheit	Überlegenheit
Blutungen	↓ (↑ b. Alter > 75 J. und 2 × 150 mg/Tag)	↓**	↓
Intrakranielle Blutungen	↓	↓	↓

* 2 × 2,5 mg/Tag bei Hochrisikopatienten (Alter > 80 J.; Körpergewicht < 60 kg; Kreatinin > 1,5 mg/dl)

** ↓ bei tödlichen Blutungen, aber nicht bei schweren und weniger schweren klinisch relevanten Blutungen

95%-KI 0,82–0,98). Stroke und systemische Embolien traten signifikant seltener auf (2,40% vs. 3,13%; RR 0,77; 95%-KI 0,70–0,86). Die Autoren fanden einen Trend zu weniger schweren Blutungen (RR 0,86; 95%-KI 0,72–1,02), aber eine signifikante Halbierung der intrakraniellen Blutungen (RR 0,46; 95%-KI 0,39–0,56). Bei der Häufigkeit von Myokardinfarkten wurde kein Unterschied beobachtet.

«Dies ist eine gefährliche Analyse, aber eine interessante», kommentierte Bernard Gersh einen indirekten Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit der drei neuen Wirkstoffe in der Prophylaxe von Stroke und systemischen Embolien bei Vorhofflimmern (4). Danach erscheint Dabigatran – in der hohen Dosierung von 2x150 mg/die – als das am stärksten wirkende Antikoagulans. Rivaroxaban darf als wirkungsvoll und sicher gelten, Apixaban wäre demnach gegenüber Dabigatran etwas weniger wirkungsvoll, besäße aber ein besseres Sicherheitsprofil.

Angesichts der Studienergebnisse kann man sich die Frage stellen, ob Warfarin intrakranielle Blutungen nicht fördert. Dies ist denkbar, da Warfarin auch den Faktor VII hemmt, was für die neuen Antikoagulanzen nicht zutrifft.

Für wen eher keine neuen oralen Antikoagulanzen?

Trotz der dokumentierten Vorteile können im Zusammenhang mit den neuen oralen Antikoagulanzen auch Fragezeichen gesetzt werden. Bernard Gersh erwähnt eine zweimal tägliche Dosierung als Hindernis für eine gute Compliance oder die irreversible Wirkungsweise der direkten Thrombin-beziehungsweise Faktor-Xa-Hemmer. Er gab sich bei Dabigatran auch besorgt über die Dosisempfehlung bei eingeschränkter Nierenfunktion und im höheren Alter, da diese auf pharmakologischen Überlegungen und nicht auf Studien basiere, und erwähnte, dass rund 11 Prozent der Patienten das Medikament wegen Dyspepsie wieder absetzten. Ausserdem gibt es mit Dabigatran ein «Signal», das für eine wenn auch sehr geringfügige Erhöhung der Myokardinfarkthäufigkeit spreche, welche nicht nur auf Zufall beruhen dürfte.

Auch in der Ära der neuen oralen Antikoagulanzen bleiben viele Patienten, für welche Vitamin-K-Antagonisten eindeutig vorzuziehen sind. Dazu gehören jene mit mechanischen Herzklappen, linksventrikulären Thromben oder rheumatischen Mitralkappenveränderungen. Ferner auch Patienten mit Vorhofflimmern und schwerer Niereninsuffizienz (< 30 ml/min).

Bei guter medizinischer Versorgung und INR-Überwachung daheim sowie stabilen INR-Werten ohne Anzeichen für Blutungen bleibt Warfarin indiziert. Bei Patienten mit schlechter Compliance bieten die Termine zur INR-Bestimmung eine wertvolle Überwachungsmöglichkeit – und bei diesen Patienten dürfte eine zweimal täglich einzunehmende Antikoagulation auch eher ein Nachteil sein. Zuletzt erwähnte Bernard Gersh auch Kostenüberlegungen, die sich auf bessere pharmakoökonomische Grundlagen stützen sollten. ❖

Halid Bas

1. Granger CB et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–992.
2. Wallentin L (in press)
3. Dentali F et al.: Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation.* 2012; 126(20): 2381–2391.
4. De Caterina R. et al.: New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes. ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *J Am Coll Cardio.* 2012; 59(16): 1413–1425.