

Mortalität unter NOAK geringer als unter Warfarin

Deutlich weniger intrakranielle Blutungen unter den neuen Substanzen

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) haben einige Vorteile zu bieten und ersetzen heute oft Vitamin-K-Antagonisten. Doch wie sieht es mit der Mortalität unter NOAK beziehungsweise unter Warfarin aus?

Journal of Thrombosis and Haemostasis

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) werden zunehmend häufiger als Alternative zu Warfarin (bzw. Vitamin-K-Antagonisten, VKA) in der Behandlung der venösen Thromboembolie und in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern eingesetzt. NOAK bieten im Vergleich zu Warfarin verschiedene Vorteile: rascherer Wirkbeginn, weniger Arzneimittelinteraktionen, kürzere Halbwertszeit, breiterer therapeutischer Bereich und keine Notwendigkeit eines routinemässigen Labormonitorings. Wirksamkeit und Sicherheit der NOAK wurden in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien untersucht.

Die am meisten gefürchtete Komplikation aller oralen Antikoagulanzen sind tödliche Blutungen. Bei Patienten, die Warfarin (über mindestens 3 Monate; Zielwert INR [International Normalized Ratio]: 2–3) zur Behandlung venöser Thromboembolien erhielten, lag die

Letalität schwerer Blutungen über die gesamte Antikoagulanzen-Behandlungsphase bei 13,4 Prozent. Intrakranielle Blutungen waren für 30 bis 85 Prozent der letalen Blutungsereignisse verantwortlich.

Wie sieht das bei den NOAK aus? Ziel einer kürzlich publizierten systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse war es, die Rate an tödlichen Blutungen sowie die Letalität aufgrund von schweren Blutungen unter NOAK-Therapie abzuschätzen und die Mortalitätsresultate von Patienten unter Antikoagulation mit NOAK beziehungsweise Warfarin zu vergleichen.

Im Fokus: Blutungen und Mortalität unter oraler Antikoagulation

In einer umfassenden Literaturrecherche suchten die Autoren nach randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien, in denen erwachsene Patienten zur Therapie einer venösen Thromboembolie oder zur Prävention von Schlaganfällen/systemischen Embolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern ein NOAK (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Daxetaban oder Betrixaban) beziehungsweise Warfarin oder einen anderen VKA (INR-Zielwert: 2–3) erhielten. Die Patienten mussten über mindestens drei Monate behandelt worden sein, und die Studien mussten Angaben zu tödlichen Blutungen, schweren Blutungen sowie zur kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität enthalten. Primärer Endpunkt des Reviews waren die Letalität schwerer Blutungen und die Inzidenzrate letaler Blutungen. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität (Todesfälle

aufgrund von Schlaganfall, systemischer Embolie, Herzinfarkt, tiefer Venenthrombose und Lungenembolie).

Daten aus 13 randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien

In der Analyse wurden 13 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 102 707 erwachsenen Patienten berücksichtigt. Die Letalität schwerer Blutungen lag bei 7,57 Prozent in der NOAK-Gruppe und bei 11,04 Prozent in der Warfaringruppe. Während der Antikoagulantientherapie betrug die Rate an letalen Blutungen 0,16 pro 100 Patientenjahre in der NOAK-Gruppe und 0,32 pro 100 Patientenjahre in der Warfaringruppe.

NOAK waren gegenüber Warfarin mit einer signifikanten Reduktion letaler Blutungen (relatives Risiko [RR]: 0,53; 95%-KI: 0,43–0,64), der kardiovaskulären Mortalität (RR: 0,88; 95%-KI: 0,82–0,94) und der Gesamtmortalität (RR: 0,91; 95%-KI: 0,87–0,96) assoziiert. Bei der Analyse der Blutungsereignisse stellten die Autoren fest, dass NOAK im Vergleich zu Warfarin mit einem signifikant niedrigeren Risiko für intrakranielle Blutungen assoziiert waren (RR: 0,43; $p < 0,01$). Obwohl die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen in der NOAK-Gruppe etwas höher lag, war die Inzidenz lebensbedrohlicher gastrointestinaler Blutungen unter Warfarin und Rivaroxaban vergleichbar. Daher war der Nutzen der NOAK im Hinblick auf die Letalität in erster Linie auf die wesentliche Reduktion intrakranieller Blutungen zurückzuführen. ❖

Andrea Wülker

Quelle: Chai-Adisaksoha C et al.: Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2012–2020.

Interessenlage: Einer der Autoren hat verschiedene Pharmaunternehmen beraten und Referentenhonorare sowie Forschungsgelder für seine Institution erhalten.

MERKSÄTZE

- ❖ Im Vergleich zu Warfarin war der Einsatz von NOAK in der vorliegenden Metaanalyse mit einer geringeren Rate tödlicher Blutungen, mit geringerer Letalität schwerer Blutungen sowie mit einer niedrigeren kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität assoziiert.
- ❖ Der Nutzen der NOAK im Hinblick auf die Letalität war hauptsächlich auf die geringere Rate an intrakraniellen Blutungen zurückzuführen.