

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) beim Vorhofflimmern Weniger Stroke und systemische Embolien

Inzwischen stehen in der Schweiz zwei Faktor-XA-Hemmer (Apixaban und Rivaroxaban) sowie ein direkter Thrombinhemmer (Dabigatran) als NOAK zur Verfügung. Rivaroxaban und Dabigatran sind (neben anderen Indikationen) zur Verhütung von Stroke und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) zugelassen, für Apixaban wird die Zulassung für Ende 2013 erwartet. Obwohl die Vertreter der NOAK durchaus über eigenständige Profile verfügen, überwiegen doch die Gemeinsamkeiten, erklärte PD Dr. Jan Steffel, Zürich.

Er präsentierte eine Übersicht zu den Resultaten der grossen Zulassungsstudien mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban, die zeigen konnten, dass die Newcomer die anfänglichen Erwartungen übertrafen (Kasten). Sie überzeugten nicht nur durch ein bedeutend einfacheres Handling im Vergleich mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin, sondern auch durch mindestens gleich gute oder überlegene Wirksamkeit, in Verbindung mit einem günstigen Sicherheitsprofil, insbesondere was Blutungskomplikationen anbelangt.

Diese drei NOAK bewirken eine signifikante Reduktion des Schlaganfall- und Embolierisikos vs. Warfarin, in Verbindung mit einer signifikanten Reduktion intrakranieller sowie schwerer, kritischer und fataler Blutungen, erklärte der Referent zusammenfassend. Wichtig für die Praxis ist ein individualisiertes und risikoadaptiertes Vorgehen, wobei sich der CHA₂DS₂VASc-Score bei der Entscheidung «Antikoagulation beim VHF, ja oder nein» bewährt hat. Zusätzlich sollte man das Blutungsrisiko mit Hilfe des HAS-BLED-Scores abschätzen.

Was sagen die ESC-Guidelines zum Einsatz von NOAK?

Wenn aufgrund der Risikokonstellation (CHA₂DS₂VASc-Score) bei einem Patienten mit nvVHF eine orale Antikoagulation prinzipiell indiziert ist, sollte grundsätzlich den NOAK der Vorzug gegenüber VKA gegeben werden, mit einer IIA-Empfehlung. Noch einen höheren Empfehlungs-

grad (IB) vergeben die Guidelines den NOAK, wenn VKA aufgrund von Problemen mit der Einstellung oder wegen Nebenwirkungen nicht in Frage kommen.

Bei einem Score von 0 wird keine orale Antikoagulation empfohlen; bei einem Score von 1 wird ebenfalls grundsätzlich zu einer OAK geraten, jedoch mit etwas geringem Empfehlungslevel (4).

Von den Studien über Guidelines zurück in die Praxisrealität

Eine Navigationshilfe für den Einsatz der NOAK stellte Professor Dr. Jürg Beer, Baden, vor. Da die Prävention mit NOAK über Jahre hinweg durchgeführt werden sollte, sind Langzeitdaten von grosser Bedeutung. Die Daten der RELY-ABLE-Studie mit Dabigatran (über knapp 5 Jahre) konnten zeigen, dass die Schlaganfallrate auch längerfristig auf tiefem Niveau bleibt: mit 1,25 Prozent pro Jahr unter 150 mg und 1,54 Prozent pro Jahr unter 110 mg Dabigatran.

Schwere Blutungen nahmen über die Zeit proportional geringfügig zu und erreichten eine Rate von 3,38 Prozent pro Jahr (150 mg) bzw. 2,83 Prozent pro Jahr (110 mg). Die Häufigkeit intrakranieller Blutungen lag bei 0,33 Prozent pro Jahr (150 mg) und 0,22 Prozent pro Jahr (110 mg), und war damit deutlich tiefer als bei Warfarin, so Beer.

Die Gesamtmortalität war interessanterweise mit beiden Dosierungen praktisch identisch und erreichte 3,46 beziehungsweise 3,54 Prozent pro Jahr. Hier stellt sich die Frage der differenzierten Anwendung, das heisst die Wahl der niedrigeren Dosierung eher bei blutungsgefährdeten Patienten und die höhere eher beim Patienten mit erhöhtem Thromboembolierisiko.

Ein Postmarketing-Report bezifferte die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen unter Dabigatran mit 0,5 Prozent pro Jahr vs. 1,1 Prozent pro Jahr unter Warfarin. Bei den



Jan Steffel



Jürg Beer

intrakraniellen Blutungen schnitt Dabigatran weiterhin günstiger ab: 0,25 Prozent pro Jahr versus 0,8 Prozent pro Jahr bei Warfarin.

Wichtige Rolle der Zeit **im therapeutischen Bereich (TTR)**

Beer wies darauf hin, dass die TTR für den Erfolg einer OAK von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die Patienten

Die wichtigsten Studienresultate mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern

RE-LY-Studie mit Dabigatran (1)

Im Vergleich mit dem bisherigen Goldstandard Warfarin zeigte sich Dabigatran (2 x täglich 150 mg) als signifikant überlegen, was die Verhinderung des Hirnschlags anbelangte, mit einer relativen Risikoreduktion um 34 Prozent. Bei dieser höheren Dosierung lag die Rate der Blutungsereignisse in der gleichen Größenordnung wie bei Warfarin. In einer Dosierung von 2 x täglich 110 mg zeigte sich quasi ein umgekehrtes Bild: Die Wirksamkeit von Dabigatran war mit derjenigen von Warfarin vergleichbar, bei gleichzeitig signifikanter Reduktion der schweren Blutungen. Das Erstaunlichste war jedoch, so Stef-fel, die signifikante Abnahme intrakranieller Blutungen unter beiden Dosierungen von Dabigatran.

ROCKET-AF-Studie mit Rivaroxaban (2)

Mit Rivaroxaban liessen sich Stroke und Embolien um 21 Prozent reduzieren vs. Warfarin, doch muss man beim Vergleich

der Studienresultate vorsichtig sein, da es sowohl beim Studiendesign als auch bei der Studienpopulation erhebliche Unterschiede gab (Patienten mit höherem Risiko in ROCKET-AF). In Bezug auf die Strokeprävention erwiesen sich Rivaroxaban und Warfarin als gleichwertig (Intention-to-treat-Analyse), und in der On-treatment-Analyse zeigte sich eine Überlegenheit von Rivaroxaban. Intrakranielle, lebensbedrohliche und fatale Blutungen traten unter Rivaroxaban signifikant seltener auf.

ARISTOTLE-Studie mit Apixaban (3)

Unter Apixaban kam es ebenfalls zu einer statistisch signifikanten Reduktion des primären Endpunkts (Schlaganfall und systemische Embolie). Wie bei Rivaroxaban und Dabigatran waren schwere und intrakranielle Blutungen signifikant seltener zu beobachten als unter Warfarin.

der Kontrollgruppe mit Warfarin erreichten (unter Studienbedingungen) in der RE-LY-Studie eine TTR von 64 Prozent, in ROCKET-AF von 55 Prozent, und in ARISTOTLE waren es 62 Prozent. In der Praxis erstrebenswert wäre eine TTR von > 65 bis 70 Prozent, damit die Patienten von der OAK profitieren. Schlecht eingestellte Patienten müssen mit einer erhöhten Schlaganfallrate und vermehrten Blutungskomplikationen rechnen. Die Active-W-Studie hat gezeigt, dass bei einer TTR < 65 Prozent die OAK keinen Benefit mehr zeigt gegenüber der Kombination von ASS und Clopidogrel. Da bei den NOAK die INR-Kontrollen und das Monitoring entfallen, ist eine konsequente Betreuung für den Langzeiterfolg unabdingbar. Dazu gehört, dass man

die Compliance, die Komedikationen, die Nierenfunktion und zu Beginn das Blutbild überwacht und dass man regelmässig nach Nebenwirkungen und Komplikationen (Blutungen) fragt.

Renate Weber

Referenzen:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 139–1151.
2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883–891.
3. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.
4. ESC-Guidelines 2012. Eur Heart J 2012; 33: 2719–2747.

Quelle: Main Session 1: New Oral Anticoagulants. SGK/SGHC-Jahreskongress, 12. bis 14. Juni 2013 in Lugano.