DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 48, S. 41; Ausgabe 06 / 2014

Neue orale Antikoagulanzien oder Vitamin-K-Antagonisten? Eine aktuelle Metaanalyse

Zusammenfassung: Die gepoolten Daten der vier großen Phase-III-Studien mit den verschiedenen neuen oralen Antikoagulanzien (NOAK) bei Vorhofflimmern zeigen in einer aktuellen Metaanalyse, dass ischämische Insulte gleich häufig reduziert werden wie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Ein Vorteil der NOAK scheint zu sein, dass weniger hämorrhagische Schlaganfälle und Hirnblutungen auftreten als bei Therapie mit VKA – unabhängig von der Güte der INR-Einstellung. Zudem scheint auch die Gesamtletalität unter Behandlung mit NOAK etwas geringer zu sein. NOAK in niedriger Dosierung reduzieren Schlaganfälle in geringerem Maße als VKA, induzieren aber auch seltener Blutungen – wahrscheinlich eine Option bei blutungsgefährdeten Patienten. Nach wie vor gibt es keinen Test für die individuelle gerinnungshemmende Wirkung der NOAK. Gegen den primären Einsatz der NOAK spricht außerdem, dass Langzeitdaten und Antidote fehlen. Mögliche Indikationen bzw. klinische Situationen für eine differenzielle Verordnung der NOAK müssen herausgearbeitet werden. Die für die klinische Praxis wichtige Frage, welches NOAK bevorzugt eingesetzt werden sollte, wird von der aktuellen Metaanalyse nicht beantwortet.

In einer kürzlich im Lancet publizierten Metaanalyse gehen zwölf bekannte Kardiologen aus Nordamerika und Europa der Frage nach, ob die neuen oralen Antikoagulanzien (NOAK) besser und sicherer sind als Vitamin-K-Antagonisten (VKA; 1). Die Arbeit wurde angeblich von keinem der Hersteller direkt finanziell unterstützt. Aber die Autoren haben umfangreiche Interessenkonflikte und sind eng mit den Herstellern der NOAK verbunden. So ist beispielsweise der Erstautor Berater und Honorarempfänger von Daiichi Sankyo (Hersteller von Edoxaban), Boehringer Ingelheim (Hersteller von Dabigatran) und Bristol-Myers Squibb (Hersteller von Apixaban).

Es wurden die Daten von über 70.000 Patienten aus den vier großen randomisierten kontrollierten Studien RE-LY (Dabigatran; 2), ROCKET AF (Rivaroxaban; 3), ARISTOTLE (Apixaban; 4) und ENGAGE AF–TIMI 48 (Edoxaban; 5) zusammengefasst und methodisch nachvollziehbar metaanalysiert. Die Datenextraktion erfolgte aus den 14 offiziellen Publikationen der vier Studien bzw. deren Appendizes. Insgesamt erhielten 42.411 Patienten ein NOAK und 29.272 den VKA Warfarin. Da in RE-LY und ENGAGE AF-TIMI 48 jeweils zwei NOAK-Dosierungen getestet wurden, führten die Autoren zwei Analysen durch, einmal mit den höheren Dosen aus RE-LY und ENGAGE AF-TIMI 48 und einmal mit den gepoolten Ergebnissen mit den niedrigeren Dosen.

Die Studienpopulationen sind homogen (Tab. 1). In ROCKET-AF ist der durchschnittliche $CHADS_2$-Score höher (3,5 vs. 2,8). Nur 58% der Studienzentren konnten ihre Patienten mit VKA

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

zufriedenstellend einstellen (Definition: ≥ 66% der INR-Messungen im therapeutischen Bereich = TTR). Positiv ist zu bemerken, dass der Anteil der Patienten > 75 Jahre in allen vier Studien mit knapp 40% vergleichsweise hoch ist.

Ergebnisse: Die NOAK (Analyse mit den höheren Dabigatran- bzw. Edoxaban-Dosierungen, mittlere Nachbeobachtung 2,2 Jahre) unterscheiden sich hinsichtlich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle nicht signifikant von den VKA (2,2% vs. 2,4%). Erst wenn man, wie von den Autoren der Metaanalyse vorgeschlagen, alle Schlaganfälle (ischämische und hämorrhagische) und auch andere thromboembolische Ereignisse einbezieht, ergibt sich über zwei Jahre ein Vorteil für die NOAK von absolut 0,68% (3,1% vs. 3,78%; vgl. Tab. 2). Dies entspricht einer adjustierten relativen Risikoreduktion von 19% (RR: 0,81; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,73-0,91; p 0,0001) und einer "Number Needed to Treat" (NNT) von 323 pro Jahr. Man müsste also in der Praxis etwa 100 Patienten mit Vorhofflimmern drei Jahre lang mit einem NOAK behandeln, um bei einem Patienten ein solches Ereignis zu verhindern. Dieser moderate Vorteil der NOAK gegenüber den VKA ergibt sich in erster Linie durch weniger hämorrhagische Schlaganfälle (0,4% vs. 0,9%/2,2 Jahre) sowie subdurale, epidurale und subarachnoidale Blutungen (0,69% vs. 1,4%/2,2 Jahre). Unter Behandlung mit NOAK fand sich auch eine geringere Gesamtletalität: um 0,7% weniger in 2,2 Jahren (6,9% vs. 7,6%; RR: 0,9; CI: 0,85-0,95; p = 0,0003). Der Grund hierfür ist noch nicht ganz klar, dürfte aber damit zusammenhängen, dass zerebrale Blutungen seltener waren.

Niedrigere NOAK-Dosierungen (RE-LY: zweimal 110 mg/d Dabigatran und ENGAGE AF-TIMI 48: einmal 30 mg/d Edoxaban) waren insgesamt gleich wirksam wie VKA hinsichtlich Verhinderung von Schlaganfällen und Thromboembolien (RR: 1,03), wobei ischämische Insulte unter NOAK häufiger (RR: 1,28; p = 0,045) und hämorrhagische Insulte seltener auftraten (RR: 0,33; p 0,0001). Auch unter niedrig dosierten NOAK war die Gesamtsterblichkeit geringer als unter VKA (RR: 0,89; p = 0,003).

Den genannten Vorteilen höher dosierter NOAK gegenüber VKA steht ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen von 0,5% in 2,2 Jahren gegenüber (2,5% vs. 2%; p = 0,043) bei gleicher Häufigkeit von Major-Blutungen (5,2% vs. 6,1%; p = 0,06). Mit niedrigen NOAK-Dosierungen traten weniger Blutungen auf als mit VKA: Major-Blutung -35%, intrazerebrale Blutung -69% und gastrointestinale Blutung -11%.

Die NOAK schnitten hinsichtlich Schlaganfällen und thromboembolischen Ereignissen in nahezu allen Subgruppen besser ab als die VKA: z.B. Alter ≥ 75 Jahre (RR: 0,78), Männer (RR: 0,84), Frauen (RR: 0,78), Diabetiker (RR: 0,8), eingeschränkte Nierenfunktion (RR: 0,78). Nur bei Patienten mit guter Nierenfunktion ergab sich kein Vorteil (Kreatinin-Clearance > 80ml/min: RR: 0,98), und bei Patienten mit einem $CHADS_2$-Score ≤ 2 war das Konfidenzintervall so groß, dass ein Vorteil der NOAK nicht zu belegen ist.

Interessant ist der Vergleich der Ergebnisse aus Studienzentren, in denen die INR-Einstellung mit VKA ausreichend gut war (definiert als ≥ 66% der Messungen im TTR) mit den Zentren, die überwiegend keine befriedigende INR-Einstellung erzielen konnten. Es zeigte sich ein Vorteil der NOAK gegenüber VKA, der unabhängig war von der Güte der INR-Einstellung (RR: 0,77 in Zentren mit schlechter Einstellung und 0,82 in Zentren mit guter Einstellung; p = 0,6). Der absolute Unterschied zwischen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

NOAK und VKA war in den Zentren mit schlechter INR-Einstellung jedoch größer (0,87% vs. 0,56%). Auch hinsichtlich der Major-Blutungen schnitten die Patienten aus Zentren mit guter INR-Einstellung besser ab. Dies zeigt die große Bedeutung einer guten INR-Einstellung mit VKA.

Falls die Daten aus den vier großen Phase-III-Studien korrekt publiziert wurden, sind die NOAK bei Vorhofflimmern den VKA gleichwertig hinsichtlich der Verhinderung von Schlaganfällen. Sie verursachen jedoch etwas seltener intrazerebrale Blutungen (NNT: 310/Jahr) und senken marginal die Gesamtletalität (NNT: 2200/Jahr).

Ob man allerdings die vier NOAK als einheitliche Gruppe bewerten darf, wie in dieser Metaanalyse geschehen, ist fraglich. Die Wirkstoffe unterscheiden sich in mehreren bedeutsamen Details. So fand sich beispielsweise nur bei Therapie mit Apixaban oder Edoxaban (niedrige Dosis) eine statistisch signifikant niedrigere Gesamtletalität und nur bei Dabigatran waren Myokardinfarkte häufiger. Einen direkten Vergleich der Wirkstoffe wird es wohl nicht so bald geben. Daher werden wir – ähnlich wie bei den Statinen – lange Zeit auf indirekte Vergleiche angewiesen und dem Marketing der Hersteller ausgeliefert sein.

Alle eingeschlossenen Studien haben wir im AMB besprochen und die positiven Ergebnisse, aber auch die Nachteile im Einzelnen analysiert. Die Autoren der Metaanalyse haben kombinierte Endpunkte gebildet, um die Ergebnisse NOAK versus VKA in einem Quotienten statistisch vergleichen zu können. Eine solche quantifizierende Metaanalyse kann aber wesentliche qualitative klinische Aspekte nicht abbilden. Die folgenden sind jedoch für die Therapieentscheidung in der Praxis mindestens ebenso relevant:

- Bislang ist es nicht möglich, die Antikoagulation individuell mit einem Test zu steuern oder die Einnahmetreue abzuschätzen. Die Aussage der pharmazeutischen Unternehmer, dass bei den NOAK die Hemmung der Gerinnung nicht überprüft werden muss, ist bei einer so eingreifenden Intervention primär nicht plausibel und auch nicht belegt. Es besteht der Verdacht, dass die Handhabung der NOAK so dargestellt wurde, weil bei der Zulassung gar keine Tests existierten (vgl. 6). Angeblich werden solche Tests derzeit entwickelt.
- Im Gegensatz zu VKA ist es nicht möglich, die Dosis individuell anzupassen, z.B. bei einer Kombinationsbehandlung mit Hemmern der Thrombozytenfunktion (vgl. 8).
- Akute Blutungen unter NOAK sind ein besonderes Problem, denn es gibt nach wie vor kein Antidot.
- Es fehlt die Erfahrung langjähriger Anwendung.
- Bei Patienten mit fortgeschrittener Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie Hochbetagten, ist die Blutungsgefahr unter NOAK nicht abzuschätzen.
- NOAK sind bei bestimmten Indikationen, z.B. bei mechanischen Herzklappen, kontraindiziert.
- NOAK sind erheblich teurer als VKA (Tageskosten ca. 3,20 € vs. 20 Cent plus Kosten für INR-Messungen).

Wegen dieser Nachteile, der Industrienähe der Autoren von Publikationen zu NOAK und des Verdachts von Manipulation (6) ist es nach unserer Einschätzung nicht gerechtfertigt, generell von VKA auf NOAK umzuschwenken. Die Frage: „NOAK oder Vitamin-K-Antagonisten?“ muss nach Abwägung von Vor-

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

und Nachteilen individuell entschieden werden. Es wird eine Aufgabe der nächsten Jahre sein, eine mögliche Differenzialindikation herauszuarbeiten. Ein vorläufiger Vorschlag ist in Tab. 3 dargestellt.

Literatur

1. Ruff, C.T., etal. Lancet2014, **383**, 955. Link zur Quelle
2. Connolly,S.J., et al. (RE-LY= **R**andomized **E**valuation of **L**ong-term Anticoagulationtherap**Y**): N. Engl. J. Med. 2009, **361**, 1139 Link zur Quelle. Vgl. AMB 2010, **44**, 06b Link zur Quelle . AMB 2011, **45**, 07a. Link zur Quelle
3. Patel,M.R., et al. (ROCKETAF = **R**ivaroxaban **O**nce daily oral direct factor Xa inhibition **C** omparedwith vitamin **K** antagonism for prevention of stroke and **E**mbolism **T**rialin **A**trial **F** ibrillation): N. Engl. J. Med. 2011, **365**, 883. Link zur QuelleVgl. AMB 2011, **45**, 73. Link zur Quelle
4. Granger,C.B., et al. (ARISTOTLE= Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrialfibrillation): N. Engl. J. Med. 2011, **365**, 981 Link zur Quelle. Vgl. AMB2011, **45**, 73. Link zur Quelle
5. Giuliagno,R., et al. (ENGAGE AF-TIMI 48 = Effective anticoagulation with Factor Xa – Next Generation in **A**trial **F**ibrillation- **T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I**nfarction 48): N.Engl. J. Med. 2013, **369**, 2093 Link zur Quelle . Vgl. AMB 2014,**48**, 12. Link zur Quelle
6. AMB2014, **48**, 30a. Link zur Quelle
7. AMB2013, **47**, 74 Link zur Quelle . AMB 2013, **47**, 13a. Link zur Quelle
8. AMB2012, **46**, 17. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 3
Mögliche Indikationen oder klinische Situationen für eine differenzielle Verordnung von VKA bzw. NOAK bei Vorhofflimmern

VKA Mittel der Wahl	NOAK zu erwägen
Patienten, die bereits mit VKA eingestellt sind und stabile INR-Werte haben (am besten Selbstmessung)	Eindeutige Patientenpräferenz für NOAK nach Aufklärung über Vor- und Nachteile
Patienten mit mechanischen Herzklappen. Dabigatran ist wegen häufigerer Klappenthrombosen kontraindiziert (vgl. 7).	Patienten mit Kontraindikationen für oder UAW unter VKA (Haarausfall, Hautveränderungen, Gefäßkalzifizierungen, bedeutsamer Transaminasenanstieg u.a.)
Patienten mit (dualer) Thrombozytenfunktionshemmung. Diese Patienten können, wenn eine zusätzliche antikoagulatorische Therapie indiziert ist, auf ein niedriges INR-Niveau eingestellt werden (vgl. 8; VKA sind nachweislich auch bei KHK wirksam).	Unzureichende Möglichkeiten des INR-Monitorings. Patienten mit stark schwankenden INR-Werten unter VKA, die nicht auf unregelmäßige Einnahme zurückzuführen sind
Fortgeschrittene Niereninsuffizienz, Dialysepatienten, fortgeschrittene Leberinsuffizienz, hochbetagte Patienten (Steuerbarkeit der VKA)	
Therapieadhärenz kann bei VKA-Einnahme durch die INR-Messung prinzipiell geprüft werden.	

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.