DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 51, S. 3; Ausgabe 01 / 2017

Neues zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Zwei aktuelle Registerstudien mit Daten aus der sog. „Real World“ beschäftigen sich mit sehr wichtigen Aspekten der Auswahl von oralen Antikoagulanzien bei einer Neueinstellung von Patienten mit Vorhofflimmern. Eine schwedische Studie ging der Frage nach, ob neue orale Antikoagulanzien (NOAK) auch dann weniger Blutungskomplikationen als Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verursachen, wenn die INR gut eingestellt wird (1). Außerdem vergleicht eine US-amerikanische Studie die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden NOAK Dabigatran und Rivaroxaban bei älteren Patienten mit neu begonnener Antikoagulation (2).

Die schwedischen Daten wurden auf der diesjährigen Jahrestagung der American Heart Association in New Orleans vorgestellt und sind bislang nur als Abstract verfügbar (1). Die Autoren verglichen retrospektiv den klinischen Verlauf von 12.694 Patienten, die zwischen Juli 2011 und Dezember 2014 wegen Vorhofflimmerns neu ein NOAK erhielten (26% aller Patienten mit neu begonnener Antikoagulation), mit dem von 36.317 Patienten, die im gleichen Zeitraum auf einen VKA (Warfarin) eingestellt wurden. Die Verordnungsdaten und Gerinnungswerte stammen aus dem „Swedish Clinical Register for AF” (Akronym: Auricula). Dieses Register enthält Informationen aus über 200 schwedischen Gerinnungsambulanzen und Primary-Health-Care-Zentren. Der klinische Verlauf dieser Patienten wurde aus den „Swedish Hospital Administrative and Clinical Registers“ extrahiert. Das Besondere an diesen Daten ist, dass die INR-Einstellung im internationalen Vergleich in Schweden besonders gut gelingt: 2015 lag der Anteil der INR-Messungen, bei denen sich die Patienten im therapeutischen INR-Bereich (Time in the Therapeutic Range = TTR) befanden, bei 73,4%. Das ist deutlich besser als in den vier großen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (RCT), die NOAK mit VKA verglichen (TTR zwischen 55-64%). Die Tatsache, dass in den VKA-Armen der RCT mehr als ein Drittel der INR-Messungen außerhalb des therapeutischen Bereichs lagen, könnte die Studienergebnisse zu Gunsten der NOAK beeinflusst haben. Dies war für uns ein zentraler Kritikpunkt bei der Bewertung dieser Studien (3).

Um die beiden Kohorten (NOAK und VKA) miteinander vergleichen zu können, erfolgte ein rechnerischer Ausgleich der Grundrisiken (Propensity score matching). Die Patienten waren durchschnittlich 72 Jahre alt, 58% waren Männer. Der mittlere CHA_2DS_2-VASc-Score (vgl. 4) wird mit 3,3 angegeben, die verwendeten NOAK waren Dabigatran (40,3%), Rivaroxaban (31,2%) und Apixaban (28,5%). Die mittlere TTR betrug in der Warfarin-Kohorte 70%, die mittlere Nachbeobachtungszeit 10 Monate (290 Tage). In dieser Zeit betrug die Inzidenz von Schlaganfällen plus systemische Embolien mit Warfarin 1,64/100 Patientenjahre und mit NOAK 1,35/100 Patientenjahre (s. Tab. 1). Dieser Unterschied war nicht signifikant und bestätigt die Ergebnisse aus den RCT. Bei den Blutungskomplikationen schnitten die NOAK statistisch signifikant besser ab als Warfarin mit Ausnahme gastrointestinaler Blutungen. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bei der

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

Häufigkeit von Myokardinfarkten und der Gesamtletalität. Die Autoren – 4 von 7 erklären finanzielle Beziehungen mit den Herstellern von NOAK – folgern, dass unter NOAK signifikant seltener Blutungen auftreten als unter VKA, auch wenn die INR sehr gut eingestellt ist. Daher seien NOAK bei Neueinstellungen zu bevorzugen. Wichtig ist nach unserer Beurteilung vor allem die Frage, wann der Vorteil für die NOAK hinsichtlich der Blutungen entsteht. Wenn dieser in den ersten Wochen auftritt und die Kaplan-Meier-Kurven danach parallel verlaufen, dann dürfte der beobachtete Effekt auf die Ersteinstellung mit den jeweiligen Antikoagulanzien zurückzuführen sein (kein „steady state“, starke INR-Schwankungen). Falls die Kurven jedoch in den folgenden Monaten weiter auseinander laufen, würde dies nach Jahren einen beträchtlichen Vorteil für die NOAK anzeigen – vorausgesetzt, die Wirksamkeit bleibt gleich gut.

Die zweite Registerstudie wurde in den USA an 118.891 Medicare-Patienten ≥ 65 Jahre mit Vorhofflimmern durchgeführt (2). Die Patienten wurden zwischen November 2011 und Juni 2014 neu auf ein NOAK eingestellt, entweder auf Dabigatran (n = 52.240) oder Rivaroxaban (n = 66.651). Auch diese beiden Kohorten wurden hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs in den ersten vier Monaten nach Neueinstellung verglichen. Bei den großen Patientenzahlen konnten > 15.000 (Dabigatran) bzw. > 20.000 Personenjahre (Rivaroxaban) unter Behandlung untersucht werden. Die Ausgangsrisiken der beiden Kohorten wurden ebenfalls mittels Propensity score matching ausgeglichen. Das mittlere Alter wird nicht angegeben, der Median dürfte um 75 Jahre liegen (50% zwischen 65-74 Jahre, 40% zwischen 75-84 Jahre und 10% ≥ 85 Jahre alt). 53% waren Männer, 33% hatten einen $CHADS_2$-Score von 0 oder 1 (also keine harte Indikation für eine orale Antikoagulation), 40% hatten 2 Punkte und 27% ≥ 3 Punkte.

In den ersten vier Monaten traten in der Dabigatran-Kohorte nicht signifikant mehr Schlaganfälle auf als in der Rivaroxaban-Kohorte: 9,7 vs. 7,7 (Angaben jeweils pro 1.000 Patientenjahre; adjustierte HR: 0,8; CI: 0,65-1,01). Bei den Blutungen zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Nachteil für Rivaroxaban: intrakranielle Blutungen 3,7 vs. 5,8 (adj. HR: 1,65; CI: 1,20-2,26), extrakranielle Major-Blutung 26,6 vs. 39,4 (adj. HR: 1,48; CI: 1,32-1,67), und gastrointestinale Major-Blutung 23,3 vs. 32,5 (adj. HR: 1,40; CI: 1,23-1,59). Hinsichtlich Tod war der Nachteil von Rivaroxaban nicht signifikant: 22,2 vs. 24,7 (adj. HR: 1,15; CI: 1,0-1,32). In den meisten Subgruppen waren diese Unterschiede konsistent, so z.B. auch bei den Patienten, die jeweils wegen eingeschränkter Nierenfunktion eine reduzierte Dosis erhielten. Bei den gastrointestinalen Major-Blutungen scheint der Nachteil von Rivaroxaban mit zunehmendem Alter geringer zu werden und beim Endpunkt Sterblichkeit scheint er mit dem Alter und dem Schlaganfall-Grundrisiko zuzunehmen (ab 75 Jahren und einem $CHADS_2$-Score > 2 signifikant).

Als mögliche Gründe für die vermehrten Blutungen unter Rivaroxaban werden in erster Linie pharmakokinetische Aspekte diskutiert: höhere Spitzenspiegel durch Einmalgabe und höhere Akkumulationsgefahr durch längere Halbwertszeit. Dennoch wird Rivaroxaban in den USA und in Deutschland deutlich häufiger verordnet als Dabigatran.

Die Autoren dieser Untersuchung erklären, dass sie keine Interessenkonflikte mit den Herstellern von NOAK haben. Die Durchführung und Finanzierung der Studie erfolgte als Teil des sog. „SafeRx”-

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

Projekts, das von den Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) und der US Food and Drug Administration (FDA) finanziert wird.

Fazit: Die Auswertung eines schwedischen Registers ergab, dass NOAK bei Patienten mit Vorhofflimmern im ersten Jahr nach Therapiebeginn hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen gleich effektiv wie VKA sind, jedoch hinsichtlich Blutungskomplikationen sicherer – auch wenn die INR-Einstellung bei den VKA-Patienten sehr gut ist. Ob diese Beobachtung nur ein Phänomen der Ersteinstellung ist, oder ob dieser Vorteil der NOAK über die Jahre noch zunimmt, ist eine sehr wichtige Frage. Sie kann nur durch Langzeit-Registerstudien beantworten werden. Registerdaten aus den USA geben Hinweise darauf, dass bei Patienten > 65 Jahre eine Neueinstellung mit Dabigatran innerhalb der ersten vier Monate zu weniger Blutungen führt als eine Neueinstellung mit Rivaroxaban. Ob diese Beobachtung pharmakokinetisch begründet ist (Dosisproblem) oder tatsächlich ein Nachteil des Wirkstoffs Rivaroxaban, ist noch unklar. Sie belegt jedoch erneut die Notwendigkeit unabhängiger und langfristiger „Head-to-head"-Vergleiche zwischen den verschiedenen NOAK.

Literatur

1. Sjögren, V., et al.:American Heart Association Scientific Sessions. November 13, 2016; New Orleans. Abstract 651. Link zur Quelle
2. Graham, D.J., et al.: JAMA Intern. Med. 2016, **176**,1662. Link zur Quelle
3. AMB 2014, **48**, 41. Link zur Quelle
4. AMB 2012, **46**, 17. Link zur Quelle

Tabelle 1
Ischämische und hämorrhagische Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern 290 Tage nach erster antikoagulatorischer Behandlung (Ereignisse pro 100 Patientenjahre; Registerdaten nach 1)

Ereignisse	VKA	NOAK	HR (KI)	p-Wert
Schlaganfälle und system. Embolien*	1,64	1,35	0,86 (0,65-1,13)	0,26
Schlaganfälle*	1,47	1,21	0,85 (0,64-1,14)	0,29
Ischämische Schlaganfälle	1,09	1,04	0,98 (0,69-1,40)	0,93
Hämorrhagische Schlaganfälle	0,36	0,16	0,48 (0,27-0,86)	0,013§
Myokardinfarkte	1,39	1,25	0,96 (0,74-1,25)	0,75
Major-Blutungen	3,66	2,76	0,77 (0,66-0,91)	0,002§
Intrakranielle Blutungen	0,71	0,40	0,57 (0,39-0,84)	0,0045§
Gastrointestinale Blutungen	1,14	1,26	1,14 (0,89-1,47)	0,30
Andere Blutungen	2,11	1,45	0,70 (0,56-0,88)	0,0021§
Letalität*	4,86	4,21	0,90 (0,78-1,04)	0,15

VKA = Warfarin; HR = Hazard ratio (95%-Konfidenzintervall);
* = alle Ursachen; § = Unterschied signifikant

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