

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Neue Antikoagulantien zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Huber K, Höchtel T, Frick M

Alber H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2012; 19

(3-4), 55-62

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Neue Antikoagulantien zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

T. Höchtl¹, M. Frick², H. Alber², K. Huber¹

Kurzfassung: Lange Zeit wurden Vitamin-K-Antagonisten als „Goldstandard“ zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern empfohlen. Auf der Suche nach praktischeren und zumindest vergleichbar wirksamen oralen Antikoagulantien wurden mit dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran (RE-LY-Studie) sowie mit den direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban (ROCKET-AF-Studie) und Apixaban (AVERROES- und ARISTOTLE-Studie) die Erwartungen noch übertroffen. Die neuen Substanzen sind durch ein im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziertes Blutungsrisiko sicher anwendbar. Vor allem intrazerebrale Blutungen sind unter den neuen oralen Antikoagulantien signifikant seltener. Daher erlangten Dabigatran und Rivaroxaban bereits ihre Zulassung für die Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern, während Apixaban

bald folgen dürfte. Die vorliegende Übersicht soll dem Leser die neuen oralen Antikoagulantien anhand der aktuellen Studienergebnisse nahebringen.

Schlüsselwörter: Schlaganfallprävention, nicht-valvuläres Vorhofflimmern, orale Antikoagulation, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban

Abstract:: New Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. For many years vitamin K antagonists have been the “gold-standard” for effective stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. The search for more practicable and similarly effective oral anticoagulants not only fulfilled but also surpassed the expectations in form of the direct oral anti-

thrombin dabigatran (RE-LY study) as well as in form of the direct oral anti Xa inhibitors rivaroxaban (ROCKET-AF study) and apixaban (AVERROES and ARISTOTLE trials), respectively. The new agents are safe by significantly reducing bleeding complications as compared to warfarin. Especially intracerebral bleedings have been significantly reduced. Accordingly, dabigatran and rivaroxaban have been already approved for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation, while apixaban is expected to follow soon. The current review is ought to familiarize the reader with the new oral anticoagulants in presenting the recent study results. **J Kardiologie 2012; 19 (3-4_Online): 55-62.**

Key words: stroke prevention, non-valvular atrial fibrillation, oral anticoagulation, apixaban, dabigatran, rivaroxaban

■ Einleitung

Um Probleme, die sich bei der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ergeben, und um die damit einhergehenden regelmäßigen Gerinnungskontrollen vermeiden zu können, wurden in den vergangenen Jahren mögliche Alternativen zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern erforscht und klinisch getestet. Als „Goldstandard“ der Schlaganfallsprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern galten bisher aufgrund der positiven Datenlage aus mehreren klinischen Studien [1-4] (relative Risikoreduktion bis zu 62 % [5]) ausschließlich die Coumarin-Derivate Phenprocoumon, Acenocoumarol, sowie Warfarin (letzteres vor allem in den USA). Als Voraussetzung für deren Einsatz musste mehr als ein kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden sein, entsprechend einem CHADS₂-Score von ≥ 2 [6]. Als mögliche alternative Therapieoption wurde eine duale Plättcheninhibition mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure getestet, war aber der herkömmlichen oralen Antikoagulation unterlegen (ACTIVE-W-Studie) [7-9]. In den aktualisierten ESC-Leitlinien [10] wird zwar nach wie vor die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten an erster Stelle genannt, es wurde jedoch bereits als mögliche Therapiealternative Dabigatran erwähnt. Darüber hinaus empfehlen die rezenten Leitlinien die Verwendung des CHADS₂-Vasc-Score, welcher jüngere Altersgruppen (65-75 Jahre), weibliches Geschlecht, sowie bekannte vaskuläre Erkrankungen als Risikofaktoren mitberücksichtigt [10].

Die Probleme einer oralen Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten, die zu individuellen Schwankungen im therapeutischen Zielbereich (INR-Zielbereich: 2,0-3,0) führen, bestehen aus Interaktionen mit der Nahrung und/oder bestimmten Medikamenten, dem langsamen An- und Abfluten der Wirkung, aber auch in individuellen Schwankungen ohne erkennbaren Grund. Patienten präsentieren sich in der täglichen Praxis nicht selten unter- oder überdosiert.

Mit direkten oralen Thrombininhibitoren oder direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitoren – in allen Fällen wurde gegen den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin verglichen – haben sich in den vergangenen Jahren mehrere klinische Studien befasst. Die Studien, die initial auf Nicht-Unterschiedlichkeit zu Warfarin ausgelegt waren, haben die Erwartungen aber durch eine verbesserte Effektivität bei geringeren, klinisch fatalen Blutungskomplikationen übertroffen. Dadurch könnte eine massive Änderung bei der antithrombotischen Therapie von Vorhofflimmern bewirkt werden.

■ Neue Antikoagulantien

Dabigatran

Nachdem der erste direkte Thrombininhibitor, Ximelagatran, zwar eine mit Coumarinen vergleichbare Effektivität hinsichtlich der Prävention thromboembolischer Ereignisse zeigte, jedoch wegen lebertoxischer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden musste [11, 12], scheint Dabigatran, ein weiteres direktes Antithrombin, die antithrombotische Therapie von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern revolutionieren zu können.

Die oral eingenommene inaktive Vorstufe (die „Pro-Drug“ Dabigatran-Etexilat) wird durch Serum-Esterasen in die aktive Substanz Dabigatran umgewandelt, welche im Anschluss Thrombin auf direktem und kompetitivem Weg hemmt. Die

Eingelangt und angenommen am 9.3.2012.

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien und der ²Universitätsklinik für Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, FESC, FACC, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

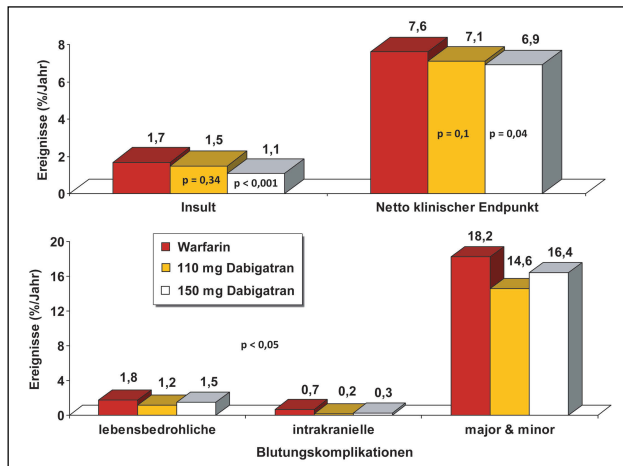


Abbildung 1: Ergebnisse der RE-LY-Studie

Bioverfügbarkeit beträgt nur zwischen 4 und 7 %, die Ausscheidung erfolgt zu ca. 80 % über die Nieren. Wegen der Serum-Halbwertszeit von 12–17 Stunden muss die Substanz 2× täglich eingenommen werden. Regelmäßige Laborkontrollen zur Überwachung eines therapeutischen Blutspiegels sind nicht erforderlich [13]. Darüber hinaus konnte bei einer Dosierung von 150 mg 2× täglich in Dosisfindungsstudien eine relevante Lebertoxizität ausgeschlossen werden [14].

Entscheidend für die weltweite Zulassung der Substanz sowie für die Aufnahme in die rezenten Leitlinien ist die RE-LY- (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy-) Studie [15], welche als sogenannte PROBE-Studie („prospective randomized open study with blinded endpoints“) durchgeführt wurde [16]. Während die Randomisierung bei mit Warfarin- oder Dabigatran-behandelten Patienten nicht verblindet war, wurden 2 unterschiedliche Dosierungen des neuen Antithrombins (110 mg 2× tgl. bzw. 150 mg 2× tgl.) in verblindeter Form untersucht. Insgesamt wurden über 18.000 Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von 2 Jahren beobachtet, wobei zwischen den Patientengruppen hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Aspirin-Komedikation (40 % zum Zeitpunkt des Einschlusses), oder Komorbiditäten kein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Voraussetzung für einen Einschluss in die Studie war die Indikation zur oralen Antikoagulation bei Vorliegen von mindestens einem zusätzlichen zerebrovaskulären Risikofaktor, sodass in allen 3 Studienarmen der durchschnittliche CHADS₂-Score bei 2,1 lag. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus dem Auftreten von ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen sowie von systemischen Embolien im gesamten Beobachtungszeitraum. Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Pulmonalembolien, Myokardinfarkte, sowie schwere Blutungskomplikationen (v. a. intrazerebrale und andere tödliche intrakranielle Blutungen), weiters Leberfunktionsstörungen und andere Nebenwirkungen erfasst. Zusätzlich wurde das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, Myokardinfarkten, Todesfällen und schweren Blutungskomplikationen (Abfall des Hämoglobins um mindestens 2 g/dl, Verabreichung von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten) als klinischer Netto-Endpunkt definiert.

In der höheren Dosis (2 × 150 mg/Tag) war Dabigatran dem Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes (ischämischer oder hämorrhagischer Insult; periphere Embolie) signifikant überlegen, während die 2 × 110 mg/Tag-Dosierung nicht unterlegen war (Abb. 1). Lebensbedrohliche Blutungen (2 × 110 mg/Tag: 1,22 %/Jahr; 2 × 150 mg: 1,45 %/Jahr; Warfarin: 1,80 %/Jahr; p < 0,05) und intrakranielle Blutungen (2 × 110 mg/Tag: 0,23 %/Jahr; 2 × 150 mg/Tag: 0,30 mg/Tag; Warfarin: 0,74 mg/Tag; p < 0,05) traten unter Dabigatran signifikant seltener auf. Die Ereignisraten beim klinischen Netto-Endpunkt waren zwischen 2 × 110 mg/Tag Dabigatran (7,09 %/Jahr) und Warfarin (7,64 %/Jahr) statistisch vergleichbar (p = 0,10), jedoch signifikant geringer unter 2 × 150 mg/Tag Dabigatran (6,91 %/Jahr; p = 0,04) als unter Warfarin.

Als unerwünschter Nebeneffekt wurde vor allem für die 2 × 150 mg/Tag-Dosierung von Dabigatran eine Häufung gastro-intestinaler Blutungen im Vergleich zu Warfarin nachgewiesen: Warfarin 0,9 %; Dabigatran 2 × 110 mg/Tag: 1,12 % (p = 0,43); Dabigatran 2 × 150 mg/Tag: 1,50 % (p < 0,001). Allerdings standen nur 15 % der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts unter einer Protonenpumpenhemmertherapie. Tendenziell kam es unter Dabigatran auch zu einer höheren Inzidenz an Myokardinfarkten (2 × 110/2 × 150 mg/Tag: 0,72/0,74 %/Jahr vs. Warfarin: 0,53 %/Jahr; p = 0,07). Ähnliche Ereignisraten wurden allerdings auch unter dualer Antiplättchentherapie beschrieben: ACTIVE-A-Studie [17]: 0,7 %/Jahr; ACTIVE-W-Studie [7]: 0,86 %/Jahr. Damit relativiert sich die Bedeutung der erhöhten Myokardinfarktrate unter Dabigatran. Besonders erwähnenswert ist das gehäufte Auftreten von Dyspepsien unter Dabigatran (Warfarin 5,8 % vs. 11,3 %/11,8 % für 2 × 110/2 × 150 mg/Tag Dabigatran), was zu einer 4-fach höheren Rate von Studienabbrüchen führte.

Mehrere Subgruppenanalysen belegen die zukünftige Bedeutung von Dabigatran. Bei Hochrisiko-Patienten mit vorausgegangenem zerebralen Insult oder transitorisch-ischämischer Attacke zeigte sich bezüglich des primären kombinierten Endpunktes kein statistischer Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsarmen: Warfarin: 2,78 %/Jahr; Dabigatran 2 × 110 mg/Tag: 2,32 %/Jahr (OR 0,84; CI: 0,58–1,20); Dabigatran 2 × 150 mg/Tag: 2,07 %/Jahr (OR 0,75; CI: 0,52–1,08). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Blutungsereignisse zeigte sich, analog zur Hauptstudie, eine signifikante Reduktion unter der niedrigeren Dabigatran-Dosierung (OR 0,66; 95 %-CI: 0,48–0,90) und eine vergleichbare Ereignisrate unter der höheren Dosierung (OR: 1,01; 95 %-CI: 0,77–1,34) gegenüber Warfarin [18].

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Wirkung von Dabigatran der Qualität der INR-Einstellung im therapeutischen Bereich in den Studienzentren gegenüber gestellt [19]. Dabigatran zeigte seine signifikante Überlegenheit hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes nur in Zentren, deren INR-Kontrollen < 65 % der Zeit im therapeutischen Bereich (TTR, „time in therapeutic range“) lagen. Mit steigender Qualität der INR-Einstellung wurde der Effektivitätsunterschied geringer. Allerdings war nach wie vor eine Reduktion, vor allem schwerwiegender/fataler Blutungsereig-

nisse unter Dabigatran gegenüber Warfarin, unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung, nachweisbar.

Bei jenen Patienten, die während der Studiendauer einer elektrischen Kardioversion unterzogen wurden, war das Auftreten thromboembolischer Ereignisse und schwerer Blutungen vergleichbar zu Warfarin [20].

Eine weitere Subgruppenanalyse ergab, dass der positive Effekt, vor allem der höheren Dosierung von Dabigatran, bei allen Schweregraden des CHADS₂-Scores nachweisbar ist [21].

Aufgrund der Ergebnisse der RE-LY-Studie empfiehlt sich die Verwendung der 2 × 110 mg/Tag Dosierung bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und eingeschränkter Nierenfunktion (bei einer GFR von < 30 ml/min besteht eine absolute Kontraindikation). Häufig werden davon ältere Patienten betroffen sein. Bei bekannter eingeschränkter Nierenfunktion sind regelmäßige Kontrollen erforderlich, um potenzielle Überdosierungen zu vermeiden [22].

Rivaroxaban

Rivaroxaban, ein oraler direkter und kompetitiver Faktor-Xa-Inhibitor, ist generell gut verträglich und weist einen raschen Wirkungseintritt auf [23, 24]. Rivaroxaban wird als aktive Substanz zu 1/3 direkt über die Nieren ausgeschieden – 2/3 der aktiven Substanz werden in der Leber inaktiviert. Die in der Leber inaktivierte Substanz wird dann je zur Hälfte über Faeces und Niere ausgeschieden. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind bei Rivaroxaban eher selten [25, 26]. Im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten ist kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring erforderlich und eine 1× tägliche Verabreichung ist ausreichend, um suffiziente Wirkspiegel aufrecht zu erhalten. In Phase-II- und -III-Studien hat Rivaroxaban seine Überlegenheit gegenüber niedermolekularen Heparinen in der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten nach orthopädischen Eingriffen [27, 28] als auch in der Behandlung thromboembolischer Komplikationen [29] bewiesen. Blutungskomplikationen waren in diesen Studien zwischen den Prüfsubstanzen vergleichbar und dosisabhängig.

In der doppelblinden, randomisierten ROCKET-AF-Studie (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) wurde eine 1× tägliche Gabe von Rivaroxaban in einer Dosierung von 20 mg täglich (15 mg bei reduzierter Nierenfunktion) bei 14.264 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern gegenüber einer konventionellen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Ziel-INR 2,0–3,0) verglichen (Abb. 2) [30]. Ziel der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit des neuen Antithrombins. Als primärer kombinierter Endpunkt galt das Auftreten eines zerebralen Insults oder einer systemischen (peripheren) Embolie. Unterschiedliche Blutungskomplikationen wurden im primären Sicherheitsendpunkt zusammengefasst. Die Patienten der beiden Studienarme unterschieden sich weder hinsichtlich allgemeiner Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht) noch hinsichtlich des Vorliegens von Komorbiditäten. Der durchschnittliche CHADS₂-Score lag in beiden Behandlungsgrup-

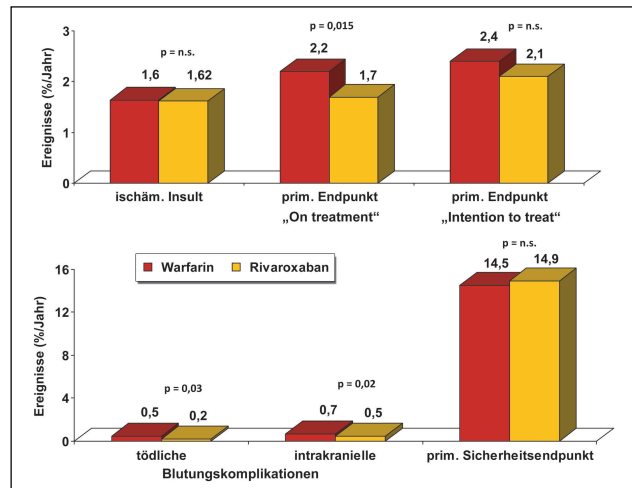


Abbildung 2: Ergebnisse der ROCKET-AF-Studie

pen mit 3,5 im Median relativ hoch (es waren mindestens 2 zerebrovaskuläre Risikofaktoren für den Einschluss erforderlich). Zum Zeitpunkt der Randomisierung standen bis zu 60 % der Patienten bereits unter einer oralen Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten, nur 40 % waren nicht vorbehandelt („warfarin-naïve“). In der „On treatment“-Analyse errechnete sich bezüglich des primären Endpunktes eine statistische Überlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin (1,7 %/Jahr vs. 2,2 %/Jahr; HR 0,79; 95 %-CI: 0,66–0,96; p = 0,015) mit einer relativen Risikoreduktion von 21 %. In der „Intention-to-treat“-Analyse (alle randomisierten Patienten unabhängig von der Einnahme der Studienmedikation) ließ sich kein statistischer Unterschied zwischen den Substanzen nachweisen, wohl aber ein Trend zugunsten einer besseren Wirksamkeit von Rivaroxaban (2,1 %/Jahr vs. 2,4 %/Jahr; HR 0,88 [95 %-CI: 0,74–1,03]; p = 0,12). In beiden Fällen wurde das primäre Studienziel (= Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber dem Goldstandard) signifikant erreicht (p < 0,001) und dies unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung bei den Warfarin-behandelten Patienten. Weder beim sekundären kombinierten Endpunkt „Insult, systemische Embolie oder Tod vaskulärer Ursache“ (Rivaroxaban 4,5 % vs. Warfarin 4,8 %) noch bei der Mortalität zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Während die Rate des ischämisch bedingten Schlaganfalls in beiden Armen vergleichbar war (1,62 % vs. 1,64 %; OR 0,99; CI: 0,82–1,20), konnte Rivaroxaban gegenüber Warfarin die Inzidenz des hämorrhagischen Insults deutlich senken (0,26 % vs. 0,44 %; OR 0,58; CI: 0,38–0,89; p = 0,012). Ebenso war Rivaroxaban mit einer signifikant geringeren Rate an intrakraniellen Blutungen (0,5 % vs. 0,7 %; p = 0,02), kritischen Organblutungen (0,8 % vs. 1,2 %; p = 0,007), sowie tödlicher Blutungskomplikationen (0,2 % vs. 0,5 %; p = 0,03) im Vergleich zu Warfarin assoziiert. Demgegenüber war der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere und prinzipiell nicht-schwere, aber klinisch relevante Blutungskomplikationen) zwischen beiden Randomisierungsarmen vergleichbar (14,9 % vs. 14,5 %; OR 1,03; CI: 0,96–1,11; p = 0,44).

Aufgrund der hepatischen und renalen Eliminationsmöglichkeit ist Rivaroxaban auch bei Patienten mit chronischer Nie-

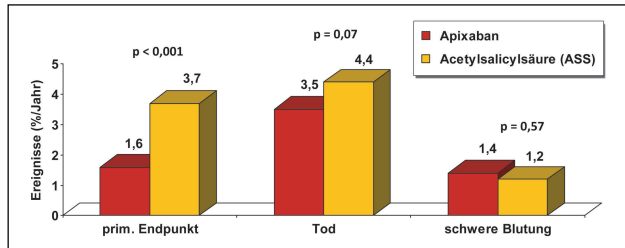


Abbildung 3: Ergebnisse der AVERROES-Studie

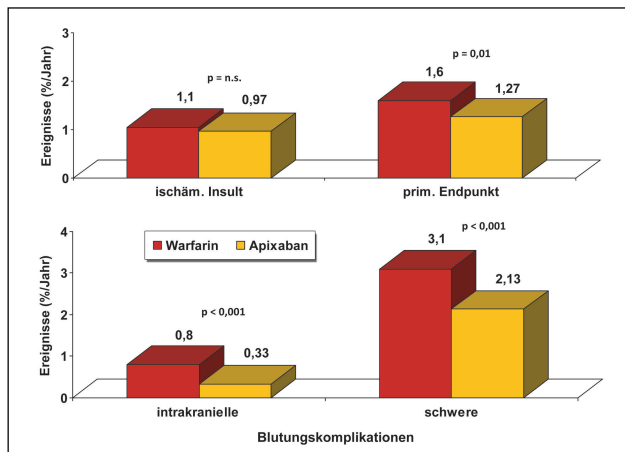


Abbildung 4: Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie

reninsuffizienz gut einsetzbar. In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) zeigten sich sowohl für den primären kombinierten Endpunkt (2,32 %/Jahr vs. 2,77 %/Jahr; HR: 0,84; 95 %-CI: 0,57–1,23), den primären Sicherheitsendpunkt (17,82 %/Jahr vs. 18,28 %/Jahr; $p = 0,76$), sowie für die Rate an intrakraniellen Blutungsereignissen (0,71 %/Jahr vs. 0,88 %/Jahr; $p = 0,54$) vergleichbare Daten, während tödliche Blutungen (0,28 % vs. 0,74 %; $p = 0,047$) weiterhin signifikant seltener unter Rivaroxaban auftraten.

Auf eine Dosisreduktion (15 mg/Tag) bei chronischer Niereninsuffizienz ist zu achten, obwohl eine echte Kontraindikation erst ab einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min besteht, Rivaroxaban hat damit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine breitere Indikation als Dabigatran. Auch die 1× tägliche Gabe ist gegenüber den Konkurrenzprodukten als vorteilhaft anzusehen.

Apixaban

Apixaban ist, analog zu Rivaroxaban, ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor mit hoher Bioverfügbarkeit, die Elimination erfolgt in ähnlichem Ausmaß wie bei Rivaroxaban über die Leber und die Nieren. Erste Daten zur Anwendung der Substanz (Dosierung 5 mg 2× tgl.) bei Patienten mit Vorhofflimmern, die initial für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht in Frage kamen (weil der Patient oder der behandelnde Arzt Einwände dagegen hatten) und zum Zeitpunkt des Einschlusses zumindest einen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse aufwiesen, lieferte die AVERROES-Studie (Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent stROkes) [31], wobei als Vergleichssubstanz Acetylsalicylsäure (ASS) (81–324 mg) verwendet wurde. Die Studie wurde frühzeitig

abgebrochen, nachdem in einer Zwischenanalyse ein deutlicher klinischer Benefit für Apixaban nachgewiesen worden war. Der primäre Endpunkt (Insult und systemische Embolie) konnte im Beobachtungszeitraum bei Apixaban-behandelten Patienten gegenüber ASS-behandelten Patienten um 54 % reduziert werden (1,6 %/Jahr vs. 3,7 %/Jahr; OR: 0,45; 95 %-CI: 0,32–0,62; $p < 0,001$). Es wurde auch die Mortalität günstig – wenn auch knapp nicht-signifikant – beeinflusst (3,5 %/Jahr vs. 4,4 %/Jahr; $p = 0,07$). Während die Rate an Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen im Apixaban-Arm signifikant geringer ausfiel als im ASS-Arm (12,6 % vs. 15,9 %; $p < 0,001$), stieg das Risiko für schwere Blutungskomplikationen unter dem neuen Antithrombin nur tendenziell um 13 % an (1,4 % vs. 1,2 %; OR: 1,13; 95 %-CI: 0,74–1,75; $p = 0,57$) [31] (Abb. 3). ASS, welches noch immer häufig bei Patienten mit fraglichen Gründen gegen eine Antikoagulation in der klinischen Routine zum Einsatz kommt, zeigte sich somit als weniger wirksam bei vergleichbar hohen Blutungskomplikationen und sollte in Zukunft bei diesen Patienten nicht mehr zum Einsatz kommen.

Die Ergebnisse der an über 18.000 Patienten (durchschnittlicher CHADS₂-Score 2, die Einschlusskriterien verlangten zumindest einen zerebrovaskulären Risikofaktor) durchgeführten doppelblinden, randomisierten ARISTOTLE-Studie [32] (Apixaban for the Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) zeigen ebenfalls vielversprechende Daten zugunsten von Apixaban. Apixaban zeigte sich gegenüber Warfarin hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes (Schlaganfall oder systemische Embolie) nicht nur nicht unterlegen, sondern statistisch signifikant überlegen (1,27 %/Jahr vs. 1,60 %/Jahr; HR: 0,79; 95 %-CI: 0,66–0,95; $p = 0,01$). Ähnlich sah es bei der Mortalitätsreduktion (3,52 %/Jahr vs. 3,94 %/Jahr; HR: 0,89; 95 %-CI: 0,8–0,99; $p = 0,047$) und bei der Reduktion schwerer Blutungskomplikationen aus (2,13 %/Jahr vs. 3,09 %/Jahr; HR: 0,69; 95 %-CI: 0,60–0,80; $p < 0,001$). Vor allem intrakranielle Blutungen konnten massiv reduziert werden (0,33 %/Jahr vs. 0,8 %/Jahr; HR: 0,42; 95 %-CI: 0,30–0,58; $p < 0,001$). Darüber hinaus konnte trotz einer gelegentlich auftretenden Dyspepsie die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen gesenkt werden. Während die Rate von hämorrhagisch bedingten Insulten signifikant geringer unter Apixaban ausfiel (0,24 %/Jahr vs. 0,47 %/Jahr; HR: 0,51; 95 %-CI: 0,35–0,75; $p < 0,001$), zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf ischämische Schlaganfälle (0,97 %/Jahr vs. 1,05 %/Jahr; HR: 0,92; 95 %-CI: 0,74–1,13; $p = 0,42$) [32]. Abbildung 4 veranschaulicht die wichtigsten Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie.

Diskussion

Auf der Suche nach gleich gut wirksamen oder effizienteren, aber gleichzeitig sichereren oralen Antikoagulantien als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten in der antithrombotischen Therapie von Vorhofflimmerpatienten scheinen mit den 3 neuen Substanzen Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban die Erwartungen nicht nur erfüllt, sondern sogar übertroffen worden zu sein. Alle Substanzen sind mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$) gegenüber der Vergleichssubstanz Warfarin im primären kombinierten Effektivitätspunkt nicht unterlegen, sondern in Abhängigkeit von der Dosierung oder der sta-

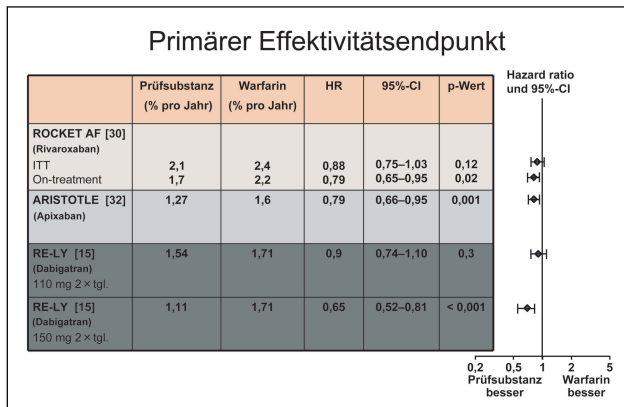


Abbildung 5: Vergleich der Studien bezüglich des primären Endpunktes.

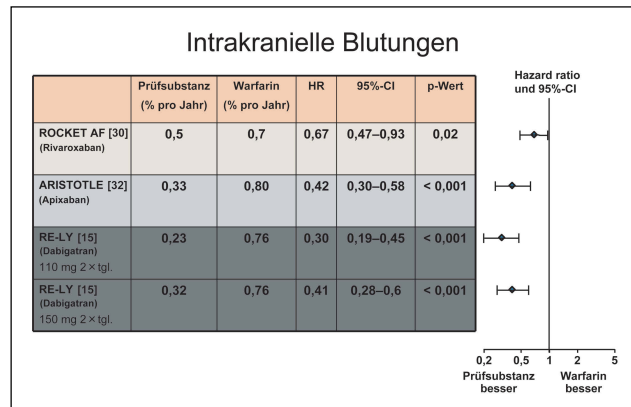


Abbildung 7: Vergleich der Studien bezüglich intrakranieller Blutungsinzidenzen.

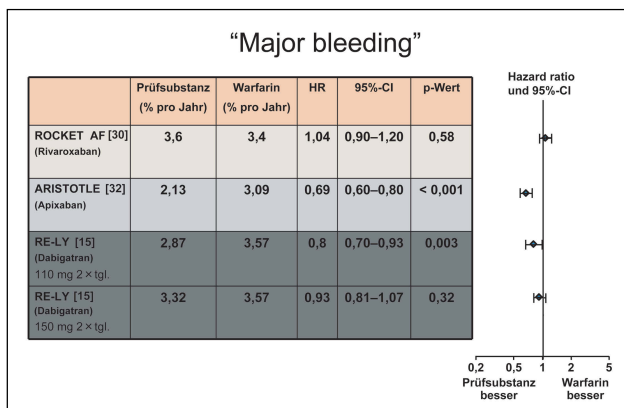


Abbildung 6: Vergleich der Sicherheit der Substanzen bezüglich schwerer Blutungsereignisse.

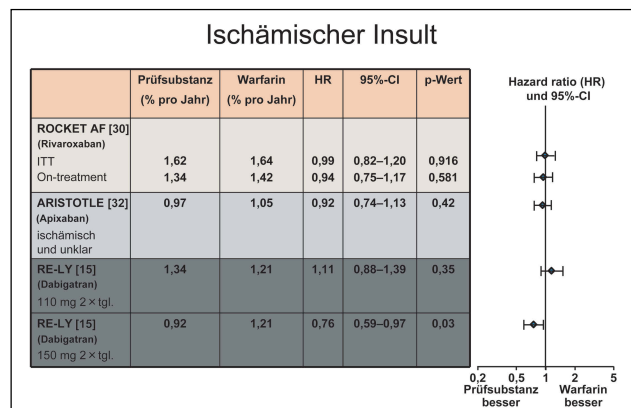


Abbildung 8: Vergleich der Studien bezüglich ischämischer Insultrate.

tistischen Auswertung sogar signifikant überlegen (Abb. 5). Besonders wichtig erscheint die Tatsache, dass alle neuen Antikoagulantien intrazerebrale und andere fatale Blutungsereignisse hochsignifikant vermindern (Abb. 6, 7). So gesehen kann man insgesamt von einer vergleichbar guten Effektivität und Sicherheit der neuen Antikoagulantien ausgehen. Da direkte Vergleichsstudien fehlen und die Patientenkollektive der 3 besprochenen Studien nicht vergleichbar sind, ist auch das Hervorheben der einen über die andere Substanz nicht zielführend.

Trotzdem können einige Überlegungen zu möglichen Unterschieden angestellt werden: von den 3 Substanzen konnte nur Dabigatran – und hier nur die Dosierung von 150 mg 2 × tgl. – den harten Endpunkt ischämischer Schlaganfall signifikant reduzieren (Abb. 8). Rivaroxaban und Apixaban zeigen hier eine mit Warfarin vergleichbare Effektivität, reduzieren aber wie Dabigatran auch die Rate an hämorrhagischen Insulten. Gastrointestinale Blutungen waren vor allem unter Apixaban verringert. Rivaroxaban dürfte wegen seiner geringen renalen Elimination der Wirksubstanz für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besonders geeignet sein. Die nur einmal täglich nötige Einnahme dürfte einer besseren Patientencompliance entgegenkommen.

Wir stehen aber erst am Beginn einer neuen Ära in der Schlaganfallprävention von Vorhofflimmern und müssen durch die konsequente und überprüfte klinische Anwendung der neuen Antikoagulantien noch einiges an Erfahrung gewinnen, um

alle eventuellen Probleme, die sich mit dem routinemäßigen Gebrauch der modernen Antithrombinmedikation ergeben, lösen zu können. Beispielsweise kann sich das allgemein als Vorteil gesehene Wegfallen routinemäßiger Laborkontrollen in gewissen Situationen auch nachteilig erweisen, da in der klinischen Praxis die Kenntnis therapeutischer Wirkspiegel Therapieentscheidungen erleichtert und eine Kontrolle der Patientencompliance ermöglicht. Auch die im Vergleich zu Warfarin fehlende Möglichkeit einer Antagonisierung der Wirkung der neuen Antikoagulantien ist zu erwähnen, ein Umstand, der im Falle einer schweren Blutung zumindest zur Steigerung der Unsicherheit von Ärztinnen und Ärzten beiträgt. Offen ist auch, ob die neuen Substanzen in einer Kombination mit dualer Plättchenmedikation (ASS, Clopidogrel) eingesetzt werden sollen. Prinzipiell würde man das (in möglicherweise niedrigeren Dosierungen) erwarten, da ja die Blutungsneigung geringer ist, aber es fehlen dazu Daten und es gibt dazu vorerst nur indirekte Erfahrungen aus Studien an Patienten mit akutem Koronarsyndrom [33–35], oder vage Empfehlungen von Expertengremien (zu Dabigatran) [36]. Das zeitgerechte Absetzen der Substanzen vor Operationen und der Wiederbeginn postoperativ wird zwar in den Produktbeschreibungen erwähnt, es fehlen aber auch hier klinische Daten.

Zusammenfassung

Mit den neuen Substanzen stehen in Kürze 3 mögliche Alternativen zur herkömmlichen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Dabigatran und Rivaroxaban

sind bereits zugelassen und Apixaban wird bald folgen. Die Indikationen entsprechen dabei in der Regel den Einschlusskriterien in die Zulassungsstudien. Aufgrund gewisser Unterschiede im pharmakologischen Profil der Substanzen wird die Zukunft zeigen, welcher der Substanzen der Vorzug gegeben wird, wobei mit einem individualisierten Einsatz zu rechnen ist. Bedingt durch die geringere Rate an intrazerebralen und fatalen Blutungskomplikationen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten ist zu hoffen, dass die neuen Antikoagulantien verstärkt bei jenen Patienten zum Einsatz kommen, bei denen keine absolute Kontraindikation gegenüber einer Antikoagulation besteht, die aber bisher aus Angst vor Blutungen und/oder der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen des therapeutischen Blutspiegels unter Vitamin-K-Antagonisten nicht

antikoaguliert wurden. Dieser verbreitete Einsatz der neuen Antithrombine könnte dazu beitragen, die Gesamt-Insultrate bei Vorhofflimmern zu reduzieren. Weitere Indikationen betreffen Patienten, die sich nur mühsam mit Vitamin-K-Antagonisten einstellen bzw. kontrollieren lassen, aber auch Ersteinstellungen. Aktive Umstellungen optimal unter Vitamin-K-Antagonisten eingestellter Patienten auf die neuen Substanzen sollten derzeit noch mit Zurückhaltung erfolgen.

■ Interessenkonflikt

T. Höcht: kein Interessenskonflikt; K. Huber hat Vortragshonorare von Boehringer-Ingelheim, Bayer und Bristol-Myers Squibb bzw. Pfizer erhalten.

■ Fragen zum Text

- 1) Welche Substanz ist ein direkter Hemmer des Gerinnungsfaktors Xa?
a) Bivalirudin b) Fondaparinux c) Rivaroxaban d) Ximelagatran e) Dabigatran
- 2) Welche Substanz ist ein direkter Hemmer von Thrombin?
a) Dabigatran b) Fondaparinux c) Rivaroxaban d) Ximelagatran e) Enoxaparin
- 3) Welche Substanz senkt als einzige ischämische Schlaganfälle?
a) Bivalirudin b) Fondaparinux c) Rivaroxaban d) Ximelagatran e) Dabigatran
- 4) Was ist die Halbwertszeit von Dabigatran?
a) 25 Minuten b) 1–3 Stunden c) 8–12 Stunden d) 12–17 Stunden e) 17–21 Stunden
- 5) In welche Studie zu neuen Antithrombinen bei Vorhofflimmern wurden 18.000 Patienten eingeschlossen?
a) RE-LY b) APPRAISE-2 c) ESTEEM d) ROCKET-AF e) PETRO
- 6) Welche Substanz ist für die Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen?
a) Bivalirudin b) Fondaparinux c) Otamixaban d) Ximelagatran e) Rivaroxaban

Lösung

Literatur:

1. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505–11.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527–39.
3. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406–12.
4. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175–9.
5. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.
6. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.
7. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.
8. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687–91.
9. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
11. Albers GW. Stroke prevention in atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V trials. *Am J Manag Care* 2004; 10: S462–S469.
12. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–8.
13. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285–95.
14. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419–26.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
16. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. Prospective Randomized Open Blinded End-Point. *Blood Press* 1992; 1: 113–9.
17. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
18. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–63.
19. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Effi-

- cacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–83.
20. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–6.
21. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 660–7.
22. Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT, Drouet L, Payen D. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1285–6.
23. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412–21.
24. Kubitz D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873–80.
25. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 981–90.
26. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 549–58.
27. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–86.
28. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–80.
29. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, Misselwitz F, Raskob G, Schellong S, Segers A. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood* 2008; 112: 2242–7.
30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
31. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
32. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
33. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119: 2877–85.
34. Gibson CM, Mega JL, Burton P, Goto S, Verheugt F, Bode C, Plotnikov A, Sun X, Cook-Bruns N, Braunwald E. Rationale and design of the anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 161: 815–21.
35. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, Lip GY, Gibson CM, Kovar F, Kala P, Garcia-Hernandez A, Renfurm RW, Granger CB. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor dorexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 2541–54.
36. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011; 106: 572–84.

Richtige Lösungen von S. 60: 1c; 2a; 3e; 4d; 5a; 6e

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)