

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

## Neue Möglichkeiten zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Analyse der Studienergebnisse mit Dabigatran und Rivaroxaban

Eber B, Porodko M

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology* 2012; 19

(7-8), 240-245

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://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

# Veranstaltungskalender

## 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](http://www.kup.at/images/ads/kongress.pdf)

# Neue Möglichkeiten zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Analyse der Studienergebnisse mit Dabigatran und Rivaroxaban

B. Eber, M. Porodko

**Kurzfassung:** Das Management von chronischem Vorhofflimmern hat sich durch die neuen oralen Antikoagulantien wie Dabigatran und Rivaroxaban grundlegend geändert. Vitamin-K-Antagonisten haben jahrzehntlang gezeigt, dass durch diese Therapie ein Schlaganfall bei Vorhofflimmern um bis zu 70 % reduziert werden kann. Leider bestehen verschiedene Limitationen in der Anwendung, wie vor allem die höhere Hirnblutungsrate. Die Studien RELY mit Dabigatran und ROCKET mit Rivaroxaban, jeweils getestet gegen Warfarin, haben ergeben, dass bei vergleichbarer Effektivität bzw. teils Überlegenheit in der Wirksamkeit die Rate an Hirnblutungen signifikant reduziert werden konnte. Die Unterschiede der Studien werden in der vorliegenden Arbeit diskutiert, ein direkter Vergleich ist aufgrund großer Diffe-

renzen in der Patientenselektion, dem Studiendesign und dem Follow-up jedoch nicht erlaubt. Soweit möglich wird versucht, eine Differentialtherapie mit diesen neuen Substanzen zum gegenwärtigen Wissensstand anzubieten.

**Schlüsselwörter:** Antikoagulation, Vorhofflimmern, Dabigatran, Rivaroxaban, RELY-Studie, ROCKET-Studie

**Abstract: New Potential for Anticoagulation in Atrial Fibrillation – Study Analysis with Dabigatran and Rivaroxaban.** Management of chronic atrial fibrillation changed significantly with the occurrence of new anticoagulant agents such as dabigatran and rivaroxaban. Vitamin K antagonists have shown since decades

that these drugs reduce ischemic stroke by up to 70%. However, there are several limitations, for instance a significant higher rate of intracerebral bleedings. Studies such as RELY, testing dabigatran, and ROCKET, testing rivaroxaban, both versus warfarin showed similar or even higher effectivity together with a lower rate of intracerebral bleedings. There exist a lot of differences between these studies concerning patients selection, trial design and follow-up, therefore, no direct comparison is possible. In this paper, a differential therapy with the two new anticoagulants will be given according to current scientific knowledge. **J Kardiol 2012; 19 (7–8): 240–5.**

**Key words:** anticoagulation, atrial fibrillation, Dabigatran, Rivaroxaban, RELY, ROCKET

## ■ Einleitung

Chronisches nicht-valvuläres Vorhofflimmern ist in der täglichen Praxis von Internisten und Allgemeinmediziner die häufigste Arrhythmie von klinischer Relevanz. Das diagnostische und vor allem das therapeutische Management stellt durch neue Erkenntnisse und Guidelines eine immer größere Herausforderung dar. Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien stehen uns nun neben den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zwei neue Pharmaka mit differentem Wirkmechanismus zur oralen Antikoagulation (OAK) zur Verfügung, die in großen randomisierten Studien (RELY, ROCKET) ihre Effektivität und Sicherheit zeigten. Die Ergebnisse wurden auch in den aktuell gültigen Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft berücksichtigt.

In dieser Arbeit wird versucht, einen Vergleich des selektiven Thrombinantagonisten Dabigatran und des ersten Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban hinsichtlich der pharmakologischen Eigenschaften und der aktuellen Studienlage bei Vorhofflimmern zu ziehen. Ein direkter Head-to-head-Vergleich beider Substanzen ist in dieser Indikation auch in Zukunft nicht zu erwarten. Gemeinsam scheint beiden Therapeutika eine vergleichbare Effektivität bei höherer Sicherheit hinsichtlich Vermeidung von Hirnblutungen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten zu sein.

Egal, womit man die plasmatische Gerinnung zu hemmen versucht: Wir als Ärzte müssen uns in Klinik und Praxis mit beiden Substanzen bzw. -klassen intensiv beschäftigen und über die Vorteile, aber auch über die Probleme Bescheid wissen, um unsere Patienten bestmöglich zu betreuen.

## ■ Zur Bedeutung von Vorhofflimmern

Bei chronischem Vorhofflimmern (Abkürzungen: VHF, VHFli, AF, Afib, FA) besteht eine nicht-koordinierte Vorhoffaktivität mit zunehmender Verschlechterung der mechanischen Vorhofffunktion („atriales Remodelling“). Eine Folge davon kann eine Tachykardiomyopathie sein, die einer raschen Frequenzkontrolle beziehungsweise Kardioversion bedarf. Vorhofflimmern als rhythmologische Diagnose verlangt jedoch zwingend eine weitere kardiovaskuläre Abklärung (KHK, Hypertonieherz, Vitien etc.), dabei gehören extrakardiale Ursachen ebenso ausgeschlossen (z. B. Hyperthyreose, Alkoholabusus). Vorhofflimmern tritt bei 0,4–2 % der Bevölkerung auf, mit einem Anstieg in den nächsten 50 Jahren von voraussichtlich um das 2,5-Fache ist zu rechnen. Momentan gibt es in Europa ca. 6 Millionen Patienten mit Vorhofflimmern, in Österreich sind 120.000 Personen betroffen. Männern haben diese Arrhythmie häufiger als Frauen, das mediane Alter beträgt 75 Jahre, 70 % aller Patienten sind zwischen 65 und 85 Jahre alt. Ein Mensch mit heute 40 Jahren hat ein Risiko für Vorhofflimmern von 1:4. Die jährlichen Zusatzkosten für die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern betragen geschätzt € 3000,-/Patient.

Die große Gefahr für Personen mit Vorhofflimmern ist jedoch der Schlaganfall und die systemische Thromboembolie. 15 % aller Schlaganfälle sind bedingt durch chronisches Vorhofflimmern, das Risiko für einen Schlaganfall bei Vorhofflim-

Eingelangt am 14. Juni 2012, angenommen nach Revision am 6. Juli 2012.

Aus der Abteilung Innere Medizin II, Klinikum Wels

**Korrespondenzadresse:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, Abteilung für Innere Medizin II mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42; E-Mail: bernd.eber@klinikum-wegr.at

**Tabelle 1:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-Score

| Risikofaktor          | Punkte | Score | Risiko |
|-----------------------|--------|-------|--------|
| Herzinsuffizienz      | 1      | 0     | 0 %    |
| LV-Dysfunktion        | 1      | 1     | 1,3 %  |
| Hypertonie            | 2      | 2     | 2,2 %  |
| Alter ≥ 75            | 2      | 3     | 3,2 %  |
| Diabetes mellitus     | 1      | 4     | 4,0 %  |
| Schlaganfall/TIA/     | 2      | 5     | 6,7 %  |
| Thrombembolie         |        | 6     | 9,8 %  |
| Vaskuläre Erkrankung  | 1      | 7     | 9,6 %  |
| Alter 65–74 a         | 1      | 8     | 6,7 %  |
| Weibliches Geschlecht | 1      | 9     | 15,2 % |
| maximal 9 Punkte      |        |       |        |

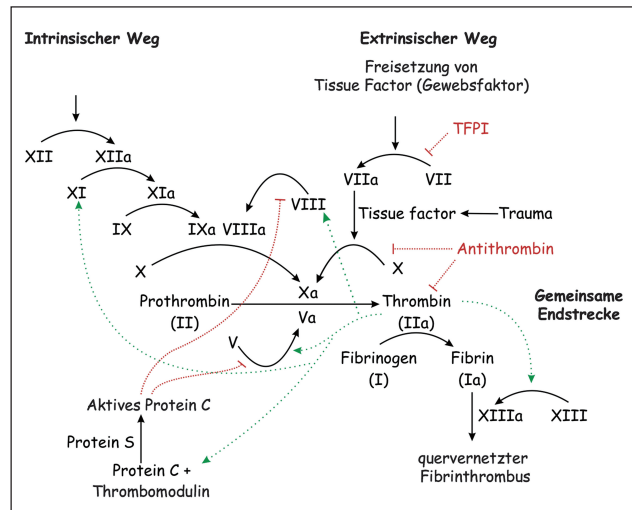
**Tabelle 2:** HAS-BLED-Score

| Klinik                              | Punkte   |
|-------------------------------------|----------|
| H Hypertonie                        | 1        |
| A Abnorme Leber- und Nierenfunktion | 1 oder 2 |
| S Schlaganfall                      | 1        |
| B Blutung                           | 1        |
| L Labile INRs                       | 1        |
| E Alter (> 65 a)                    | 1        |
| D Drogen oder Alkohol               | 1 oder 2 |
| maximal 9 Punkte                    |          |

mern bei > 80-Jährigen beträgt 23,5 %. Vorhofflimmern bei einem Schlaganfall verdoppelt die Todesrate, etwa 15–20 % der Betroffenen sterben in den ersten Wochen nach dem Ereignis. Von den Überlebenden bleiben 1/3 ohne Behinderungen, 1/3 selbstständig, aber behindert und 1/3 dauernd pflegebedürftig.

Seit Jahrzehnten sind VKA als Prophylaxe von Apoplexien und Thromboembolien (OAK) erfolgreich im Einsatz. Sechs randomisierte, kontrollierte Studien fanden bereits vor Jahren eine 65 %-Reduktion von Schlaganfällen unter Warfarin im Vergleich zu Placebo (keine Studie mit Phenprocoumon). Der 2003 in JAMA erstmals publizierte CHADS<sub>2</sub>-Score zeigte, bei welcher Risikokonstellation eine orale Antikoagulation eingesetzt werden sollte. Dieser wurde in den aktuell gültigen Leitlinien (ESC August 2010, AHA/ACC Jänner 2011 und Update März 2011 zu Dabigatran, CCS Februar 2011) überarbeitet und durch den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score ersetzt (Tab. 1). Dazu wurde noch der HAS-BLED-Score zum Blutungsrisiko unter gerinnungsaktiver Therapie eingeführt (Tab. 2). Insgesamt kann man daraus den individuellen Benefit für den einzelnen Patienten errechnen (in Studien: „number needed to treat“ [NNT] vs. „number needed to harm“ [NNH]). Bei einem HAS-BLED-Score < 3 bedeutet ein CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score von > 1 eine dringende Indikation für eine Antikoagulantientherapie (bei einem Score von 1 entweder OAK oder nichts). Lediglich bei Männern < 65 Jahren ohne andere Risikofaktoren kann auf eine Prophylaxe mit OAK verzichtet werden.

Unter einer OAK-Therapie mit Kumarinen beträgt das jährliche Blutungsrisiko immerhin 2,4–3,9 % vs. ohne OAK von

**Abbildung 1:** Gerinnungskaskade mit Angriffspunkten der VKA und NOACs. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie, GNU-Lizenz für freie Dokumentation.

1 %/Jahr. Ein INR von > 3,5 bedeutet ein 5× erhöhtes Risiko für eine intrazerebrale Blutung. Das führte im Oktober 2006 in den USA zu einer „black box warning“ wegen therapiebezogener Risiken unter Warfarin. Die Gefahr einer intrazerebralen Blutung unter VKA scheint zumindest zu einem Teil durch die Blockade des Schutzfaktors VII bedingt, da 68 % der intrazerebralen Hämatoome auch bei einer INR < 3 stattfinden. Die TTR („time in therapeutic range“ = INR zwischen 2 und 3) ist bei 40 % der Betroffenen stets im richtigen Bereich, 20 % der INR sind zu hoch, 40 % zu tief. Beim ersten Schlaganfall unter Vorhofflimmern sind nur 10 % unter VKA im therapeutischen Bereich, beim Rezidivinsult auch nur 18 % (Abb. 1)!

Aus diesem Grund wurde in den vergangenen Jahren intensiv an der Entwicklung von Substanzen gearbeitet, die eine vergleichbare Effektivität bezüglich Schlaganfallprotektion unter Vorhofflimmern bei gleichzeitig höherer Sicherheit haben. Diese Substanzen sollten einfach zu handhaben sein, rasch wirken, nach Absetzen schnell wieder eliminiert sein, keine routinemäßigen Gerinnungskontrollen benötigen und möglichst auch keine Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln zeigen – alles unerwünschte Effekte einer Antikoagulation mit VKA. Viele Personen mit Vorhofflimmern haben große Furcht vor den VKA („künstlicher Bluter“) und gelten daher – je nach Score – als insultgefährdet.

Der direkte Thrombinantagonist Dabigatran war die erste Substanz, die in der RELY-Studie im Jahr 2009 eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin bei besserem Sicherheitsprofil zeigen konnte. Die Ergebnisse waren für die Experten eine große Überraschung und führten dazu, dass die Substanz seit der Zulassung bei Vorhofflimmern in den USA, in Kanada, Japan und vielen anderen Ländern eingesetzt wurde.

In der ROCKET-Studie 2010 zeigte dann die Substanz Rivaroxaban, ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor, bei den gleichen primären Endpunkten, aber unterschiedlichem Patiententum und differentem Studiendesign ähnliches. Auch diese Substanz ist in der Zwischenzeit unter anderem in den USA und der EU zugelassen und wird bereits breit eingesetzt. Beide



**Tabelle 3:** Klinische Pharmakologie Dabigatran – Rivaroxaban

|                         | Dabigatran                         | Rivaroxaban                  |
|-------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Target                  | Faktor IIa                         | Faktor Xa                    |
| Verabreichung           | Kapsel                             | Filmtablette                 |
| Dosierung               | 2 × 1<br>2 × 150 mg/<br>2 × 110 mg | 1 × 1<br>20 mg (15 mg*)      |
| Bioverfügbarkeit        | 6,5 %                              | > 80%                        |
| t <sub>1/2</sub>        | 11–14 Stunden                      | 7–13 Stunden**               |
| C <sub>max</sub>        | 0,5–2 Stunden                      | 2–4 Stunden                  |
| Clearance               | 80 % renal,<br>20 % biliär         | 33 % renal,<br>66 % metabol. |
| Prodrug                 | ja                                 | nein                         |
| CYP450-Metabol.         | nein                               | ja                           |
| Nahrungsinteraktion     | nein                               | nein                         |
| Medikamenteninteraktion | wenig<br>(Ketoconazol)             | wenig<br>(z. B. Ketoconazol) |

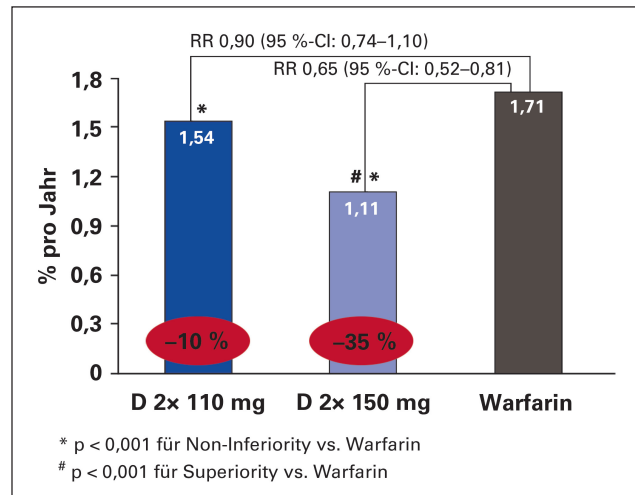
\* Kreatininclearance 15–49 ml/min, \*\* 9–13 Stunden bei älteren Patienten

Substanzen blockieren effektiv die plasmatische Gerinnung auf unterschiedlichen Ebenen mit unterschiedlichen pharmakologischen Daten (Tab. 3). Ein Studienvergleich zwischen RELY und ROCKET-AF ist streng wissenschaftlich eigentlich nicht erlaubt, in dieser Arbeit werden die Studien einzeln vorgestellt, Unterschiede herausgearbeitet und eine mögliche Differenzierung versucht.

## ■ Studien mit neuen oralen Antikoagulantien (NOACs)

### Die RELY-Studie in Stichworten

- Non-inferiority-Analyse; 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko; verblindete Gabe von 110 mg oder 150 mg Dabigatran 2× täglich vs. Warfarin unverblindet
- Medianes Follow-up: 2 Jahre
- Mittlerer CHADS<sub>2</sub>-Score: 2,1
- Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie
- Der primäre Endpunkt wurde pro Jahr in der Warfarin-Gruppe mit einer Rate von 1,69 % erreicht, verglichen mit 1,53 % in der Dabigatran-110-mg-Gruppe und einer Rate von 1,11 % in der Dabigatran-150-mg-Population.
- Nicht-hämorrhagische Insulte (ischämisch und unspezifisch) traten signifikant seltener bei Behandlung mit 150-mg-Dabigatran (0,92 %) als bei Dabigatran 110 mg (1,34 %) und Warfarin (1,20 %) auf.
- Schwerwiegende Blutungen traten in der Warfarin-Gruppe bei 3,36 % pro Jahr und in der Dabigatran-behandelten Gruppe bei 2,71 % (Dabigatran 110 mg) respektive 3,11 % (Dabigatran 150 mg) auf.
- Hämorrhagische Insulte wurden bei 0,38 % der Warfarin-behandelten und 0,12 % bzw. 0,10 % der Dabigatran-Gruppen (110 mg und 150 mg) dokumentiert. Intrakranielle und lebensbedrohliche Blutungen traten jeweils unter Warfarin häufiger (0,74 % bzw. 1,8 %) als unter Dabigatran 110 mg (0,23 % bzw. 1,22 %) und Dabigatran 150 mg (0,3 % bzw. 1,45 %) auf.



**Abbildung 2:** Primärer Endpunkt (RELY-Studie). Mod. nach [Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51].

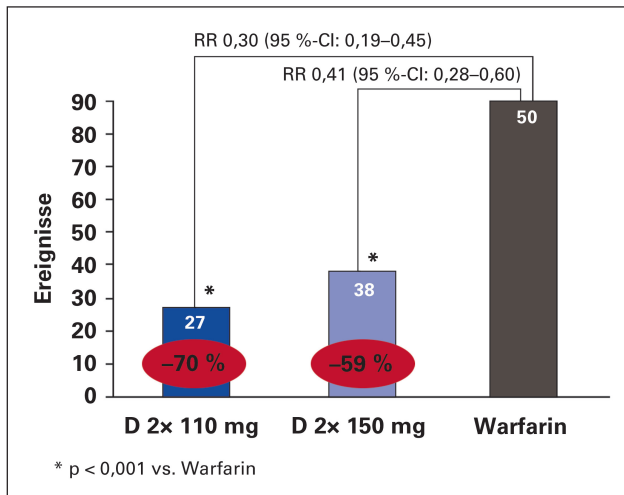
- Extrakranielle Blutungen ließen sich in ähnlichem Ausmaß in den 3 Behandlungsarmen dokumentieren: 2,51 % (Dabigatran 110 mg) vs. 2,84 % (Dabigatran 150 mg) und 2,67 % (Warfarin).
- Gastrointestinale Blutungen traten in beiden Dabigatran-Armern, im 150 mg-Arm statistisch signifikant öfter auf (110 mg: 1,12 %; 150 mg: 1,51 %; Warfarin: 1,02 % pro Jahr).
- Die jährliche Mortalitätsrate belief sich auf 4,13 %/Jahr in der Warfarin-Gruppe verglichen mit 3,75 % bei Dabigatran 110 mg und 3,64 % bei Dabigatran 150 mg.
- Die NNT, um einen nicht-hämorrhagischen Schlaganfall zu verhindern, lag bei Behandlung mit Dabigatran 150 mg 2× tägl. bei etwa 357, die NNT beim hämorrhagischen Schlaganfall lag bei etwa 370.

### Konklusion der Studienautoren

Patienten mit Vorhofflimmern wiesen bei Behandlung mit Dabigatran 110 mg ähnliche Raten von Schlaganfällen und systemischen Embolien wie mit Warfarin behandelte Patienten auf, bei Therapie mit Dabigatran 150 mg war das diesbezügliche Risiko verringert. In Hinblick auf schwerwiegende Blutungen zeigte sich eine ähnliche Rate in den Dabigatran-150-mg- und Warfarin-Gruppen, Dabigatran 110 mg zeigte diesbezüglich eine klinische Überlegenheit mit reduzierter Blutungsrate (Abb. 2, 3).

### Die ROCKET-AF-Studie in Stichworten

- Doppelblindstudie; 14.264 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko; Gabe von Rivaroxaban 20 mg 1× tägl. (15 mg bei einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min) vs. dosisadjustiertes Warfarin.
- Non-inferiority-Analyse und sekundär Superiority-Analyse von Rivaroxaban zu Warfarin
- Medianes Follow-up: 707 Tage
- Mittlerer CHADS<sub>2</sub>-Score: 3,5
- Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie
- In der „per-protocol, as-treated primary analysis“ trat der primäre Endpunkt pro Jahr bei 1,7 % in der Rivaroxaban-



**Abbildung 3:** Intrakranielle Blutungen (RELY-Studie). Mod. nach [Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51].

- und bei 2,2 % in der Warfarin-Gruppe auf, in der Intention-to-treat-Analyse pro Jahr bei 2,1 % mit Rivaroxaban und 2,4 % mit Warfarin behandelten Patienten auf.
- Schwerwiegende und nicht-schwerwiegende klinisch relevante Blutungen waren pro Jahr bei 14,9 % der Rivaroxaban-behandelten und 14,5 % der Warfarin-therapierten Patienten zu verzeichnen, schwerwiegende Blutungen traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (Rivaroxaban-Arm: 3,6 %, Warfarin-Arm: 3,4 %).
  - Intrakranielle Blutungen traten signifikant seltener bei Einnahme von Rivaroxaban auf (0,5 % vs. 0,7 % pro Jahr), tödliche Blutungen wurden bei 0,2 % der Rivaroxaban- und 0,5 % der Warfarin-therapierten Patienten beschrieben. Schwere gastrointestinale Blutungen waren unter Rivaroxaban bei 3,2 %, unter Warfarin bei 2,2 % der Patienten zu verzeichnen.
  - Die Mortalitätsrate betrug in der „Safety on-treatment population“-Analyse 3,53 % in der Warfarin-Gruppe und 2,95 % im Rivaroxaban-Arm.

#### Konklusion der Studienautoren

Bei Patienten mit Vorhofflimmern war die Behandlung mit Rivaroxaban der Therapie mit Warfarin zur Vermeidung von Schlaganfällen und systemischen Embolien nicht unterlegen.

**Tabelle 4:** Primärer Endpunkt (ROCKET-Studie). Daten aus [Mahaffey KW. AHA Scientific Sessions, 2010].

|                                                       | Rivaroxaban<br>Event rate | Warfarin<br>Event rate | HR<br>(95%-CI)       | p-value |
|-------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|----------------------|---------|
| Test for Non-inferiority (per protocol, on treatment) | 1,71<br>(188/6958)        | 2,16<br>(214/7004)     | 0,79<br>(0,66; 0,96) | < 0,001 |
| Test for Superiority (Safety, on treatment)           | 1,70<br>(189/7061)        | 2,15<br>(243/7082)     | 0,79<br>(0,65; 0,95) | 0,015   |

Es bestand kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf das Risiko schwerwiegender Blutungen, intrakranielle und tödliche Blutungen wurden unter Rivaroxaban signifikant reduziert (Tab. 4, 5).

## Diskussionspunkte zu RELY und ROCKET-AF

### Time in Therapeutic Range (TTR) – Antikoagulation im Zielbereich mit Warfarin

Die Warfarin-Gruppe der RELY-Studie wies eine TTR von 64 % auf, wobei die erste Therapiewoche, die in der Regel durch eine noch nicht optimale INR-Einstellung gekennzeichnet ist, in der Berechnung exkludiert wurde. In der ROCKET-AF-Studie lagen die Patienten 55 % der Zeit im therapeutischen Bereich mit einer INR von 2,0–3,0 (bzw. ca. 70 % TTR bei INR-Fenster 1,8–3,2), wobei die gesamte Therapiedauer in die Berechnung einbezogen wurde. Für diese Diskrepanz könnten mehrere Gründe (wie Unterschiede bei Alter, Ko-Morbiditäten und daher erforderlicher Ko-Medikation – unterschiedliche CHADS<sub>2</sub>-Score in den Studien) ausschlaggebend sein. Weiters war es aufgrund des Studiendesigns (Doppelblindstudie) im Gegensatz zur offenen Warfarin-Therapie bei RELY im Rahmen der ROCKET-AF-Studie nicht möglich, gezielt bei den VKA-Patienten auf INR-Werte außerhalb des Zielbereichs hinzuweisen.

Im Gegensatz zur RELY-Studie, bei der besonders jene Patienten von der Dabigatran-Gabe profitierten, die in Zentren mit niedriger TTR betreut wurden, profitierten ROCKET-AF-Patienten auch in Zentren mit hoher TTR von der Behandlung mit Rivaroxaban.

**Tabelle 5:** Sicherheitsendpunkt Blutungen (ROCKET-Studie). Daten aus [Mahaffey KW. AHA Scientific Sessions, 2010].

|                         | Rivaroxaban<br>Event Rate<br>or N (Rate) | Warfarin<br>Event Rate<br>or N (Rate) | HR<br>(95% CI)    | p-value |
|-------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---------|
| Major                   | 3,60                                     | 3,45                                  | 1,04 (0,90; 1,20) | 0,576   |
| ≥ 2 g/dl Hgb drop       | 2,77                                     | 2,26                                  | 1,22 (1,03; 1,44) | 0,019   |
| Transfusion (> 2 units) | 1,65                                     | 1,32                                  | 1,25 (1,01; 1,55) | 0,044   |
| Critical organ bleeding | 0,82                                     | 1,18                                  | 0,69 (0,53; 0,91) | 0,007   |
| Bleeding causing death  | 0,24                                     | 0,48                                  | 0,50 (0,31; 0,79) | 0,003   |
| Intracranial Hemorrhage | 55 (0,49)                                | 84 (0,74)                             | 0,67 (0,47; 0,94) | 0,019   |
| Intraparenchymal        | 37 (0,33)                                | 56 (0,49)                             | 0,67 (0,44; 1,02) | 0,060   |
| Intraventricular        | 2 (0,02)                                 | 4 (0,04)                              |                   |         |
| Subdural                | 14 (0,13)                                | 27 (0,27)                             | 0,53 (0,28; 1,00) | 0,051   |
| Subarachnoid            | 4 (0,04)                                 | 1 (0,01)                              |                   |         |

Event Rates are per 100 patient-years; Based on Safety on Treatment Population

## Patientenpopulationen im Vergleich

Vorhofflimmern war in der RELY-Studienpopulation in jeweils etwa 1/3 der Patienten paroxysmal, persistierend und permanent. ROCKET-AF-Patienten wiesen zu etwa 81 % persistierendes Vorhofflimmern auf, bei 17,5 % bestand paroxysmales, bei etwa 1,4 % als neu diagnostiziert definiertes Vorhofflimmern.

Da Vorhofflimmern weitgehend eine Erkrankung des höheren Lebensalters darstellt und mit steigendem Alter das Risiko sowohl von Schlaganfällen als auch von Blutungen zunimmt, liegt ein besonderer Fokus auf dieser Patientenpopulation. In der ROCKET-AF-Studie lag das Alter der Patienten im Mittel bei 73 Jahren, etwa 1/4 der Patienten war über 78 Jahre alt. RELY-Patienten waren im Mittel 71 Jahre alt, etwa 40 % > 75. Bei diesen betrug die Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien in der RELY-Studie bei Dabigatran 150 mg 1,4/100 Patientenjahren, bei Dabigatran 110 mg 1,9. Schwerwiegende Blutungen wurden mit 5,1 % vs. 4,4 %/100 Patientenjahren angegeben (150 mg vs. 110 mg Dabigatran).

Bezogen auf den CHADS<sub>2</sub>-Score waren die RELY-Patienten zu je etwa 1/3 in die Gruppen 0–1, 2 und 3–6 aufgeteilt, die ROCKET-AF-Population wies mit etwa 87 % einen höheren Anteil an CHADS<sub>2</sub>-3–6 Patienten auf, der minimale Score betrug 2. Der CHADS<sub>2</sub>-Score betrug daher im Mittel 2,1 bei RELY, bei ROCKET-AF 3,5.

Zurückliegende zerebrovaskuläre Ereignisse waren in der RELY-Studie bei etwa 20 % bekannt, dies war bei etwa 55 % der ROCKET-AF-Patienten der Fall. Kongestive Herzinsuffizienz war in der ROCKET-AF-Studie etwa doppelt so häufig wie bei RELY (62 % vs. 32 %), frühere Myokardinfarkte hielten sich mit jeweils etwa 16 % die Waage. Diabetiker waren mit etwa 40 % vs. 23 % ebenso wie Hypertoniker mit 90 % vs. 79 % in ROCKET-AF häufiger repräsentiert. Aufgrund dieser stark unterschiedlichen klinischen Begleiterkrankungen ist ein direkter Studienvergleich definitiv nicht möglich.

## „Study-drug Discontinuation“

In der RELY-Studie beendeten im ersten Jahr 15 %, mit Ende des 2. Jahres 21 % der Patienten die Studienmedikation in den Dabigatran-Armen, Warfarin wurde von 10 % respektive 17 % abgebrochen, wobei als Abbruchgrund lediglich gastrointestinale Symptome häufiger in den Dabigatran-Gruppen genannt wurden (2,1 % vs. 0,6 % bei Warfarin). Discontinuation-Daten für ROCKET-AF waren zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (23,7 % Rivaroxaban vs. 22,2 % Warfarin für die gesamte Studiendauer).

## Unerwünschte Nebenwirkungen

Nebenwirkungen waren in der RELY-Studie in den 3 Behandlungsarmen in jeweils ähnlichem Prozentsatz zu verzeichnen, lediglich Dyspepsie trat in den Dabigatran-Armen mit etwa 11 % deutlich häufiger als im Warfarin-Arm auf (5,8 %).

ROCKET-AF wies in beiden Behandlungsgruppen ähnliche Nebenwirkungsraten auf. Der Anstieg von Leberfunktionsparametern trat in den unterschiedlichen Therapiegruppen, ähnlich wie auch in der RELY-Studie, selten auf (0,47 % vs. 0,50 % respektive 0,2 % vs. 0,3 % bei unterschiedlicher Definition).

**Tabelle 6:** Indikationen NOACs (neue [,novel'] orale Antikoagulantien)

- Forderungen: orale Bioverfügbarkeit **ja**, rascher Beginn **ja**, vorhersehbare Wirkung **ja**, geringes Potenzial für Interaktionen (**ja**), keine routinemäßige Gerinnungskontrolle **ja**, hohe Effektivität **ja**, keine Nebenwirkungen (**nein**), Antidot (**nein**; Rivaroxaban möglich), niedriger Preis (derzeit **nein**)
- „Furcht“ vor Vitamin-K-Antagonisten (VKA), INR-Variationen, Kontrolle schwierig/hoher Aufwand (u. a. Reisen), Neueinstellung? (Hirnblutungsunterschied bleibt), Ereignis unter VKA
- Nicht bei Kontraindikation gegen VKA! (u. a. auch Gravidität)

**Tabelle 7:** Differentialtherapie Dabigatran – Rivaroxaban

- Renale Dysfunktion: eher Rivaroxaban (15 mg; Kreatinin-Clearance 15–49 ml/min)
- Patientencompliance: eher Rivaroxaban (1 × 1)
- Junge Patienten mit hohem ischämischen Stroke-Risiko: eher Dabigatran 2 × 150 mg
- Triple-Therapie (z. B. bei Drug-eluting Stent): eventuell Dabigatran 2 × 110 mg
- Höheres Blutungsrisiko: eher Dabigatran 2 × 110 mg, für Rivaroxaban keine Daten vorhanden (ev. Dosisreduktion auf 15 mg; PCC = mögliches Antidot)

**Tabelle 8:** Vorsicht (CAVEATS):

- Studie ist nicht gleich Praxis
- Kontrolle Niere unter NOACs 2x/Jahr kein Luxus, großzügig auch zwischendurch vor allem bei älteren Patienten, bei denen die Gefahr eines temporären Nierenversagens besteht (z. B. bei Infektion, Diarrhoe, Exsikkose); CrCl < 30 ml/min = Kontraindikation bei Dabigatran, < 15 ml/min bei Rivaroxaban 15 mg (15 mg bei CrCl 15–49 ml/min)
- Sehr alte Menschen: keine Studiendaten
- irrtümliche Verschreibung
- Umstellung Kumarine – NOACs und Rückumstellung (INR < 2,5), volle Wirksamkeit bereits nach Stunden gegeben

Die Rate an Myokardinfarkten war in der RELY-Studie unter Warfarin niedriger (0,53 %/Jahr) als unter Dabigatran 150 mg (0,74 %) und 110 mg (0,72 %), die beiden ROCKET-AF-Populationen zeigten eine Myokardinfarktrate von 0,9 %/Jahr unter Rivaroxaban und 1,1 %/Jahr unter Warfarin.

## ■ Schlussfolgerungen

Sowohl Dabigatran 150 mg (2 × tägl.) als auch Rivaroxaban 20 mg (1 × tägl.) stellt eine hochwirksame Alternative zu Warfarin zur Vermeidung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Vorhofflimmern dar. Dabigatran 110 mg und Rivaroxaban waren Warfarin in der Analyse des primären Endpunktes ebenbürtig (Rivaroxaban in der On-treatment-Analyse signifikant überlegen), für Dabigatran 150 mg konnte diesbezüglich eine Überlegenheit dokumentiert werden. In Hinblick auf die Blutungsraten ist vor allem die mit den neuen Substanzen auffällige Reduktion intrakranieller Blutungen erwähnenswert. Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungen traten bei Verwendung der Testsubstanzen jeweils signifikant seltener als unter Warfarin auf.

Das Alter der Studienpatienten war vergleichbar, in der RELY-Studie bestand jedoch etwa doppelt so häufig wie bei ROCKET-AF paroxysmales Vorhofflimmern. Die ROCKET-AF-Studienpopulation zeichnete sich durch einen höheren

CHADS<sub>2</sub>-Score, eine höhere Rate an stattgehabten zerebrovaskulären Ereignissen und einen höheren Anteil relevanter Begleiterkrankungen (Hypertonie, Diabetes mellitus, kongestive Herzinsuffizienz) aus.

Auffällig ist bei Auswertung der ROCKET-AF-Daten der deutliche Anstieg der Ereignisrate des primären Endpunktes am Ende der randomisierten Therapie bei Umstieg von Rivaroxaban auf Warfarin anhand der „Intention-to-treat-Analyse“, die diese Events (31 vs. 12 bei fortlaufendem Warfarin) im Gegensatz zur „On-treatment-Analyse“ einschließt. Ein eindeutiges Erklärungsmodell dazu liegt derzeit nicht vor, relevant könnte hier die protokollbedingt vorübergehend insuffiziente Antikoagulation bei neu eingeleiteter Warfarin-Therapie nach Abklingen der Rivaroxaban-Wirkung sein (keine Überlappung der Medikation).

Generell stellt das Doppelblind-Design, verglichen mit der RELY-Studie, eine Stärke der ROCKET-AF-Studie dar, jedoch ist der offensichtliche Unterschied in der Warfarin-Behandlung anhand der TTR in Hinblick auf die Interpretation der Studienergebnisse problematisch. Es ist aber unklar, ob die verhältnismäßig kürzere Zeit in optimaler therapeutischer Einstellung von Warfarin bei der ROCKET-AF-Studie zu erwartende Schwierigkeiten bei der Behandlung von „kränkeren“ Patienten mit ausgeprägter Risikokonstellation widerspiegelt oder als Artefakt des Protokolldesigns, insbesondere

der vorgeschriebenen Verblindung der INR-Überwachung zu werten ist (Tab. 6–8).

## ■ Interessenkonflikt

Prof. Dr. Eber ist Mitglied von Advisory Boards für Dabigatran und Rivaroxaban und erhält Vortragshonorare von Bayer und Boehringer-Ingelheim, OA. Dr. Porodko erhält Vortragshonorare von Bayer.

## Weiterführende Literatur:

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
2. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2011; 124: 1573–9.
3. Fleming TR, Emerson SS. Evaluating rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation – regulatory considerations. *N Engl J Med* 2011; 365: 1557–9.
4. Moser M, Bode C. Neue Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. *Kompensum Herz-Kreislauf* 2011; 7: 6–10.
5. Ntai Beasley B, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364: 1788–90.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
7. Rammer M, Weber T, Porodko M, Laßnig E, Eber B. Vorhofflimmern und Schlaganfall – Prävention und Therapie. *Hausarzt* 2011; 6: 10–2.
8. Roithinger FX (Hrsg). Vorhofflimmern in der Praxis. UNI-MED-Verlag, Bremen, London, Boston, 2010.
9. Saely CH. Vorhofflimmern – neue therapeutische Aspekte (Kongressbericht). *J Kardiologie* 2011; 18: 320–24.
10. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehq278
11. Volkmann H, Walter M, Walter C, Vetter S. Antikoagulation bei Vorhofflimmern. Verbalten bei Problemsituationen. *Clin Res Cardiol* 2011; 6: 58–65.



# 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](#)