

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Antithrombotische Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Höchtl T, Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2013; 20

(5-6), 154-159

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

Antithrombotische Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

T. Höchtel, K. Huber

Kurzfassung: Goldstandard der oralen Antikoagulation zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern waren über Jahrzehnte Vitamin-K-Antagonisten. In jüngster Zeit wurden in dieser Indikation neue orale Antikoagulantien entwickelt, wobei der direkten Thrombinhemmer Dabigatran und die direkten Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban aufgrund positiver Studienergebnisse im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin ESC-Leitlinienempfohlene Alternativen darstellen. Bei zumindest vergleichbarer oder teilweise sogar höherer Effektivität gegenüber Warfarin und bei gleichzeitiger Reduktion schwerer, v. a. intrakranieller Blutungen, könnten diese neuen oralen Antikoagulantien die Thromboseprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern in Zukunft revolutionieren.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den pharmakologischen Eigenschaften neuer orale Antikoagulantien und stellt die Ergebnisse der wichtigsten klinischen Studien vor.

Schlüsselwörter: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, neue orale Antikoagulantien, Vorhofflimmern, Antikoagulation

Abstract: Antithrombotic Therapy in Non-valvular Atrial Fibrillation. For decades the "golden standard" of oral anticoagulation for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation was the group of vitamin K-antagonists. Recently new oral anticoagulants have been developed, of which the direct antithrombin dabigatran and the direct factor Xa-

antagonists rivaroxaban and apixaban have become alternatives to vitamin K antagonists and recommended in ESC guidelines based on positive study results. With comparable or partially higher efficacy versus warfarin and at the same time reduction of severe bleeding events including intracranial bleeding hazards these new oral anticoagulants might revolutionize future thrombosis prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. This review describes pharmacological characteristics of the new oral anticoagulants and demonstrates and discusses the results of the most important clinical trials. **J Kardiologie 2013; 20 (5-6): 154-9.**

Key words: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, new oral anticoagulants, atrial fibrillation, anticoagulation

■ Einleitung

Nicht-valvuläres Vorhofflimmern – darunter versteht man Vorhofflimmern, welches nicht mit einer Mitralklappenstenose in Verbindung steht (alle anderen Vitien gehören nicht dazu) – ist mit einem erhöhten Risiko für einen thromboembolisch ausgelösten Schlaganfall verbunden, da sich durch die fehlende suffiziente Kontraktion des Vorhofmyokards in der Phase des Vorhofflimmerns, aber auch in den Tagen und Wochen nach Restitution eines Sinusrhythmus, vor allem in den Herzohren, stasebedingt thrombotisches Material ansammeln kann, welches z. B. bei Wiedererlangung einer suffizienten Vorhofkontraktion embolisieren kann (in das ZNS, in periphere Extremitäten oder Organe, in die Lunge). Eine erhöhte Thromboseneigung ist ein wichtiger prädiktiver Faktor für das Auftreten von Thromboembolien und kann durch Risikoscores (CHA₂DS₂-Score, oder besser durch den CHA₂DS₂-VASC-Score) definiert werden [1]. Ab einem CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 1 wird die Durchführung einer Antikoagulation empfohlen. Wenn alle im CHA₂DS₂-VASC-Score angeführten Risikofaktoren (Chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter > 75 Jahre, Alter zwischen 65 und 75 Jahren, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht, Vorhandensein koronarer oder peripherer Gefäßerkrankungen, durchgemachter Schlaganfall oder TIA) gleichzeitig vorhanden sind, besteht ein jährliches Risiko von bis zu 15,2 %, einen zerebralen Insult zu erleiden. Eine Dauer-Antikoagulation ist aber immer mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert und es gilt daher, die Patienten

diesbezüglich nicht zu gefährden, sodass in die Therapieentscheidung immer auch eine Risikostratifizierung des Blutungsrisikos einfließen sollte, wofür sich der HAS-BLED-Score anbietet [1]. Leider wird dieser Blutungs-Score in der klinischen Routine noch zu wenig berücksichtigt. Generell ist anzunehmen, dass ältere Patienten (> 80 Jahre), Frauen, Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz, sowie Patienten mit einer Blutungsanamnese hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen besonders gefährdet sind.

Goldstandard der Antikoagulation waren über Jahrzehnte die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit ihren Coumarin-Derivaten Phenprocoumon, Acenocoumarol und Warfarin. Gegenüber Placebo konnte unter VKAs eine 62%ige relative Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von Insulten nachgewiesen werden [2]. Aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie ernährungsassoziierten Schwankungen des Wirkspiegels sind regelmäßige Kontrollen der INR (Zielwert 2,0–3,0) unerlässlich, um eine suffiziente Antikoagulation bei Patienten gewährleisten zu können. In der klinischen Routine gelingt eine dauerhafte optimale Einstellung im gewünschten Zielbereich aber nur in 40–70 %, je nachdem, wo diese Kontrollen durchgeführt werden [3]. Überdosierungen und Unterdosierungen sind daher nicht selten und fördern das Blutungs- oder Thromboserisiko.

Aus diesem Grund wurde fieberhaft nach möglichen Therapiealternativen gesucht. Diese neuen oralen Antikoagulantien (NOACs) wurden nun in direkten Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran), bzw. in direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban) gefunden und es sind weitere vergleichbare Substanzen (z. B. Edoxaban) in klinischer Testung. Die Beschreibung der Effektivität und Sicherheit dieser NOACs im Vergleich zu VKAs sind Gegenstand der vorliegenden Übersichtsarbeit.

Eingelangt am 12. April 2013; angenommen nach Revision am 17. April 2013.
Aus der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Thomas Höchtel, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: thomas.hoechtel@wienkav.at

Tabelle 1: Neue Orale Antikoagulantien (NOACs). Zusammenfassung der wichtigsten Substanzmerkmale und Studienergebnisse.

	DABIGATRAN		RIVAROXABAN	APIXABAN
Substanz	Thrombinhemmer		Faktor-Xa-Hemmer	Faktor-Xa-Hemmer
Halbwertszeit	12–17 Std.		5–13 Std.	9–14 Std.
Elimination	80 % renal		1/3 renal 2/3 hepatal	25 % renal 75 % hepatal
Dosierung (bei CNI)	150 mg 2 x tgl. (110 mg 2 x tgl.)		20 mg 1 x tgl. (15 mg 1 x tgl.)	5 mg 2 x tgl. (2,5 mg 2 x tgl.)
Vergleichsstudie mit Warfarin	RE-LY (n = 18.113)		ROCKET-AF (n = 14.264)	ARISTOTLE (n = 18.201)
CHADS ₂ -Score	2,1		3,5	2,1
Prim. EP (Insult/syst. Embolie) vs. Warfarin (%/Jahr)	110 mg: 1,5 p = 0,34	150 mg: 1,1 p < 0,001	On-treatment 1,7 vs. 2,2; p = 0,015 Intention to treat 2,1 vs. 2,4; p = 0,117	1,3 vs. 1,6; p = 0,01
	vs. 1,69			
Ischämischer Schlaganfall vs. Warfarin (%/Jahr)	110 mg: 1,3 p = 0,35	150 mg: 0,9 p = 0,03	On-treatment 1,3 vs. 1,4; p = 0,518 Intention to treat 1,6 vs. 1,6; p = 0,58	0,97 vs. 1,05; p = 0,42
	vs. 1,21			
Intrazerebrale Blutung vs. Warfarin (%/Jahr)	110 mg: 0,2 p < 0,001	150 mg: 0,3 p < 0,001	0,5 vs. 0,7; p = 0,02	0,3 vs. 0,8; p < 0,001
	vs. 0,7			
„major bleeding“	110 mg: 2,7 p = 0,003	150 mg: 3,1 p = 0,31	3,6 vs. 3,4; p = 0,58	2,1 vs. 3,1; p < 0,001
	vs. 3,4			

rote Markierung: signifikante Ergebnisse; CNI: chronische Niereninsuffizienz; tgl: täglich; EP: Endpunkt

■ Dabigatran

Nach oraler Einnahme der inaktiven Vorstufe Dabigatran-Etexilat erfolgt durch Serum-Esterasen die Metabolisierung in die aktive Substanz Dabigatran, welche Thrombin direkt und kompetitiv hemmt. Für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern stehen 2 verschiedene Dosierungen (110 mg und 150 mg) zur Verfügung, die Bioverfügbarkeit beträgt nur zwischen 4 und 7 %, die Ausscheidung erfolgt zu 80 % über die Nieren. Aufgrund einer Serum-Halbwertszeit von 12–17 Stunden wird die Substanz 2x tgl. eingenommen, Laborkontrollen zur regelmäßigen Überprüfung des plasmatischen Wirkspiegels sind nicht mehr erforderlich [4]. Anders als bei der Vorläufersubstanz Ximelagatran besteht keine Lebertoxizität [5].

Zur Zulassung von Dabigatran in der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern führten die überaus positiven Ergebnisse aus der RE-LY- (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy-) Studie [6], welche in einem sogenannten PROBE-Design („prospective randomized open study with blinded endpoints“) durchgeführt wurde [7]. Es war zwar bekannt, ob die Studienteilnehmer unter Warfarin oder unter Dabigatran standen, die Dabigatran-Dosierung (2x 110 mg oder 2x 150 mg tgl.) war jedoch verblindet. Insgesamt wurden über 18.000 Patienten in die RE-LY-Studie eingeschlossen (ca. 6000 pro Studienarm). Die klinischen Charakteristika waren zwischen den 3 Patientengruppen vergleichbar. Der durchschnittliche CHADS₂-Score in RE-LY

betrug 2,1. Der primäre kombinierte Effektivitätseffizienzpunkt beinhaltete Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) und systemische Embolie. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten von Pulmonalembolien oder Myokardinfarkten, sowie die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität, als Sicherheitsendpunkt galt die Inzidenz schwerer Blutungskomplikationen im Speziellen von intrazerebralen und anderen fatalen intrakraniellen Blutungen.

Dabigatran erreichte eine signifikante bis zu 20%ige relative Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens schwerer Blutungen (2,71/3,1 %/Jahr für Dabigatran 110/150 mg vs. 3,36 %/Jahr für Warfarin; p = 0,003/0,31). Besonders herausragend ist die geringere Inzidenz von lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen durch Dabigatran (Dabigatran 110 mg 1,22 %/Jahr und 0,23 %/Jahr; 150 mg 1,45 %/Jahr und 0,30 %/Jahr; Warfarin 1,80 %/Jahr und 0,74 %/Jahr; p < 0,05). Auch die Ereignisraten beim netto-klinischen Endpunkt beeindruckten, waren sie doch zwischen der niedrigeren Dosierung der neuen Substanz (7,09 %/Jahr; p = 0,10) und Warfarin (7,64 %/Jahr) statistisch vergleichbar, unter 150 mg Dabigatran jedoch signifikant niedriger (6,91 %/Jahr; p = 0,04).

Tabelle 1 fasst die wichtigsten Ergebnisse der RE-LY-Studie zusammen: Dabigatran erzielte in der Dosierung von 2x 110 mg/Tag bei niedrigeren Blutungsraten eine vergleichbare Effektivität gegenüber Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (statistisch hochsignifikant bezogen auf Nicht-Inferiorität für Dabigatran vs. Warfarin;

$p < 0,001$), während die höhere Dosierung (2×150 mg/Tag) gegenüber Warfarin bei vergleichbarem Blutungsrisiko nicht nur hämorrhagische, sondern auch ischämische Schlaganfälle signifikant reduzieren konnte ($0,92$ %/Jahr vs. $1,2$ %/Jahr; $p = 0,03$).

Auf der Nebenwirkungsseite traten neben Dyspepsien (Warfarin $5,8$ % vs. $11,3$ %/ $11,8$ % für $110/150$ mg Dabigatran), die bei ca. 10 % der Patienten zu einem Absetzen von Dabigatran führten, auch gastrointestinale Blutungen unter Dabigatran signifikant häufiger auf (Warfarin $0,9$ %, 110 mg: $1,12$ % [$p = 0,43$]; 150 mg: $1,50$ % [$p < 0,001$]). Durch einen verstärkten Einsatz von Protonenpumpenhemmern (nur 15 % der Patienten in der RE-LY-Studie erhielten zu Studienbeginn einen Magenschutz) ist mit einem Rückgang dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zu rechnen. Des Weiteren wurden unter Dabigatran häufiger als unter Warfarin Myokardinfarkte beobachtet ($110/150$ mg: $0,72/0,74$ %/Jahr vs. Warfarin: $0,53$ %/Jahr; $p = 0,07$). Allerdings ist die klinische Relevanz dieser Erkenntnis vermutlich zu vernachlässigen.

Neben der Hauptstudie wurden mehrere Subgruppenanalysen veröffentlicht: Patienten, welche schon ein zerebrovaskuläres ischämisches Ereignis hatten (Schlaganfall, TIA), zeigten in keinem Behandlungsarm einen statistischen Unterschied hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (Warfarin: $2,78$ %/Jahr; Dabigatran 110 mg: $2,32$ %/Jahr [OR $0,84$; CI: $0,58$ – $1,20$]; Dabigatran 150 mg: $2,07$ %/Jahr [OR $0,75$; CI: $0,52$ – $1,08$]). Patienten unter Therapie mit Dabigatran wiesen aber, analog zur Hauptstudie, eine geringere Rate an Blutungsereignissen auf (Dabigatran 110 mg: OR $0,66$, 95 %-CI: $0,48$ – $0,90$; Dabigatran 150 mg: OR $1,01$; 95 %-CI: $0,77$ – $1,34$) [8].

Eine weitere Subanalyse untersuchte die Wirksamkeit von Dabigatran vs. Warfarin in Abhängigkeit der Qualität der Warfarin-Einstellung („time in therapeutic range“, TTR): Dabigatran war vor allem dann gegenüber Warfarin signifikant überlegen, wenn die TTR < 65 % betrug. Je besser die Qualität der TTR war, desto geringer (und ohne Signifikanz) wurde der Effektivitätsunterschied [9]. Allerdings blieb die Reduktion der Blutungsereignisse unter Dabigatran, unabhängig von der Qualität der INR-Kontrolle, erhalten.

Bei Patienten, die sich während des Beobachtungszeitraumes einer Kardioversion unterziehen mussten, ließ sich ein Trend zugunsten einer geringeren Rate an thromboembolischen Ereignissen unter der Dabigatran-Behandlung erkennen, jedoch ohne statistische Signifikanz (110 mg: $0,8$ %/Jahr; $p = 0,71$; 150 mg: $0,3$ %/Jahr; $p = 0,40$; Warfarin: $0,6$ %/Jahr) [10].

Aufgrund der Tatsache, dass Dabigatran das am längsten am Markt befindliche NOAC ist, konnten bereits mehr Anwendungserfahrungen in der täglichen klinischen Routine erworben werden [11]. In der RE-LY-ABLE-Studie [Connolly, Wallentin, Ezekowitz et al.; Präsentation beim AHA-Meeting, November 2012], konnte ferner die Langzeitwirkung von Dabigatran über einen Zeitraum von > 4 Jahren untersucht werden. Die Studie zeigte, dass eine Langzeittherapie mit Dabigatran (in beiden Dosierungen) mit ähnlich geringen und ähnlich konfigurierten Blutungs- und Schlaganfall-Raten pro

Jahr einhergeht wie in der Hauptstudie beobachtet. Zwischen den beiden Dosierungen von Dabigatran bestand hinsichtlich der Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum kein Unterschied, und es fanden sich auch keinerlei Hinweise auf vermehrte Nebenwirkungen.

■ Rivaroxaban

Der oral verfügbare direkte und kompetitive Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit, einen raschen Wirkungseintritt und eine hohe Bioverfügbarkeit aus [12, 13]. Die Elimination der inaktiven Metaboliten erfolgt zu einem Drittel über die Nieren und zu zwei Dritteln hepatal. Pharmakokinetische Studien haben ferner trotz einer Halbwertszeit von 5 – 13 Stunden ergeben, dass eine $1 \times$ tägl. Einnahme mit einer suffizienten antikoagulatorischen Wirkung über 24 Stunden einhergeht. Laborkontrollen zur Messung der Plasmaaktivität sind routinemäßig nicht erforderlich.

Aufgrund der Ergebnisse der doppelblind 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) steht Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zur Verfügung. Bei über 14.000 Patienten wurde Rivaroxaban in einer Dosierung von 20 mg tgl. (15 mg bei reduzierter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von 30 – 49 ml/min) gegenüber Warfarin (INR $2,0$ – $3,0$) hinsichtlich einer Nicht-Unterlegenheit im primären kombinierten Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie verglichen [14]. Der primäre Sicherheitsendpunkt bestand aus schweren oder klinisch relevanten Blutungskomplikationen. Die beiden Studienarme (Rivaroxaban vs. Warfarin, Ziel-INR $2,0$ – $3,0$) waren hinsichtlich der Patienten-Charakteristika vergleichbar. Der durchschnittliche CHADS₂-Score betrug $3,5$ und entsprach damit eher einem üblichen klinischen Patientenkollektiv mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. In ROCKET AF wurden die Ergebnisse auf 2 Arten analysiert: In der „On treatment“-Analyse betrug die relative Risikoreduktion für Rivaroxaban hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes 21 % (Abb. 1) und war damit Warfarin statistisch überlegen ($1,7$ %/Jahr vs. $2,2$ %/Jahr; HR $0,79$; 95 %-CI: $0,66$ – $0,96$, $p = 0,015$). In der „Intention-to-treat“-Analyse war lediglich ein Trend zugunsten der besseren Wirksamkeit von Rivaroxaban ablesbar ($2,1$ %/Jahr vs. $2,4$ %/Jahr; HR $0,88$; 95 %-CI: $0,74$ – $1,03$; $p = 0,12$). Beide Analyse-Strategien ergaben hochsignifikant eine Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin ($p < 0,001$) und zwar unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung. Ein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde für keinen der sekundären Endpunkte Mortalität, systemische Embolie oder Myokardinfarkt, rein ischämisch bedingter Schlaganfall gefunden. Der Benefit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin war in erster Linie auf die signifikante Reduktion hämorrhagisch bedingter Insulte zurückzuführen ($0,26$ % vs. $0,44$ %; OR $0,58$; CI $0,38$ – $0,89$; $p = 0,012$). Rivaroxaban war mit einer signifikant geringeren Rate intrakranieller Blutungen ($0,5$ % vs. $0,7$ %; $p = 0,02$), kritischer Organblutungen ($0,8$ % vs. $1,2$ %; $p = 0,007$) sowie tödlicher Blutungskomplikationen ($0,2$ % vs. $0,5$ %; $p = 0,03$)

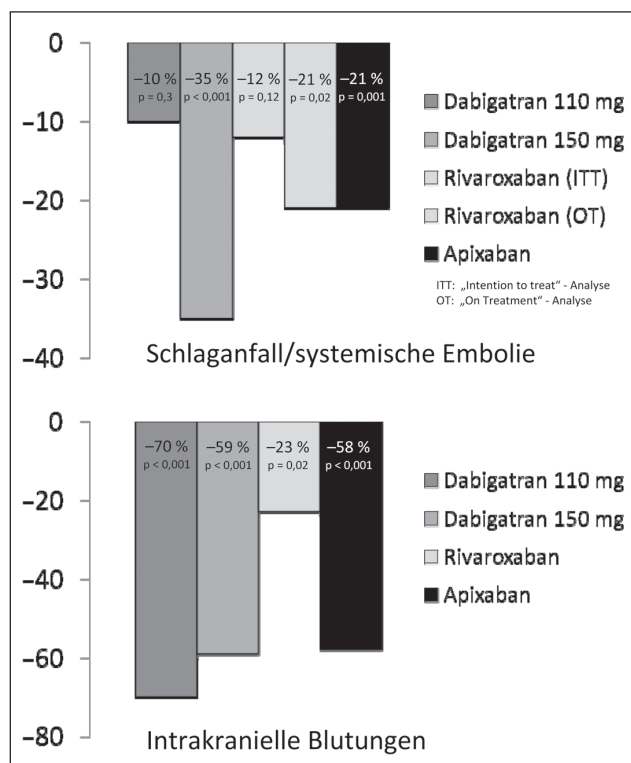


Abbildung 1: Relative Risikoreduktion im Vergleich zu Warfarin. Daten aus der RELY-, ROCKET-AF- und ARISTOTLE-Studie.

assoziiert. Der primäre Sicherheitsendpunkt war für beide Behandlungsarme vergleichbar (14,9 % vs. 14,5 %; OR 1,03; CI 0,96–1,11; p = 0,44).

Eine Subgruppenanalyse untersuchte die Wirksamkeit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin in Primär- (keine TIA- oder Schlaganfall-Anamnese) und Sekundärprävention. Sowohl bei Patienten ohne als auch mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese waren die Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunkts wie auch des Sicherheitsendpunkts vergleichbar [15].

Für Patienten, die im Laufe des Beobachtungszeitraumes einer Kardioversion unterzogen wurden, gibt es für Rivaroxaban nur wenige Daten. Insgesamt unterzogen sich 321 Patienten 460 Rhythmisierungsversuchen (181 elektrische, 194 pharmakologische Kardioversionen, 85 Katheterablationen), davon standen 80 % am Tag des Eingriffes noch unter dem Einfluss der Studienmedikation und nur 24 Patienten erhielten als Bridging eine Therapie mit niedermolekularem Heparin [16]. Aufgrund der geringen Patientenzahlen können keine zulässigen Schlüsse gezogen werden. Aus diesem Grund wird derzeit die randomisierte XVERT-Studie an 1500 Patienten mit geplanter Kardioversion durchgeführt, um die Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban gegenüber VKAs in dieser Indikation zu testen.

■ Apixaban

Apixaban wirkt ebenso wie Rivaroxaban über eine direkte Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa, hat eine hohe Bioverfügbarkeit und wird sowohl über die Nieren als auch über die

Leber eliminiert. Die bei Vorhofflimmern zur Anwendung kommende Dosierung beträgt 2× tgl. 5 mg. Apixaban wurde sowohl gegenüber Aspirin als auch gegenüber Warfarin getestet: In die AVERROES-Studie (Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES) [17] wurden Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem zusätzlichen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse eingeschlossen, wenn sie die Kriterien für eine Antikoagulation erfüllten, aber entweder von ihrem behandelnden Arzt für eine orale Antikoagulation mit VKAs als nicht geeignet eingestuft wurden oder eine Antikoagulation trotz Indikation ablehnten. Wegen der signifikant besseren Effektivität bei vergleichbaren Blutungsraten gegenüber Aspirin wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Im Vergleich zu Aspirin trat der primäre kombinierte Endpunkt (Insult und systemische Embolie) unter Apixaban um 54 % seltener auf als unter Aspirin (1,6 %/Jahr vs. 3,7 %/Jahr; OR 0,45; 95 %-CI: 0,32–0,62; p < 0,001), darüber hinaus wurde auch die Gesamtmortalität günstig beeinflusst (3,5 %/Jahr vs. 4,4 %/Jahr; p = 0,07). Mit diesen Ergebnissen einher geht die signifikante Senkung der Rate an kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen (12,6 % vs. 15,9 %; p < 0,001). Die Rate an Blutungen war zwischen den Studienarmen vergleichbar (1,4 % vs. 1,2 %; OR 1,13; 95 %-CI: 0,74–1,75; p = 0,57) [17]. Die Studie gilt als letzter Beweis für die Erkenntnis, dass Aspirin kein geeigneter Ersatz für Antikoagulantien bei Vorhofflimmern ist.

In die ARISTOTLE-Studie (Apixaban for the Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) wurden 18.000 Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse (durchschnittlicher CHADS₂-Score von 2) eingeschlossen [18]. Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern erhielten entweder Apixaban 5 mg 2× tgl. (Dosisreduktion auf 2 × 2,5 mg tgl. bei schwerer Niereninsuffizienz) oder standardmäßig dosiertes Warfarin (INR-Ziel 2,0–3,0). Das primäre Studienziel einer Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin wurde nicht nur erreicht, sondern insofern übertroffen, als Apixaban zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall und systemische Embolie) führte (1,27 %/Jahr vs. 1,60 %/Jahr; HR 0,79; 95 %-CI: 0,66–0,95; p = 0,01). Auch die Gesamt-Mortalität wurde unter Apixaban signifikant reduziert (3,52 %/Jahr vs. 3,94 %/Jahr; HR 0,89; 95 %-CI: 0,8–0,99; p = 0,047). In Bezug auf verschiedene Definitionen von Blutungsereignissen war Apixaban (Ausnahme: gastrointestinale Blutungen, hier bestand nur eine Tendenz zugunsten von Apixaban) mit einer statistisch geringeren Ereignisrate assoziiert (2,13 %/Jahr vs. 3,09 %/Jahr; HR 0,69; 95 %-CI: 0,60–0,80; p < 0,001). Das betraf vor allem intrakranielle Blutungen, die unter Apixaban deutlich seltener auftraten (0,33 %/Jahr vs. 0,8 %/Jahr; HR 0,42; 95 %-CI: 0,30–0,58; p < 0,001). Während die Rate der ischämisch bedingten Schlaganfälle unbeeinflusst blieb (0,97 %/Jahr vs. 1,05 %/Jahr; HR 0,92; 95 %-CI: 0,74–1,13; p = 0,42), traten hämorrhagisch bedingte Insulte deutlich seltener unter Apixaban auf (0,24 %/Jahr vs. 0,47 %/Jahr; HR 0,51; 95 %-CI: 0,35–0,75; p < 0,001) [18].

Derzeit sind weitere NOACs in der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern gegenüber Warfarin in klinischer Testung.

■ Diskussion

Die Ergebnisse der RE-LY-, ROCKET-AF- und ARISTOTLE-Studien haben die initialen Erwartungen (man ging ursprünglich nur von einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin aus) bei Weitem übertroffen. Daneben sind sowohl Dabigatran als auch Rivaroxaban und Apixaban mit einer deutlichen Senkung des Blutungsrisikos im Vergleich zu VKAs vergesellschaftet und scheinen die bisherige Antikoagulationsstrategie von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern revolutionieren zu können. Klare Unterschiede zwischen den untersuchten NOACs sind aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und fehlender „Head-to-head“-Vergleiche nicht sicher erkennbar. Gewisse Vorteile gibt es für die höhere Dosierung von Dabigatran (2× 150 mg) durch Reduktion ischämischer Insulte. Inwiefern darauf aber das offene Studiendesign (PROBE-Design) Einfluss genommen hat, ist fraglich.

Gemeinsam ist allen Substanzen im Vergleich zu VKAs die signifikante Reduktion des primären kombinierten Endpunktes (für Rivaroxaban nur in der „On treatment“-Analyse), und die Verringerung schwerwiegender Blutungskomplikationen (v. a. intrakranielle Blutungen). Sollten in naher Zukunft wichtige klinische Fragestellungen aus der täglichen Routine beantwortet werden [11], steht einem breiten Einsatz der NOACs bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern nichts mehr im Wege.

Alle 3 Substanzen wurden mittlerweile in die aktuellen Leitlinien der ESC zur Behandlung von Vorhofflimmern aufgenommen [19]. Die Anwendung der NOACs wird vor allem bei jenen Patienten empfohlen, deren INR unter VKAs starken Schwankungen unterliegt (I-B), aber wegen des für alle Substanzen erwiesenen klinischen Netto-Benefits besteht gleichzeitig eine generelle Bevorzugung der NOACs gegenüber VKAs (IIa-A). Durch die Verminderung von hämorrhagischen Insulten bei zumindest gleich guter Effektivität wie VKAs sind alle NOACs letztendlich kosteneffektiv.

Mit Vorsicht ist die Verwendung der NOACs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu sehen: Laut ESC-Leitlinien gilt die schwer eingeschränkte Nierenfunktion mit einer CrCl < 30 ml/min als Kontraindikation für alle NOACs, bei leicht bis moderat reduzierter renaler Funktion hat eine Reduktion der Dosis zu erfolgen (Dabigatran 110 mg 2× tgl., Rivaroxaban 15 mg tgl., Apixaban 2,5 mg 2× tgl.). Da auch eine temporäre Verschlechterung der Nierenfunktion (z. B. im Rahmen eines Infektes, Exsikkose bei Durchfallerkrankung, bei kardialer Dekompensation) sehr schnell eine Kumulation der wirksamen Metaboliten von NOACs (speziell von Dabigatran) bewirken und so zu einer erhöhten Blutungsneigung führen kann, ist die Kenntnis der Nierenfunktion in solchen Situationen hilfreich. Auch die Leitlinien der ESC empfehlen (IIa-B), bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion unabhängig von der verwendeten Substanz, die Überprüfung der Kreatinin-Clearance 2–3× jährlich durchzuführen [19]. Vor geplanten Operationen sollten NOACs rechtzeitig abgesetzt werden, generell ist ein Absetzen mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff empfehlenswert. Bei erhöhtem perioperativem Blutungsrisiko (in Abhängigkeit von der Art der OP) kann ein vorzeitiges Absetzen, vor OP auch früher erfolgen (entsprechend ca. 3–5× der Halbwertszeit des jeweiligen

NOAC, bei Patienten unter Dabigatran muss zusätzlich die Nierenfunktion berücksichtigt werden!). Bei schwerwiegenden intra- und/oder post-operativen Blutungskomplikationen kann die Gerinnungssituation, unabhängig von der verwendeten Substanz, durch die Gabe von bspw. Prothrombinkomplex-Konzentraten (50 IE/kg KG) normalisiert werden, Dabigatran kann darüber hinaus aufgrund der geringen Plasma-proteinbindung gut dialysiert werden.

Eine Kombination der neuen Antikoagulantien mit dualer Antiplättchentherapie (DAPT) ist prinzipiell denkbar, obwohl derzeit nur indirekte Daten aus Studien an Patienten mit Akutem Koronarsyndrom [20–22] existieren. Ferner zeigte eine *Post-hoc*-Analyse der RE-LY-Studie eine ähnliche Erhöhung des Blutungsrisikos („major bleeding“) der Kombination einer konventionellen DAPT (Aspirin + Clopidogrel) mit Dabigatran (150 mg: 6,3 %/Jahr; 110 mg: 5,4 %/Jahr) wie für die Kombination mit Warfarin (5,5 %/Jahr) bei einer allerdings eher geringen Patientenzahl [23]. Daher sollte vorerst noch konservativ vorgegangen werden, das bedeutet eine „Triple“-Therapie sollte möglichst kurz in der Kombination Aspirin (100 mg/Tag) plus Clopidogrel (75 mg/Tag) plus einem VKA (INR-Ziel 2,0–2,5) stattfinden [24, 25]. Ein „update“ der internationalen Empfehlungen, welches dann auch die Verwendung von NOACs empfehlen dürfte, ist noch in diesem Jahr geplant.

■ Zusammenfassung

Der erste Schritt zur Schlaganfallprävention mittels Antikoagulantien besteht in der Früherkennung von Vorhofflimmern und der korrekten Risikostratifizierung, der Erfassung des Thrombose- als auch Blutungsrisikos mittels der zur Verfügung stehenden Scores (CHADS₂-VASc/HAS-BLED) [19]. Erst dann sollten wir individuell entscheiden, welche Substanz für welchen Patienten am Besten ist. VKAs haben ihren Stellenwert vor allem dort nicht verloren, wo eine stabile INR-Einstellung und damit eine gute Kontrolle der Therapie möglich ist, oder wo andere Überlegungen (z. B. höhergradig eingeschränkte Nierenfunktion, fragliche Therapie-Adhärenz) regelmäßige Kontrollen der Therapieeinstellung sinnvoll machen.

■ Interessenkonflikt

T. Höchtl erhielt Vortragshonorare von Bayer, K. Huber erhielt Vortragshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim und Daiichi Sankyo.

■ Fragen zum Text

- 1) Welche der drei Substanzen (in welcher Dosis) konnte in klinischen Untersuchungen den Endpunkt ischämischer Insult gegenüber Warfarin signifikant reduzieren?
- 2) Welche der drei Substanzen führte nicht zu einer Erhöhung gastrointestinaler Blutungen verglichen mit Warfarin?
- 3) Welche der Substanzen wird nur 1× tägl. dosiert?
- 4) Wie lange vor einem geplanten operativen Eingriff sollten die NOACs mindestens abgesetzt werden?

Lösung

Literatur:

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.
2. 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.
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S–198S.
4. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285–95.
5. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. 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.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
7. 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.
8. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. 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.
9. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy 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.
10. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–6.
11. Huber K, Connolly SJ, Kher A, et al. Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2013; doi: 10.1111/ijcp.12147. [Epub ahead of print]
12. Kubitz D, Becka M, Voith B, Zuehlendorf 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.
13. Kubitz D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlendorf 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.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
15. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315–22.
16. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; doi:pii: S0735-1097(13)01005-X.10.1016/j.jacc.2013.02.025. [Epub ahead of print]
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
19. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
20. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781–9.
21. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
22. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
23. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127: 634–40.
24. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13–28.
25. Höchtel T, Huber K. Antikoagulation während und nach akuten Koronarinterventionen: Update 2013. *J Kardiologie* 2013; 20: 148–53.

Richtige Lösung von S. 158:

1.) Dabigatran (150 mg 2x täglich); 2.) Apixaban; 3.) Rivaroxaban; 4.) Mindestens 24 Stunden

← 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](#)