



Neue orale Antikoagulanzen oder Vitamin-K-Antagonisten? Eine aktuelle Metaanalyse [CME]

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

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

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

Inhalt

Neue orale Antikoagulanzen oder Vitamin-K-Antagonisten? Eine aktuelle Metaanalyse.	41
Neues onkologisches Arzneimittel: Regorafenib (Stivarga®)	43
Perioperative Prophylaxe ischämischer Komplikationen mit Clonidin und ASS bei nicht-kardialen Operationen	45
Bei asymptomatischer Hyperurikämie wird zu häufig Allopurinol verordnet	46
Oxantel Pamoat plus Albendazol zur Behandlung von Infektionen mit <i>Trichuris trichiura</i>	47
Im Krankenhaus erworbene Infektionen.	47
Leserbrief: Endokrine Orbitopathie: Prednisolon-Medikation bei Radiojodtherapie wegen M. Basedow. 48	
Korrektur.	48

Dosisangaben ohne Gewähr.

Die Studienpopulationen sind homogen (Tab. 1). In ROCKET-AF ist der durchschnittliche CHADS₂-Score höher (3,5 vs. 2,8): **Nur 58% der Studienzentren konnten ihre Patienten mit VKA zufriedenstellend einstellen** (Definition: $\geq 66\%$ der INR-Messungen im therapeutischen Bereich = TTR). Positiv ist zu bemerken, dass der Anteil der Patienten > 75 Jahre in allen vier Studien mit knapp 40% vergleichsweise hoch ist.

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

Niedrigere NOAK-Dosierungen (RE-LY: zweimal 110 mg/d Dabigatran und ENGAGE AF-TIMI 48: einmal 30 mg/d Edoxaban) waren insgesamt gleich wirksam wie VKA hinsichtlich