

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jung
von Herrath, Matthias Hammerer,
von Ludwиг, Thomas Schneider,
Hott, Jochen Schuler
Herr/in
Hamke, Wolfgang Oelkers

Jahrgang 56 | Nr. 11
November 2022

Ausgabe
Deutschland | Österreich



Unterschiede zwischen den direkten oralen Antikoagulanzen: große Registerstudien, aber weiterhin kein „Head-to-Head“-Vergleich [CME]

Zusammenfassung: Eine sehr große multinationale bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudie, die erstmals alle vier zugelassenen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) hinsichtlich ihres gastrointestinalen Blutungsrisikos vergleicht, bestätigt die Hinweise aus früheren Beobachtungsstudien, dass Apixaban möglicherweise ein geringeres gastrointestinales Blutungsrisiko als andere DOAK hat. Hinsichtlich anderer Sicherheits- und Effektivitätseindpunkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Apixaban ist derzeit das am meisten verschriebene DOAK. Eine klare Empfehlung könnte jedoch nur auf Basis kontrollierter randomisierter Vergleichsstudien gegeben werden, die (noch) ausstehen.

Vor etwa 15 Jahren kamen die ersten – damals noch „neuen“ – Direkten Oralen Antikoagulanzen (DOAK) auf den Markt. Zugelassenes Anwendungsgebiet war bei allen Wirkstoffen zunächst die postoperative Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen, da für diese Fragestellung Studien mit verhältnismäßig kleinen Patientenzahlen und kurzen Nachbeobachtungszeiten ausreichend sind. Dann kam die Therapie und Sekundärprävention von venösen Thrombosen und Thromboembolien und schließlich die arterielle Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern. Das leitete schließlich den heutigen, sehr weit verbreiteten Einsatz von DOAK in die Wege. Vergleichssubstanzen in den Zulassungsstudien waren dementsprechend initial niedermolekulare Heparine, dann Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Wir haben diese Entwicklung bis heute in zahlreichen Artikeln zu unterschiedlichen Aspekten kritisch begleitet und dabei unter anderem auch Studien gefordert, die die Eigenschaften und Nebenwirkungen der verschiedenen DOAK direkt gegeneinander vergleichen (z.B. 1).

Systematische, direkte „Head-to-Head“-Vergleiche in großen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) liegen bis heute nicht vor. Dies ist nicht unerwartet, da die Forschungsschwerpunkte der pharmazeutischen Unternehmen (pU) in der – nur teilweise erfolgreichen – Erschließung weiterer (Nischen-)Indikationen und Märkte für ihre eigenen Substanzen liegen, wie z.B. stabile koronare Herzkrankheit, Herzklappen-Ersatz, Antiphospholipid-Syndrom sowie Indikationen in der Pädiatrie. Es existieren aus den vergangenen Jahren jedoch inzwischen mehrere bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudien, in denen verschiedene DOAK bei Vorhofflimmern untersucht wurden (z.B. 2-4) sowie eine große Metaanalyse (5). In diesen scheint sich ein Vorteil von Apixaban gegenüber Rivaroxaban und Dabigatran im Hinblick auf gastrointestinale (GI) Blutungen abzuzeichnen.

Inhalt

Unterschiede zwischen den direkten oralen Antikoagulanzen: große Registerstudien, aber weiterhin kein „Head-to-Head“-Vergleich.	81
Kardiovaskuläre Sekundärprävention: Dauertherapie mit Clopidogrel statt Acetylsalicylsäure?	82
Sehr niedrige Blutdruckziele bei Hypertonie in der SPRINT-Studie: kein Nutzen mehr im Alltag nach Ende der Studie.	83
Acetazolamid steigert die Wirkung von Schleifen- diuretika bei dekompensierter Herzinsuffizienz.	84
Mechanischer Herzklappenersatz: Direkte orale Antikoagulanzen weiterhin keine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten.	86
VITAL-Studie: ein entscheidendes Urteil zur Supplementierung mit Vitamin D.	87
Magnesiumsulfat bei exazerbierter COPD.	88

Dosisangaben ohne Gewähr.

Das als letztes DOAK zugelassene Edoxaban war in diesen Analysen nicht enthalten. Diese Ergebnisse werden nun auch durch die bislang aufwändigste Analyse dieser Art im Wesentlichen bestätigt (6). Sie wurde von Pharmazeuten der Universität Hongkong initiiert; relevante Interessenkonflikte sind nicht erkennbar.

Methodik: Während sich bisherige Beobachtungsstudien auf einzelne nationale Datenbanken beschränkten, nützt die vorliegende Studie fünf verschiedene Gesundheitsregister mit insgesamt etwa 221 Mio. Patienten aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien und den USA. Es wurden die Daten von Patienten analysiert, denen erstmalig ein DOAK (Apixaban = A, Rivaroxaban = R, Dabigatran = D oder Edoxaban = E) bei neu diagnostiziertem Vorhofflimmern verschrieben wurde. Mittels „Propensity Scoring“ wurden Patientencharakteristika aufeinander abgestimmt und das Risiko für GI-Blutungen in den Gruppen D, R, A und E verglichen.

Ergebnisse: Es wurden Daten von 527.226 Patienten analysiert, denen von 2010 bis 2019 ein DOAK verschrieben wurde. Die Anteile der dabei eingesetzten Antikoagulanzen waren sehr unterschiedlich, nämlich A: 53,3%, R: 32,7%, D: 11,6% und E: 2,4%. Die medianen Nachbeobachtungszeiten variierten in den Datensätzen und DOAK-Gruppen zwischen 1,4 und 4,4 Jahren. Apixaban zeigte sich gegenüber den anderen DOAK mit einer Hazard Ratio = HR von 0,72-0,81 signifikant überlegen im Hinblick auf das GI-Blutungsrisiko (s. Tab. 1).

Hinsichtlich ischämischer Schlaganfälle, systemischer Thromboembolien, intrazerebraler Blutungen und der Gesamtmortalität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.