Metaanalyse zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Die neuen oralen Antikoagulanzen sind wirksam und sicher

Fragestellung: Wie wirksam und sicher sind die neuen oralen Antikoagulanzen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern?

Hintergrund: Patienten mit Vorhofflimmern haben ein um den Faktor 5 erhöhtes Risiko einen ischämischen Insult zu erleiden. Dieses Risiko kann durch die Gabe von oralen Antikoagulanzen wie Vitamin-K-Antagonisten um 70–80 % reduziert werden. Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin oder Phenprocoumon sind allerdings im klinischen Alltag schwierig zu handhaben. Dies erklärt, warum nur eine Minderheit aller Patienten, die Vorhofflimmern und keine Kontraindikation haben, oral antikoaguliert werden. Die modernen oralen Antikoagulanzen wie Apixaban, Dabigatran oder Rivaroxaban haben viele der Nachteile der Vitamin-K-Antagonisten nicht und werden in einer fixen täglichen Dosis unabhängig vom Alter und Körpergewicht gegeben. Die Gerinnungswerte müssen im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten nicht kontrolliert werden. Nach-

Dentali F, Riva N, Crowther M et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126: 2381–91

dem jetzt eine Reihe von Phase-II- und Phase-III-Studien zu den neuen Antikoagulanzen publiziert wurden, haben die Autoren der vorliegenden Publikation eine systematische Literaturrecherche und eine Metaanalyse durchgeführt.

Patienten und Methodik: Die Autoren führten eine Metaanalyse aller Phase-II- und Phase-III-Studien durch, bei denen neue Antikoagulanzen mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht wurden. Extrahiert wurden aus den Studien die Mortalität, die Häufigkeiten von Schlaganfall und systemischen Embolien, die Häufigkeit ischämischer Insulte, schwerwiegender und intrakranieller Blutungen und von Myokardinfarkten. In drei der Studien wurde Dabigatran gegeben, in vier Studien Rivaroxaban, in zwei Studien Apixaban und in drei Studien Edoxaban. Die Metaanalyse umfasste 54.879 Patienten. Bezogen auf die Sterblichkeit verringerten neue Antikoagulanzen das Risiko um 11 %, die jährlichen Raten betrugen 5,61 % versus 6,02 %. Die kardiovaskuläre Mortalität nahm ebenfalls um 11 % ab, mit jährlichen Raten von 3,45 % versus 3,65 %. Die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien wurde um 23 % reduziert mit jährlichen Raten von 2,40 % versus 3,13 %. Es kam zu einer nicht signifikanten Reduktion von ischämischen Insulten mit einer 8 %igen Risikoreduktion und einer nicht signifikanten Reduktion schwerwiegender Blutungskomplikationen von 14 %. Intrakranielle Blutungen waren signifikant verringert mit einer Risikoreduktion von 54 %. Bezüglich der Häufigkeit von Myokardinfarkten ergab sich kein Unterschied.

Schlussfolgerungen: Die neuen Antikoagulanzen sind für viele klinisch relevante Endpunkte den bisher eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin überlegen.

–Kommentar von Hans-Christoph Diener, Essen

Eindrucksvolle Reduktion von Mortalität und Schlaganfällen

Dies ist die erste große Metaanalyse in der alle Phase-II- und -III-Studien mit neuen Antikoagulanzen bei Patienten mit Vorhofflimmern Eingang gefunden haben. Die Metaanalyse zeigt eindrucksvolle Reduktionen für die Mortalität und die Häufigkeit von Schlaganfällen, wobei das eindrucksvollste Ergebnis die dramatische Reduktion intrakranieller Blutungen ist. Dies ist von besonderer Bedeutung, da intrakranielle Blutungen unter Antikoagulanzen mit einer Sterblichkeit von 40–50 % verknüpft sind. Wichtig ist auch, dass insgesamt ein starker Trend dahingehend besteht, dass die neuen Antikoagulanzen zu wenigen Blutungskomplikationen führen.

Die Autoren berechneten auch die „Numbers needed to treat“ (NNT). Die NNT für die Mortalität beträgt 244 Patienten pro Jahr, für Schlaganfall und systemische Embolie 137 pro Jahr und für die Verhinderung schwerwiegender Blutungen 157 pro Jahr. Der Endpunkt ischämischer Schlaganfall, der eigentliche Zielwert für die orale Antikoagulation, erreichte nicht die statistische Signifikanz. In der Metaanalyse wurde allerdings kein

Unterschied zwischen den beiden Dosierungen von Dabigatran vorgenommen, wobei die RE-LY Studie zeigte, dass es unter Einnahme von zweimal 150 mg Dabigatran zu einer signifikanten Reduktion von ischämischen Insulten im Vergleich zu Warfarin kam.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Direktor der Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Essen
E-Mail: h.diener@uni-essen.de