

Neue orale Antikoagulanzen bei Patienten mit früherem Schlaganfall

Überzeugendes Nutzen-Risiko-Profil

Fragestellung: Die Autoren dieser Arbeit untersuchten in einer Metaanalyse aus den drei publizierten Subgruppenanalysen bei Patienten mit einem früheren Schlaganfall der Phase-III-Studien zu Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban, ob die kombinierten Unterschiede gegenüber Warfarin in Bezug auf Effektivität und Sicherheit signifikant sind.

Hintergrund: Für die kürzlich neu zugelassenen oralen Antikoagulanzen, Dabigatran (2 x 150 mg), Rivaroxaban (in der Per-Protocol-Analyse) und Apixaban konnte die Überlegenheit gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin in Bezug auf die Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern nachgewiesen werden. In den Subgruppenanalysen bei Patienten mit einem früheren Schlaganfall wurden diese Ergebnisse zwar im Trend, jedoch nicht statistisch signifikant bestätigt.

Patienten und Methodik: Für die Metaanalyse wurden die Intention-to-treat-Daten aus den Publikationen extrahiert beziehungsweise von den Steering-Komitees der jeweiligen Studie zur Verfügung gestellt. Mittels eines Fixed-effects-Modells wurden die Odds ratio (OR), die 95%-Konfidenzintervalle [KI] und die Number-needed-to-treat (NNT) zur Verhinderung eines Ereignisses über den Studienzeitraum von 1,8 bis zwei Jahren berechnet.

Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 3298–304

Ergebnisse: Von 14.527 Patienten waren 7.876 auf ein neues Antikoagulanzen und 6.651 auf Warfarin randomisiert worden. In der Gruppe der neuen Antikoagulanzen traten signifikant weniger Schlaganfälle/systemische Embolien (OR 0,85, 95%-KI 0,74–0,99, NNT 134), schwere Blutungen (OR 0,86, 95%-KI 0,75–0,99, NNT 125) sowie hämorrhagische Schlaganfälle (OR 0,44, 95%-KI 0,32–0,62, NNT 139) auf. Allein durch die deutlich reduzierte Häufigkeit von hämorrhagischen Schlaganfällen war auch das Risiko für jeglichen Schlaganfall (nicht signifikant) reduziert (OR 0,87, 95%-KI 0,75–1,01), nicht jedoch das Risiko für einen ischämischen (oder nicht determinierten) Schlaganfall (OR 1,03, 95%-KI 0,87–1,21). Das Risiko für einen Myokardinfarkt war (nicht signifikant) leicht erhöht (OR 1,08, 95%-KI 0,84–1,40), wobei die einzelnen Studien diesbezüglich nicht konkordant waren. Gleiches gilt für gastrointestinale Blutungen, welche nur unter der höheren Dosis von Dabigatran gegenüber Warfarin erhöht waren.

Schlussfolgerungen: Die neuen oralen Antikoagulanzen sind auch bei Patienten mit einem früheren Schlaganfall dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin überlegen. Dieser im Trend bereits in allen drei Subgruppenanalysen berichtete Effekt konnte nun mittels der vorliegenden Metaanalyse statistisch signifikant nachgewiesen werden. Der Vorteil dieser Metaanalyse ist die höhere Power zum Nachweis von klinisch relevanten Unterschieden, was mit jeder einzelnen Subgruppenanalyse nicht möglich war. Neben den Vorteilen der neuen oralen Antikoagulanzen diskutieren die Autoren auch die Einschränkungen einer Metaanalyse aus Studien mit verschiedenen Wirkstoffen und Wirkmechanismen.

–Kommentar von Christian Weimar, Essen

Nutzen vermutlich sogar noch größer

Mit den neuen oralen Antikoagulanzen stehen nicht nur sicherere, sondern auch effektivere Wirkstoffe zur Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Verfügung. Die etwas zögerliche Verschreibung in Deutschland hat denn auch vorwiegend ökonomische Gründe, obwohl der Kosten-Nutzen Effekt nachgewiesen ist. Auch wenn man sich daher über den Sinn einer Metaanalyse zu verschiedenen Wirkstoffen streiten kann, wird hiermit der Nutzen einer Sekundärprophylaxe gegenüber Warfarin (beziehungsweise übertragen auf das in Deutschland vorwiegend eingesetzte Phenprocoumon) deutlich und auch besser quantifizierbar. So liegt die absolute Risikoreduktion beziehungsweise die NNT in einem ähnlichen Bereich wie für eine Schlaganfallsekundärprophylaxe mit Statinen bei hochnormalen LDL-Cholesterinwerten. Noch viel wichtiger ist der Einsatz der neuen Antikoagulanzen jedoch in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern, die aus verschiedenen Gründen nicht mit einem Vitamin-K-Antagonisten

behandelt werden oder nicht einstellbar sind. Der zu erwartende Nutzen liegt, wie in der AVERROES-Studie [1] angedeutet, vermutlich noch deutlich über den hier berechneten Werten.

Referenz

1. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17



Prof. Dr. med. Christian Weimar,
Essen

Leitender Oberarzt, Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Essen
E-Mail: christian.weimar@uk-essen.de