

AHA-Jahrestagung

ENGAGE AF-TIMI 48 Studie: Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern

Auch Edoxaban ist eine attraktive Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten

In der Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern konnte mit Edoxaban auch das vierte orale Antikoagulans überzeugen: Verglichen mit Warfarin reduzierte Edoxaban in der ENGAGE AF-TIMI-48-Studie in beiden getesteten Dosierungen das Blutungsrisiko und die kardiovaskuläre Mortalität.

Vitamin-K-Antagonisten reduzieren bei gegebener Indikation zur Antikoagulation das Schlaganfall-Risiko bei Vorhofflimmern um etwa 64%, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko erkaufte wird. Darüber hinaus haben sie wohlbekannte Nachteile im Handling und gehen zahlreiche Interaktionen mit Arznei- und Nahrungsmitteln ein, die es zu berücksichtigen gilt.

Neue orale Antikoagulanzen vereinfachen die Behandlung und erhöhen die Sicherheit. Bei Vorhofflimmern haben sich Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban gegenüber Warfarin in den Studien RE-LY, ROCKET-AF und ARISTOTLE als mindestens ebenso effektiv bis überlegen bezüglich der Verhinderung von Schlaganfällen erwiesen. Alle drei Substanzen reduzierten das Blutungsrisiko: Die besonders schwerwiegenden intrakraniellen Blutungen traten um 50% seltener auf.

Viertes neues orales Antikoagulans

Mit Edoxaban wurde ein viertes orales Antikoagulans in der ENGAGE AF-TIMI-48-Studie in dieser Indikation getestet. Der direkte orale Faktor Xa-Inhibitor zeichnet sich durch eine 62%ige orale Bioverfügbarkeit, einen schnellen Wirkeintritt nach 1–2 Stunden und eine Halbwertszeit von 10–14 Stunden aus, was eine tägliche Einmalgabe ermöglicht. 50% der Substanz wird über die Niere ausgeschieden.

ENGAGE-AF-TIMI 48: Mit über 21 000 Patienten die bisher grösste Studie bei Vorhofflimmern

ENGAGE-AF ist die bisher grösste Studie bei Vorhofflimmern: 21 105 Patienten nahmen in drei Gruppen teil: Zwei Gruppen erhielten entweder 60 oder 30 mg/d Edoxaban einmal täglich, die Kontrollgruppe wurde auf Warfarin eingestellt und erreichte mit 68,4% der Zeit im therapeutischen Bereich einen sehr guten Wert.

Möglichkeit der Dosisreduktion bei erhöhten Blutungsrisiken

Das Studiendesign sah vor, dass die Edoxaban-Dosis reduziert werden musste, wenn aufgrund einer schlechten Nierenfunktion, eines niedrigen Gewichtes oder der zusätzlichen Einnahme von P-Glyko-

protein-Hemmern erhöhte Blutungsgefahr bestand. Auf diese Weise wollen die Autoren um Professor Robert Giuliano von der Harvard Medical School in Boston eine besonders sichere Therapie erreichen. Immerhin bei 32% der Patienten wurde die Dosis zu Beginn oder später im Laufe der Studie aufgrund dieser Kriterien reduziert.

Nicht-Unterlegenheit in der Schlaganfall-Prophylaxe erwiesen

Giuliano trug die Ergebnisse auf der Jahrestagung der American Heart Association 2013 in Dallas vor und publizierte sie zeitgleich im New England Journal of Medicine. Das primäre Ergebnis bestand darin, dass beide getesteten Edoxaban-Dosierungen Warfarin in der Schlaganfallprophylaxe nicht unterlegen waren. Sie waren aber auch nicht überlegen: Die jährlichen Raten für Schlaganfälle oder systemische Embolien betragen 1,57 unter Edoxaban 60mg/d, 1,8 unter Warfarin und 2,04 unter Edoxaban 30 mg/d – keine signifikanten Unterschiede. Edoxaban 30 mg/d erhöhte gegenüber Warfarin das Risiko ischämischer Schlaganfälle um 41%, reduzierte aber das Risiko hämorrhagischer Schlaganfälle um 67%. Unter Edoxaban 60 mg/d war das Risiko für ischämische Schlaganfälle ebenso hoch wie unter Warfarin, das Risiko für hämorrhagische Insulte lag 46% niedriger.

Deutlich weniger Blutungskomplikationen

Beide Edoxaban-Dosierungen erwiesen sich als sicherer im Vergleich zu Warfarin: Die jährlichen Raten für schwere Blutungen betragen 3,43 unter Warfarin, 2,75 unter Edoxaban 60 mg/d und 1,61 unter Edoxaban 30 mg/d. Das relative Risiko für intrakranielle Blutungen wurde von Edoxaban um 50% (60 mg/d) bzw. 70% (30 mg/d) reduziert.

Klinischer Nettonutzen und Prognosevorteil

Beide Edoxaban-Dosierungen reduzierten gegenüber Warfarin die kardiovaskuläre Mortalität. Unter 30 mg/d Edoxaban war auch die Gesamtmortalität signifikant niedriger. Bezüglich des klinischen Nettonutzens, welcher embolische und Blutungsrisiken kombiniert betrachtet, schnitt Edoxaban 30 mg/d am besten ab: Die jährliche Komplikationsrate lag hier bei 6,79%, unter Edoxaban 60 mg/d bei 7,26% und unter Warfarin bei 8,11%.

▼ WFR

Quelle: R. Giuliano, et al.; Jahrestagung der American Heart Association, Dallas, 16.–19. November 2013; R. P. Giugliano, et al.; Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013 Nov 19. DOI 10.1056/NEJMoa1310907

CATIS-Studie: Akuter Schlaganfall

Sofortige Blutdrucksenkung ohne Wert

Blutdrucksenkung innerhalb der ersten 48 Stunden nach einem akuten Schlaganfall hat keinen Einfluss auf die kurzfristige Prognose.

Eine gute Blutdruckkontrolle ist in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls gut etabliert. Weniger gut gesichert ist die Frage, ob Patienten mit akutem Schlaganfall ebenfalls von einer antihypertensiven Behandlung profitieren. Häufig steigt der Druck im Rahmen des akuten Geschehens an.

Chinesische Autoren sind der Frage im Rahmen der randomisierten CATIS-Studie bei 4071 akuten Schlaganfall-Patienten nachgegangen, die sich im Schnitt mit einem systolischen Blutdruck von 166 mm Hg präsentierten. Patienten mit sehr hohen Blutdruckwerten (>220/120 mm Hg) waren ausgeschlossen worden. Bei der Hälfte der Patienten wurde der Druck innerhalb der ersten 24 Std. nach Randomisierung um 10–25% gesenkt mit dem Ziel, nach sieben Tagen Normotonie zu erreichen (<140/90 mmHg). Bei der

	Treatment	Control	Odds Ratio (95% CI)	P value
Death or major disability, %	33.6	33.6	1.00 (0.88, 1.14)	0.98
Median modified Rankin score	2.0	2.0		0.70
Death, %	1.2	1.2	1.00 (0.57, 1.74)	0.99
Median time of hospitalization, days	13.0	13.0		0.28

anderen Hälfte der Patienten wurden alle Antihypertensiva abgesetzt.

Wie beim AHA-Jahresmeeting 2013 in Dallas berichtet wurde, sank in beiden Gruppen der Blutdruck innerhalb von 24 Stunden signifikant. Nach einem Tag war der Druck in der Interventionsgruppe um 9,1/5,5 mmHg und nach sieben Tagen um 9,6/8,3 mmHg stärker gesunken als in der Kontrollgruppe. Dies hatte jedoch keinerlei Auswirkungen auf klinische Endpunkte: In beiden Gruppen waren nach zwei Wochen jeweils 33% der Patienten entweder verstorben oder schwer behindert.

▼ WFR

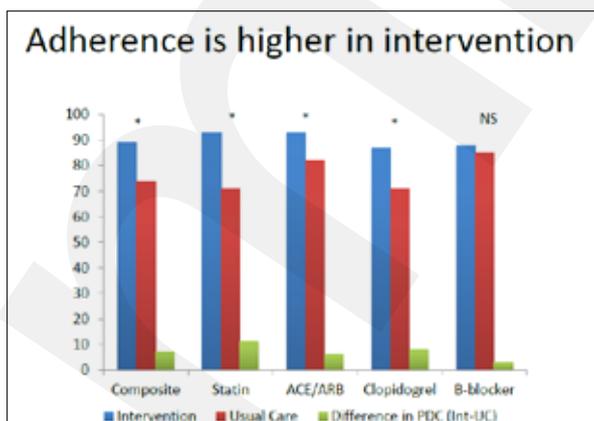
Quelle: J. He, et al.; Jahrestagung der American Heart Association, Dallas, 16.–19. November 2013

Medication Studie: Akutes Koronarsyndrom

Compliance in der Sekundärprävention ist verbesserungsfähig

Durch Schulung, enge Patientenführung und häufige Erinnerungen lässt sich die Therapieadhärenz zu lebenswichtigen Medikamenten bei Herzpatienten deutlich verbessern.

Mit der Therapietreue nehmen es viele Herzpatienten nicht so genau: Bereits drei Monate nach einer akuten Herzattacke hat ein Drittel der Patienten Medikamente abgesetzt, nach einem Jahr nehmen 40% kein Statin mehr ein.



Ein Autorenteam hat nun im Rahmen der randomisierten MEDICATION-Studie bei 250 Patienten mit akutem Koronarsyndrom überprüft, ob sich die Compliance der Patienten verbessern lässt. Die Patienten wurden dazu geschult, der Therapieplan mit Hilfe eines Pharmazeuten individuell entworfen. Dreimal kontaktierte der Pharmazeut den Patienten persönlich bei der Entlassung und in den Wochen danach. Anschliessend wurde der Patient in regelmäßigen Intervallen telefonisch kontaktiert und an die Notwendigkeit der Medikamenteneinnahme erinnert.

Ergebnis: Die Therapietreue innerhalb des erstens Jahres konnte von 74% in der Kontrollgruppe auf 89% in der Interventionsgruppe erhöht werden. V.a. Statine, ACE-Hemmer und Clopidogrel wurden zuverlässiger eingenommen.

Allerdings zeigten sich in dem kurzen Zeitraum noch keine Unterschiede in der Kontrolle von Risikofaktoren wie Blutfette oder Blutdruck, ebenso wenig bei den klinischen Ereignissen. Die Gesamtkosten waren in beiden Gruppen gleich hoch.

▼ WFR

Quelle: P.M. Ho, et al.; Jahrestagung der American Heart Association, Dallas, 16.–19. November 2013