

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Höchste Zeit für einen Paradigmenwechsel



Orale Antikoagulation ohne Monitoring und Dosisadaptation, die zumindest gleich wirksam ist wie die konventionelle Therapie mit Warfarin oder Phenprocoumon, ist ein langgehegter Wunsch der Kardiologen. Neue orale Antikoagulantien, die andere Targets in der Koagulationskaskade beeinflussen, haben in verschiedenen Studien ihre Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis gestellt

Bei der Antikoagulationstherapie steht die Kardiologie praktisch noch an der gleichen Stelle wie vor 30 Jahren», sagte Prof. Georg Noll am Cardiology Update 2011 in Davos. «Die Standardtherapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist zwar sehr aufwändig und verfügt nur über ein enges therapeutisches Fenster, aber bei erfolgreicher Einstellung der Dosis sehr wirksam. Wir wären daher schon froh, wenn wir eine orale Therapie ohne Monitoring und Dosisadaptation zur Verfügung hätten, die wenigstens gleichwirksam ist wie Warfarin und im Vergleich zu dieser das Blutungsrisiko nicht erhöht», sagte der stellvertretende Direktor der Klinik für Kardiologie am Universitätsspital Zürich. «Die Zeichen stehen gut, dass unsere Patienten mit Vorhofflimmern in wenigen Jahren andere Medikamente als Marcoumar und Co erhalten werden», sagte der Kardiologe im Hinblick auf die verschiedenen in Entwicklung befindlichen neuen oralen Antikoagulantien. Das Symposium befasste sich schwerpunktmässig mit dem Stellenwert des direkten Faktor-Xa-Hemmers Rivaroxaban in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Thromboembolien bei Vorhofflimmern.

Nonvalvuläres Vorhofflimmern (VHF) kann eine Thrombusbildung im linken Atrium auslösen und damit das Gesamtrisiko für Schlaganfälle um das Fünffache erhöhen [1]. Momentan stehen für die Langzeitantikoagulation bei Patienten mit VHF nur Aspirin und Vitamin-K-Antagonisten (VKA), darunter Warfarin oder Phenprocoumon, zur Verfügung. Letztere senken das Risiko für Hirnschlag wirksam um bis zu 70%, weisen jedoch nur ein enges therapeutisches Fenster auf: Bei Überdosierung verursachen sie leicht Blutungen, bei zu niedriger Dosierung steigt das Thromboembolierisiko. Wegen der schlecht vorhersehbaren Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, unter anderem bedingt durch inter- und intraindividuelle Variation, Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen, ist eine regelmässige Überwachung der Gerinnung durch Bluttests absolut erforderlich. Aspirin wird von den aktuellen ESC-Guidelines nur noch bei Patienten mit einem CHADS2-Score von 0 empfohlen [2].

Als Ansatzpunkt für neue orale Antikoagulantien kommen verschiedene Targets in der Koagulationskaskade in Frage, die entweder die Initiation, die Propagation (Faktor-Xa-Bildung)

oder die Fibrinbildung der Gerinnung beeinflussen [3]. «Die derzeit in Entwicklung befindlichen Substanzen gehören zu folgenden Substanzklassen: direkte Thrombin-Inhibitoren (Faktor-Xa-Inhibitoren), Thrombin-II-Inhibitoren, Faktor-IX-Inhibitoren, und Tissue-Factor-Inhibitoren.

Neue Antikoagulantien: VTE-Studien als Wegbereiter für Langzeitindikationen wie AF

«Die klinische Entwicklung neuer Antikoagulantien für den Einsatz bei chronischen Erkrankungen wie bei Vorhofflimmern führt so gut wie immer über die Evaluation der Substanzen im kurzzeitigen Einsatz wie bei der postoperativen Prävention venöser Thromboembolien in der Orthopädie nach elektiven Knie- oder Hüftgelenkersatz, gefolgt von VTE-Behandlungsstudien» sagte Professor Harry Büller vom Academic Medical Center der Universität Amsterdam in seinem Vortrag «The EINSTEIN Trial: A novel approach to thromboembolism». Venöse wie auch zerebrale Thromboembolien, die Ursache eines Schlaganfalls, sind beides häufige und oft tödliche Erkrankungen. Auch sind sich Pathophysiologie und die empfohlenen Behandlungsstrategien sehr ähnlich; so empfehlen die internationalen Guidelines für beide Thromboembolieformen bei Vitamin-K-Antagonisten einen Ziel-INR-Wert zwischen 2 und 3.

Am weitesten in der Entwicklung als Schlaganfallprophylaxe bei VHF vorangeschritten sind der Thrombin-Inhibitor Dabigatran und der direkte Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban, t weiter. Beide Substanzen sind in der EU und den USA bereits zur postoperativen Thrombose-Prophylaxe zugelassen (Rivaroxaban seit 2009 auch in der Schweiz). Rivaroxaban blockiert sowohl den freien Faktor Xa als auch die Aktivität des gebundenen Faktors Xa im Prothrombinkomplex und die Faktor-Xa-Aktivität im Thrombus und hat eine Halbwertszeit von 5 bis 13 Stunden. Dabigatran hemmt nach vorangegangener Bildung aus der pharmakologisch inaktiven «Prodrug» Dabigatranetexilat die Aktivität des Thrombins und damit die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin.

Rivaroxaban ist der Standardtherapie bei DVT-Therapie mindestens ebenbürtig

Prof. Büller, Mitglied der EINSTEIN-Studiengruppe, gab einen kurzen Überblick über das 8000 Patienten einschliessende Phase-III-Studienprogramm zum Einsatz von Rivaroxaban bei venösen Thromboembolien: EINSTEIN-DVT zur Behandlung tiefer Venenthrombosen, EINSTEIN-PE zur Behandlung von Lungenembolien und EINSTEIN-Extension zur Langzeitprophylaxe bei rezidivierenden Thromboembolien bei Patienten mit symptoma-

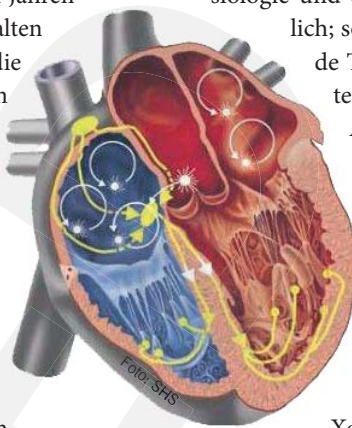
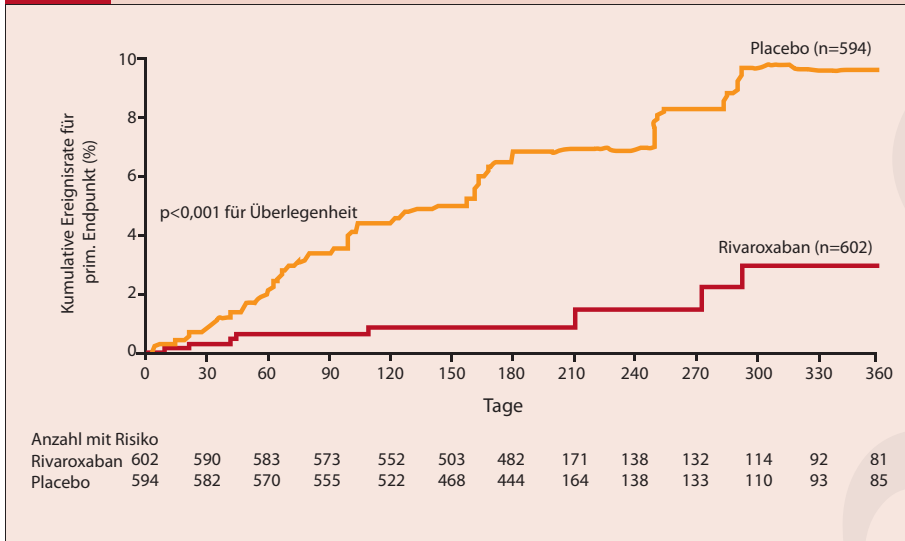


ABB. 1

Einstein DVT
Kumulative Ereignisrate für primären Endpunkt

tischen tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolie. Während die Daten der Studien EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-EXT bereits publiziert sind [4], stehen die Daten der EINSTEIN-PE Studie laut Prof. Büller noch aus.

«EINSTEIN-DVT ist eine randomisierte, auf Nichtunterlegenheit ausgerichtete Vergleichsstudie, in die 3449 Patienten mit akuten symptomatischen tiefen Venenthrombosen – aber ohne Lungenembolien – eingeschlossen wurden. Die Studie verglich Rivaroxaban, verabreicht in der Dosis 15 mg 2x täglich während der ersten 3 Wochen und danach 20 mg 1x täglich, mit der aktuellen Standardtherapie. Letztere bestand aus Enoxaparin 40 mg b.i.d. subkutan für mindestens 5 Tage, gefolgt von einem Vitamin K-Antagonisten (Warfarin oder Ecenocoumarol, INR 2-3). Die Dauer der Behandlung betrug je nach Einschätzung des Arztes jeweils 3, 6 oder 12 Monate.

Während unter Standardtherapie venöse Thromboembolien kumuliert bei 3,0% der Fälle auftraten, war dies unter Rivaroxaban bei 2,1% der Patienten der Fall ($p < 0,0001$ für Nichtunterlegenheit).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, Nichtunterlegenheit bei der Senkung aller aufgetretenen symptomatischen tiefen Venenthrombosen und nicht-tödlicher und tödlicher Lungenembolien, war somit mit hoher Signifikanz erreicht worden. Wäre das Behandlungsergebnis bei nur ein bis zwei Patienten besser ausgefallen, hätte sich Rivaroxaban laut Büller gar als überlegen gegenüber der Standardtherapie herausgestellt. Beim primären Sicherheitsendpunkt erwies sich Rivaroxaban der Standardtherapie als gleichwertig: schwere und nicht-schwere, klinisch relevante Blutungen traten in beiden Gruppen in genau 8,1% der Fälle auf ($p = 0,77$) [4].

«EINSTEIN-DVT hat gezeigt, dass die 2-mal tägliche orale Gabe von 15 mg Rivaroxaban für 3 Wochen, gefolgt von einer 20 mg einmal täglichen Gabe von Rivaroxaban dem Kliniker und dem Patienten einen geeigneten Single-Drug-Approach für die Behandlung der akuten DVT bietet. Und dies bei einem breiten therapeutischen Fenster, fixer Dosierung und ohne Monitoring», fasste Prof. Büller zusammen.

Nach drei bis sechs Monaten aufhören oder weiterbehandeln?

Um erste Anhaltspunkte auf die Frage zu erhalten, wie lange eine antikoagulatorische Therapie mit Rivaroxaban fortgesetzt werden sollte, um rezidivierende Thromboembolien zu vermeiden, wurde parallel zu EINSTEIN-DVT die EINSTEIN-Extension-Studie (EINSTEIN-EXT) durchgeführt [4].

An der ereignisgetriebenen Überlegenheitsstudie nahmen 1197 ehemalige Patienten der EINSTEIN-DVT- und der EINSTEIN-PE-Studie teil – also VTE-Patienten, die bereits 3, 6 oder 12 Monate lang antikoagulativ behandelt wurden. Sie erhielten für weitere 6 bis 12 Monate entweder einmal täglich 20 mg Rivaroxaban (N=594) oder ein Placebo (N=602). Nach einer Behandlungsdauer von im Schnitt zweieinhalb Jahren wurden DVT- oder

PE-Rezidive in der Verum-Gruppe bei 1,3% der Patienten beobachtet, in der Placebogruppe bei 7,1% ($p < 0,001$ für Überlegenheit). Die resultierende Risikoreduktion von 82% war statistisch signifikant ($p < 0,001$, NNT = 15 [4]). «Die Rezidive in der Rivaroxaban-Gruppe traten übrigens erst gegen Ende der anschließenden Beobachtungsphase auf und standen klar im Zusammenhang mit der Beendigung der antikoagulativen Therapie», ergänzte Prof. Büller.

«Die Einstein-EXT-Studie liefert uns zwar erstmals ein Profil einer antikoagulativen Behandlung über ein bis anderthalb Jahre. Dennoch ist weiterhin unklar, wie lange wir im Einzelfall antikoagulativ weiterbehandeln sollen», sagte Prof. Büller. Ein genereller Stopp nach 3 oder 6 Monaten sei mit Sicherheit die falsche Entscheidung. «Die Herausforderung besteht darin, im Rahmen einer individualisierten Therapie diejenigen Patienten zu identifizieren, die ohne weitere Behandlung voraussichtlich ein Rezidiv erleiden werden», sagte Büller mit Blick auf die anstehenden Aufgaben der Hämostaseologie-Forschung.

Orale Antikoagulation bei VHF: Zwei Therapiestrategien haben Nase vorn

In seinem Vortrag «Neue Behandlungsoptionen für die Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern» stellte Prof. Christoph Bode, Ärztlicher Direktor der Abteilung Kardiologie und Angiologie der Universitätsklinik Freiburg im Breisgau, zunächst den aktuellen Stand der Forschung in der antikoagulativen Behandlung bei Patienten mit nonvalvulärem Vorhofflimmern vor. Mit Abstand am weitesten fortgeschritten in der Entwicklung auf diesem Gebiet seien der direkte Thrombin-II-Inhibitor Dabigatran und der direkte Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban.

Ein weiterer direkter Faktor-Xa-Hemmer in der späten klinischen Entwicklung ist Apixaban. Erst vor wenigen Wochen wurden die Ergebnisse der AVERROES-Studie publiziert [5], in der sich zweimal täglich verabreichtes Apixaban 5 mg in der Verhinderung von Hirnschlägen gegenüber Aspirin hochsignifikant überlegen zeigte. Der Thrombinhemmer Dabigatran erwies sich in der 2009 publizierten RE-LY-Studie in der höheren Dosis von 150 mg b.i.d. bezüglich Senkung des Schlaganfallrisikos Warfa-

rin als überlegen (1,11% vs. 1,69%, $p < 0,001$ für Superiority) [6]. Für die niedrigere Dosis von 110 mg b.i.d. ergab die Open-Label-Studie mit 18 113 Patienten (CHADS₂-Score 2.1) zwar nur eine Nichtunterlegenheit gegenüber dem Standard (1,53% vs. 1,69%; $p < 0,001$ für Non-inferiority), dafür löste sie aber weniger häufig Blutungen aus. Die unter Dabigatran sehr häufig beobachteten Dyspepsien waren mitverantwortlich für die im Vergleich zu Warfarin höhere Zahl Studienabbrecher in der RE-LY-Studie..

Rivaroxaban ist Warfarin voraussichtlich überlegen: vollständige Daten zu ROCKET-AF bald erwartet

Die Mitte November 2010 am Kongress der American Heart Association (AHA) vorab präsentierte ROCKET-AF-Studie war darauf ausgerichtet, die Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Thromboembolien bei Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin nachzuweisen [7]. In die ereignisgesteuerte, prospektive, randomisierte, doppelblind durchgeführte Phase-III-Studie waren 14 264 Patienten mit Vorhofflimmern und einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 3,5 eingeschlossen, sagte Christoph Bode, Mitglied des internationalen Steering Committees der Studie. Die initiale Wirksamkeitsanalyse auf Grundlage der Per-Protocol/On-Treatment-Population (Rivaroxaban N=7008, Warfarin N= 7133) bestätigte, dass Rivaroxaban Warfarin bei der Senkung der jährlichen Rate an Schlaganfällen mindestens ebenbürtig ist (1,71% vs. 2,16%; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit).

In der darauffolgenden Superiority-Analyse erwies sich Rivaroxaban auf Basis der «Safety/ On treatment»-Population gegenüber Warfarin als signifikant überlegen: Das orale Antikoagulations reduzierte die Ereignisrate für Schlaganfälle und systemische Thromboembolien um 21% (1,70% vs. 2,15%, $p < 0,015$ für Überlegenheit). Wurde die Superiority-Analyse nach dem gängi-

gen «Intention-to-treat»-Prinzip (ITT) vorgenommen, betrug die Senkung der Ereignisrate 12%, war jedoch statistisch nicht signifikant (2,12% vs. 2,42%; $p = 0,11$ für Überlegenheit).

Für den Verlust der Überlegenheit der ITT-Analyse gibt es plausible Gründe, «In die ITT-Analyse gingen 117 Patiententage mit ein, an denen die Patienten anstelle von Rivaroxaban open-label Vitamin-K-Antagonisten, Aspirin oder keine Medikamente erhielten und bei denen zahlreiche Ereignisse auftraten», erklärte Bode. «Der Vergleich der beiden Überlegenheitsanalysen zeigt, dass die Patienten von Rivaroxaban als Alternative zur Standardtherapie signifikant profitieren, solange sie das Medikament auch tatsächlich einnahmen.»

Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere oder nicht-schwere klinisch relevante Blutungen) erwies sich Rivaroxaban in der ROCKET-AF-Studie mit Warfarin ebenbürtig (14,91% vs. 14,52%; $p = 0,442$). «Dabei war die Inzidenz intrakranieller Blutungen, schwerer Organblutungen und tödlich verlaufender Blutungen unter Rivaroxaban signifikant niedriger als unter Warfarin», so Prof. Bode. Hämorrhagische Schlaganfälle waren gegenüber dem Standardregime um die Hälfte reduziert. «Damit präsentiert sich Rivaroxaban nicht nur als eine mindestens ebenso wirksame, sondern als auch eine sehr sichere Alternative zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern bei mittlerem bis hohem Risiko», sagte der Kardiologe. Die Studie soll in diesen Wochen publiziert werden.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Cardiology Update 2011, Davos: Satellitensymposium der Bayer Pharma Schweiz AG „Antikoagulation in der Kardiologie: Zeit für einen Paradigmenwechsel?“

⊕ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22: 983–988.
2. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC); Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* (2010) 31, 2369–2429
3. Bates SM, Weitz JI. The status of new anticoagulants. *Br J Haematol* 2006;134:3–19.
4. EINSTEIN Investigators: Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510. Epub 2010 Dec 3.
5. Connolly SJ et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10. [Epub ahead of print]
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17; 361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30.
7. Califf R. LBCT I: Abstract 21839. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions 2010; Nov. 13-17, 2010; Chicago.