

NOAK in der Schlaganfallprävention

Studiendesign und Patientenmerkmale der vier Zulassungsstudien der Nicht-Vitamin-K-oralen Antikoagulanzen (NOAK) zeigten wesentliche Unterschiede, womit ein echter Direktvergleich der Substanzen unmöglich ist. Die vorliegende Metaanalyse unternahm das Nächstbeste: Sie unterzog Effektivität und Sicherheit der verschiedenen NOAK einem indirekten Vergleich.

Eine Metaanalyse der vier Zulassungsstudien zeigte für die NOAK als Wirkstoffklasse ein signifikant vermindertes Risiko für Schlaganfall, systemische Embolien, Gesamtmortalität und intrakranielle Blutung, bei gleichzeitig signifikant erhöhtem gastrointestinalem Risiko versus Warfarin – so weit, so bekannt. Die relative Effektivität und Sicherheit eines einzelnen NOAK im Vergleich zu den anderen zu untersuchen, gestaltet sich jedoch aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus und der unterschiedlichen Patientenmerkmale der Studien schwierig: So untersuchte RE-LY (Dabigatran) Warfarin beispielsweise als offene Behandlung, während ARISTOTLE (Apixaban), ROCKET-AF (Rivaroxaban) und ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban) doppelblinde Double-dummy-Studien waren; die Patienten von ROCKET-AF und ENGAGE AF-TIMI 48 wiesen im Vergleich zu ARISTOTLE und RE-LY ein höheres Schlaganfallrisiko auf (CHADS₂-Score ≥ 2 vs. ≥ 1), und auch die Zeit innerhalb des therapeutischen Zielbereichs (TTR) für Warfarin zeigte in den vier Studien grosse Variabilität.

Berücksichtigung der Unterschiede

Die vorliegende systemische Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse verglich die Daten der vier Zulassungsstudien nun mittels gemischter Poisson-Verteilung, womit eine Berücksichtigung der unterschiedlichen CHADS₂-Scores und der Länge des jeweiligen Follow-ups möglich war. Primärer Effektivitätspunkt war der zusammengesetzte Endpunkt aus Schlaganfall und systemischer Embolie, primärer Sicherheits-

endpunkt waren grosse Blutungen. Zusätzlich wurden (je nach Datenverfügbarkeit) unter anderem die folgenden sekundären Endpunkte evaluiert: zusammengesetzter Endpunkt aus grosser Blutung und klinisch relevanter nicht grosser Blutung, ischämischer Schlaganfall, systemische Embolie, Gesamtmortalität sowie klinische relevante nicht grosse Blutung.

Edoxaban: signifikant niedrigeres Blutungsrisiko . . .

Bezüglich des primären Sicherheitsendpunkts der grossen Blutung führte Edoxaban im Hochdosisregime (60 mg) zu einem signifikant niedrigeren Risiko einer grossen Blutung als Rivaroxaban (relatives Risiko [RR]: 0,76; 95%-KI, 0,66–0,89), Dabigatran 150 mg (RR: 0,72; 95%-KI: 0,61–0,84) und Dabigatran 110 mg (RR: 0,83; 95%-KI: 0,71–0,98); für grosse Blutungen war das Risiko unter Hochdosis-Edoxaban und Apixaban ähnlich (RR: 1,08; 95%-KI: 0,91–1,28). Bezüglich des Risikos für intrakranielle Blutungen zeigten sich ähnliche Ergebnisse unter Hochdosis-Edoxaban, Apixaban, Dabigatran 150 mg und 110 mg sowie Rivaroxaban. Als «bemerkenswert» stuften die Autoren das Ergebnis ein, dass unter dem Hochdosis-Edoxaban-Regime versus Rivaroxaban auch signifikant niedrigere Raten der Kombination aus grosser Blutung und klinisch relevanter Blutung zu beobachten waren (RR: 0,81; 95%-KI: 0,72–0,90), sowie ein signifikant geringeres Risiko für grosse gastrointestinale Blutungen (RR: 0,75; 95%-KI: 0,63–0,91) und klinisch relevante nicht grosse Blutungen (RR: 0,80; 95%-KI: 0,71–0,90).

Auch das Niedrigdosis-Edoxaban-Regime (30 mg) wies eine signifikant niedrigere Rate grosser Blutungen auf als alle anderen NOAK: RR jeweils 0,63 versus Apixaban, 0,42 versus Dabigatran 150 mg, 0,49 versus Dabigatran 110 mg und 0,45 versus Rivaroxaban; das Risiko intrakranieller Blutungen war unter Niedrigdosis-Edoxaban, Apixaban und unter beiden Dabigatrandosierungen ähnlich. Ausserdem waren versus Rivaroxaban unter dem Niedrigdosis-Edoxaban-Regime signifikant niedrigere Raten der Kombination aus grosser Blutung

und klinisch relevanter nicht grosser Blutung, intrakranieller Blutung, grosser gastrointestinaler Blutung sowie klinisch relevanter nicht grosser Blutung zu beobachten.

. . . bei gleicher Effektivität

Bezüglich des primären Effektivitätspunkts (Insult + systemische Embolie) war das Risiko unter Hochdosis-Edoxaban bei Patienten mit einem CHADS₂-Score ≥ 2 ähnlich wie unter Apixaban, Dabigatran 150 und 110 mg und Rivaroxaban ($p > 0,05$), ähnlich war auch das Risiko für ischämischen Schlaganfall. Hinsichtlich des hämorrhagischen Schlaganfalls war das Risiko unter Hochdosis-Edoxaban und Rivaroxaban ähnlich, während ein Vergleich zwischen Edoxaban versus Apixaban und Dabigatran nicht möglich war (keine Daten für Patienten mit einem CHADS₂-Score ≥ 2). Und: Die Gesamtmortalität war unter allen NOAK ähnlich ($p > 0,05$).

Fazit der Autoren: Für Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHADS₂-Score ≥ 2 könnte das Hochdosis-Edoxaban-Regime eine ähnliche Effektivität wie die anderen NOAK bieten, aber mit einem signifikant niedrigeren Risiko für grosse Blutungen als Rivaroxaban und Dabigatran. ❖

Lydia Unger-Hunt

Quelle: Fernandez MM et al.: Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS₂ score ≥ 2 . SAGE Open Med 2015; 3: 2050312115613350. doi