

## Wie kann man direkte orale Antikoagulanzen vergleichen – Präferenz der Patienten

J. Harenberg, S. Zolfaghari

Klinische Pharmakologie Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg

### ▲ Einführung

Neue, direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs, direkte Faktor-Xa- und Thrombin-Inhibitoren) wurden entwickelt, um die Einschränkungen von herkömmlichen Antikoagulanzen zu überwinden (1). Alle neuen oralen direkten Gerinnungshemmer werden in fixen Dosen ohne laborgeführte Dosisanpassung gegeben (1). Vitamin-K-Antagonisten (VKA) reduzieren das Schlaganfallrisiko, systemische Embolien und Mortalität bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) (1). Allerdings können schwere Nebenwirkungen, wie große hämorrhagische Komplikationen und intrakranielle Blutungen auftreten (1). Die Verwendung von VKA erfordert häufige Dosiseinstellung, um die Zeit im therapeutischen Bereich der Internationalen Normalisierten Ratio (INR)

auf Werte zwischen 2 und 3 zu optimieren (2). Aufgrund dieser Gefahren werden Patienten mit einem Risiko für Blutungskomplikationen nicht mit VKA behandelt oder erhalten andere Medikamente mit schlechterer Wirkung wie Aspirin oder gar keine Prophylaxe (2).

Es liegt eine Anzahl von Studien vor, die bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) durchgeführt wurden und in die Zulassung von Pradaxa®, Xarelto® und Eliquis® resultiert haben. Im Einzelnen handelt es sich um Ergebnisse der RELY-Studie mit Dabigatran mit zweimal 110 mg und zweimal 150 mg täglich (2, 3), der Rocket-AF-Studie mit Rivaroxaban einmal 20 mg täglich (2) und der ARISTOTLE-Studie mit Apixaban zweimal 5 mg täglich (2). Um die vier therapeutischen Regime zu vergleichen, sollte idealerweise ein direkter Vergleich der Substanzen in



## Umfrage zur Blutverdünnung

Viele Patienten benötigen eine Blutverdünnung mit **Marcumar, Marcuphen, Phenprogamma, Phenprotriopharm, Coumadin, Pradaxa, Xarelto** oder **Eliquis**. Wir möchten Ihre Meinung zu diesem Thema in einem kurzen Fragebogen erfassen. Ziel ist den idealen Blutverdünner für jede Person zu identifizieren. **Sie benötigen ca. 5 Minuten** und erhalten alle 2 Monate aktuelle Informationen auf unserer Web-Seite.

Unterstützen Sie uns bitte bei unserem wissenschaftlichen Projekt. Die Fragen finden Sie unter

**[www.blutverduennung.uni-hd.de](http://www.blutverduennung.uni-hd.de)**

Prof. Dr. med. Job Harenberg, M.Sc. Shabnam Zolfaghari  
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
Tel.: 0621 383 9623

Abb. 1: Beschreibung von Hintergrund und Ziel der Online-Umfrage, um einen Score zur Präferenz der Patienten für die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) zu validieren.

einer einzigen klinischen Studie realisiert werden. Der Aufwand dieses Unterfangens wäre extrem hoch, und es ist daher höchst unwahrscheinlich, dass ein solcher Vergleich durchgeführt werden kann. Daher besteht ein Bedarf für eine unvoreingenommene vergleichende Bewertung der Vorteile und Risiken der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK), die auf diesen verfügbaren Studiendaten basieren. Indirekte oder gemischte Vergleiche dieser Behandlungen können eine nützliche Methode sein, um diese Einschränkungen zu überwinden (2, 3). Mehrere indirekte Vergleiche, die auch als Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) benannt werden, haben verschiedene Autoren innerhalb des letzten Jahres weltweit veröffentlicht (2-12). Nur vier von ihnen verwendeten eine ähnliche Methodik mit vergleichbaren Ergebnissen und Interpretation. Die anderen Publikationen bringen mehrere Probleme mit sich, die in einer Publikation zusammengefasst sind (2).

### Ergebnisse und Diskussion

So wurde zum Beispiel ein indirekter Vergleich der NOAKs für eine Subgruppe von Patienten mit besonders erhöhtem Risiko für Embolien (CHADS2 score >3) veröffent-

licht (20). Andere Autoren berichteten über die Daten, indem Sie die Ergebnisse der Kontrollgruppen mit Warfarin der drei Studien poolten (18, 19). Eine weitere NMA von NOAKs bei Vorhofflimmern enthält auch Studien mit unterschiedlicher Therapiedauer unter Einschluss von kleinen Dosisfindungsstudien und ohne alle Endpunkte zu berichten (21). Eine Analyse kombiniert die Ergebnisse von allen DOAKs zu primärer Wirksamkeit und sekundären Sicherheitsendpunkten, obwohl sich die pharmakologischen Daten aller DOAKs unterscheiden (22).

Ein weiterer indirekter Vergleich verwendet Daten von Patienten mit einer Selbstbestimmung oder einem Selbstmanagement der INR im Vergleich zu den Daten der Warfaringruppe aus der RE-LY-Studie. Alter und andere biographische Daten unterscheiden sich zwischen den Studien, die für diesen Vergleich herangezogen wurden (Heterogenität) (23). Alle diese Vergleiche befolgen nicht die Regeln entsprechend PRISMA-(2) und ISPOR- (2, 3) Richtlinien. Die Präferenz eines konventionellen oder neuen oralen Antikoagulant hat Eingang in die neuen Guidelines der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gefunden (2).



Lohmann & Rauscher

## „Vertrauen Sie Ihrer Zugkraft.“



Dank Safe-Loc-System noch einfacher in der Anwendung.

### Rosidal® TCS

#### Das einfache Two-component System

- Safe-Loc-System: ganz einfach ohne Druckindikatoren – sicheres Anlegen unter vollem Zug
- polsternde Kompressionsbinde mit integriertem Hautschutz – für hohen Tragekomfort
- kohäsive Kompressionsbinde – haftet auf sich selbst und vermindert die Gefahr des Verrutschens bei hoher Stiffness
- schmiegt sich an und trägt kaum auf – passt mühelos in den Schuh



## Schlussfolgerung

Um exakte indirekte Vergleiche zwischen DOAKs durchzuführen, sind die Standardisierungen der erforderlichen Methoden notwendig. Dennoch zeigen die trotz dieser Limitierungen durchgeführten Analysen, dass die DOAKs nicht unterlegen oder besser sind als INR-adjustiertes Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern (2). Um die Präferenz der Patienten zur Antikoagulation mit VKA oder DOAKs zu identifizieren, wurde ein kurzer Fragebogen über mehrere Jahre entwickelt, der nun online verfügbar ist ([www.blutverduennung.uni-hd.de](http://www.blutverduennung.uni-hd.de)).

Literatur bei den Autoren.

Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag bei der 57. Jahrestagung der GTH vom 20.-23.02.2013 in München.

---

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Job Harenberg  
M.Sc. Shabnam Zolfaghari  
Klinische Pharmakologie Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Universität Heidelberg  
Maybachstraße 14,  
68169 Mannheim  
E-Mail: [job.harenberg@medma.uni-heidelberg.de](mailto:job.harenberg@medma.uni-heidelberg.de)



S. Zolfaghari



J. Harenberg