

## 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 einer einzigen klinischen Studien 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 Antikoagulanzen (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) veröffentlicht (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 Warfarin-Gruppe 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 Antikoagulanz hat Eingang in die neuen Guidelines der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gefunden (2).

### 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 Fragebo-

# Umfrage zur Blutverdünnung

Viele Patienten benötigen eine Blutverdünnung mit **Marcumar, Marcuphen, Phenprogamma, Phenpro-ratiopharm, 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.

gen über mehrere Jahre entwickelt, der nun online verfügbar ist ([www.blutverduennung.uni-hd.de](http://www.blutverduennung.uni-hd.de)).

## Literatur

1. Harenberg J, Wehling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: inhibitors of factor Xa and factor IIa. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:39-57.
2. Harenberg J, Weiss C. Clinical trials with new oral anticoagulants. Additive value of indirect comparisons also named network meta-analyses. *Hamostaseologie* 2013;33:62-70.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590-592.
4. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:997-1011.
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-98S.
6. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-645e4.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
11. Glenny AM, Altman DG, Song F et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005;9:1-134.
12. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313-2324.
13. Harenberg J, Marx S, Diener HC et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol* 2012;31: 330-339.
14. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738-746.
15. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;108:476-484.
16. Wells GA, Coyle D, Cameron C et al. Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. [http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC\\_Therapeutic\\_Review\\_final\\_report.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf), assessed Oct 25th, 2012.

17. Harenberg J, Marx S, Wehling M. Head-to-head or indirect comparisons of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: what's next? *Thromb Haemost* 2012;108:407-409.
18. Testa L, Agnifili M, Latini RA et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Q J Med* 2012;105:949-957
19. Miller CS, Grandi SM, Shimony A et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-460.
20. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:480-486.
21. Dentali F, Riva N, Crowther M et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-2391.
22. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012 Nov 5;345:e7097. doi: 10.1136/bmj.e7097.
23. Alonso-Coello P, Zhou Q, Guyatt G. Home-monitoring of oral anticoagulation vs. dabigatran. An indirect comparison. *Thromb Haemost* 2012;108:647-653.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-269.
25. Jansen JP, Fleurence R, Devine B et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011;14:417-428.
26. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011;14:429-437.
27. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al.; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;10:1385-413.

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  
Klinische Pharmakologie Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Universität Heidelberg  
Maybachstraße 14,  
68169 Mannheim  
E-Mail: job.harenberg@medma.uni-heidelberg.de



S. Zolfaghari



J. Harenberg