

Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Neue orale Antikoagulanzen im Vergleich mit Vitamin-K-Antagonisten

Tilman Reiff, Heidelberg, Hans-Christoph Diener, Essen, und Werner Hacke, Heidelberg

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Dieses Risiko kann durch Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon oder Warfarin sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention verglichen mit Placebo um 60 bis 70 % reduziert werden. Vitamin-K-Antagonisten bergen allerdings eine Vielzahl von Problemen in der praktischen Anwendung, was die relativ geringe Einnahmefrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern erklärt. Neue orale Antikoagulanzen wie direkte Thrombininhibitoren (Dabigatran) oder direkte Faktor-Xa-Hemmer wie Rivaroxaban und Apixaban zeigten in Studien (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) eine im Vergleich zu Warfarin mindestens ebenbürtige, wenn nicht höhere Wirksamkeit und zum Teil auch eine niedrigere Inzidenz an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die neuen Substanzen sind sowohl in der Sekundär- als auch in der Primärprävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern wirksam. Apixaban ist auch deutlich wirksamer als Acetylsalicylsäure bei Patienten, die für eine Behandlung mit Warfarin nicht geeignet sind, bei vergleichbarer Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen, wie die AVERROES-Studie zeigte.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, Schlaganfall, Vitamin-K-Antagonisten, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban

Psychopharmakotherapie 2012;19:43–53.

Vorhofflimmern (VHF) ist ein signifikanter Risikofaktor für kardioembolische Schlaganfälle und ist für etwa 25 % aller ischämischen Insulte verantwortlich [1, 2]. Das Schlaganfallrisiko ist bei Patienten mit Vorhofflimmern um den Faktor 4 bis 5 gegenüber Patienten ohne Vorhofflimmern erhöht. Patienten mit Vorhofflimmern, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben, haben eine 2,5fach höhere Gefahr, einen neuen Schlaganfall zu erleiden, als Patienten ohne Vorhofflimmern [3]. Eine Metaanalyse zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern fand in der „unbehandelten“ Placebo-Gruppe eine durchschnittliche Schlaganfallrate von 13 % pro Jahr bei Patienten mit vorausgegangener transien-ter ischämischer Attacke (TIA) oder Schlaganfall und von 4,1 % pro Jahr bei Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt noch keine TIA oder einen Schlaganfall erlitten hatten [4]. Patienten mit Vorhofflimmern haben – auch wenn sie einen Schlaganfall erleiden – eine doppelt so hohe Sterblichkeit wie Patienten mit anderen Schlaganfalltypen [5]. Bei allen Formen des Vorhofflimmerns, paroxysmal oder permanent, ist das Schlaganfallrisiko ähnlich erhöht und kann mit Hilfe des CHADS₂-Scores oder aktueller des CHA₂DS₂-VASc-Scores (siehe **Kasten**) quantifiziert werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Antikoagulation bei einem Score ab jeweils 2 Punkten [6].

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns zeigt einen altersabhängigen Verlauf: Bis zum 50. Lebensjahr tritt VHF nur

selten auf; bei 40- bis 50-Jährigen beträgt die Prävalenz 0,2 bis 1 %. Mit jeder weiteren Lebensdekade steigt sie und erreicht bei über 60-Jährigen 4 bis 6 %. Unter den über 80-Jährigen sind 9 bis 16 % von VHF betroffen. VHF ist somit weitgehend eine Erkrankung älterer Menschen, 70 % der Betroffenen sind älter als 65 Jahre. Das VHF jüngerer Patienten unterscheidet sich ätiologisch von dem älterer Patienten. In jüngeren Jahren tritt es häufiger ohne weitere Grunderkrankungen als sogenanntes idiopathisches Vorhofflimmern auf. Genetische Faktoren sind ebenfalls vor allem bei Vorhofflimmern mit frühem Beginn von Bedeutung. Einen genetischen Hintergrund haben primäre elektrokardiale Erkrankungen wie das Long- und Short-QT- und das Brugada-Syndrom, die hypertrophe Kardiomyopathie sowie angeborene Herzfehler. Auch Single-Nukleotid-Polymorphismen in der Nähe des PITX2-Gens auf Chromosom 4q25 erhöhen das Risiko für früh einsetzendes Vorhofflimmern [6]. Im höheren Alter wird Vorhofflimmern vor allem durch altersbedingte strukturelle und elektrische Veränderungen der Herzmuskelzellen und Akkumulation von Grunderkrankungen/Risikofaktoren für Vorhofflimmern (Hypertonie, Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz,

Dr. med. Tilman Reiff, Neurologische Klinik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, E-Mail: tilman.reiff@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Universitätskliniken für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dipl. Psych. Werner Hacke, Neurologische Klinik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg

**CHADS₂-Score und
CHA₂DS₂-VASC-Score**

Mit diesen Summenscores wird das Risiko für thromboembolische Ereignisse ermittelt.

CHADS₂

Risikofaktoren	Punkte
C Congestive heart failure (klinisch manifeste Herzinsuffizienz)	1
H Hypertonie	1
A Alter > 75 Jahre	1
D Diabetes mellitus (behandelt)	1
S₂ Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) (2 Punkte!)	2

CHA₂DS₂-VASC

Risikofaktoren	Punkte
C Congestive heart failure (klinisch manifeste Herzinsuffizienz)	1
H Hypertonie	1
A₂ Alter ≥ 75 Jahre	2
D Diabetes mellitus (behandelt)	1
S₂ Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) (2 Punkte!)	2
V Vasculäre Erkrankung (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt)	1
A Alter 65–74 Jahre	1
Sc Sex category (weibliches Geschlecht)	1

Diabetes mellitus, Hyperthyreose) bedingt [6]. Obgleich Männer häufiger betroffen sind als Frauen, ist die Prävalenz aufgrund der höheren Lebenserwartung von Frauen für beide Geschlechter ähnlich [6–10].

In absehbarer Zukunft wird sich die Zahl der Patienten mit VHF infolge steigender Lebenserwartung und Zunahme von Risikofaktoren des VHF, beispielsweise Bluthochdruck und Übergewicht, beträchtlich erhöhen. Eine Verdopplung der Patientenzahl bis zum Jahr 2050 erscheint realistisch. Wesentlich für die Betroffenen ist das VHF-assoziierte

erhöhte Schlaganfallrisiko. Dies verschafft der antithrombotischen Prophylaxe und Therapie bei VHF einen besonderen Stellenwert, da sie nachweislich zur Senkung der VHF-bezogenen Morbidität und Mortalität beiträgt [6, 11, 12].

Schlaganfallprävention mit Vitamin-K-Antagonisten

Die Schlaganfallprophylaxe bestand bisher vor allem in einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin). Warfarin (z. B. Coumadin®), der weltweit am häufigsten benutzte orale Vitamin-K-Antagonist, wurde vor über 60 Jahren erstmals für die Prävention von tiefen Beinvenenthrombosen und Schlaganfällen eingesetzt. Alle randomisierten Studien wurden mit Warfarin durchgeführt, während das in Deutschland verwendete Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) in keiner einzigen randomisierten prospektiven Studie untersucht wurde. In einer Metaanalyse zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern führte Warfarin verglichen mit Placebo zu einer 64%igen relativen Risikoreduktion für Schlaganfälle und zu einer 37%igen Reduktion verglichen mit Thrombozytenfunktionshemmern [4]. Bis vor kurzem gab es nur eine Studie, in der die Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und TIA oder nur leichtem Schlaganfall untersucht wurde. Die *EAFt-Studie* (siehe **Studienglossar**) schloss 1 007 Patienten ein, die über einen Zeitraum von 2,3 Jahren nachbeobachtet wurden [13]. Ein Drittel der Patienten wurde mit Warfarin mit einem Ziel-INR (International normalized ratio) von 3,0 bis 4,5 antikoaguliert, ein weiteres Drittel wurde mit 300 mg Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®) behandelt und ein weiteres Drittel mit Placebo. Warfarin führte zu einer hoch signifikanten 66%igen relativen Risikoreduktion für Schlaganfälle verglichen mit Placebo. Acetylsalicylsäure führte zu einer 16%igen relativen Risikoreduktion, die gegenüber Placebo nicht signifikant war. Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikati-

onen betrug 2,8% pro Jahr mit Warfarin und 0,9% pro Jahr mit Acetylsalicylsäure.

Eine Metaanalyse von Hart et al. [4] ergab für Warfarin verglichen mit Placebo eine absolute Risikoreduktion von 2,7% pro Jahr in der Primärprävention und 8,4% pro Jahr in der Sekundärprävention von Schlaganfällen. Dies zeigt, dass die orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern, die bereits eine TIA oder einen ischämischen Insult erlitten haben, noch viel wichtiger ist als die Primärprävention.

Die gefährdetste Komplikation der oralen Antikoagulation sind intrakranielle Blutungen. Diese betragen in der Kohortenstudie von Singer et al. [14] mit 13 499 Patienten in der Primärprävention 0,51% pro Jahr und bei Patienten mit vorhergegangenen Schlaganfall 1,16% pro Jahr. Ungeachtet der Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis aber eindeutig zugunsten der Vitamin-K-Antagonisten.

Probleme der Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten hemmen die Synthese der Koagulationsfaktoren II, VII, IX und X. Dabei weisen sie vielfältige Interaktionen mit anderen Medikamenten, insbesondere jedoch mit Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln auf. Weiter hängt die Wirksamkeit von Warfarin von Leberfunktion, genetischen Faktoren, dem Alter und der Patienten-Compliance ab [15, 16]. Vitamin-K-Antagonisten haben ein relativ enges therapeutisches Fenster mit INR-Werten zwischen 2,0 und 3,0. Bei INR-Werten unter 2,0 steigt das Risiko ischämischer Insulte, während bei INR-Werten über 4,0 das Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen und intrakranielle Blutungen signifikant zunimmt [17–19]. All diese Schwierigkeiten erklären, dass Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben und wegen Vorhofflimmerns im Krankenhaus antikoaguliert wurden, nach zwei Jahren nur noch zu 45% diese Therapie fortsetzen [20]. Vitamin-K-Antagonisten werden in den meisten Län-

den seltener benutzt, als es Patienten mit entsprechender Indikation gibt. Als Hauptgründe werden bei Befragungen die Notwendigkeit einer regelmäßigen INR-Kontrolle, tatsächliche oder vermutete Kontraindikationen und die Angst vor schwerwiegenden Blutungskomplikationen angegeben [21, 22].

Schlaganfallprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern

Zahlreiche Studien hatten in der Vergangenheit eindeutig die Unterlegenheit von Acetylsalicylsäure gegenüber Warfarin in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Vorhofflimmern belegt. Die *ACTIVE-W-Studie*

verglich die Kombination von *Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel* mit *Warfarin* für die Prävention vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern [23]. Die Studie wurde vorzeitig vom Sicherheitskomitee abgebrochen, als sich zeigte, dass die Patienten mit Kombinationstherapie der beiden Plättchenfunktionshemmer signifikant mehr vaskuläre Ereignisse erlitten als diejenigen mit Antikoagulationstherapie (5,64% vs. 3,93%). Zusätzlich stellte sich heraus, dass die Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen bei der dualen Plättchenhemmung genauso hoch war wie beim Einsatz von Warfarin.

Die *ACTIVE-A-Studie* verglich die Kombination von *Clopidogrel und Acetylsalicylsäure* (ASS) mit einer *ASS-Monotherapie* bei Vorhofflimmern bei Patienten mit Kontraindikationen für Warfarin oder Patienten, die Warfarin nicht einnehmen wollten [24]. Die Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure war wirksamer in der Schlaganfallprävention als die Monotherapie mit ASS. Allerdings führte die Kombinationstherapie auch zu einer Zunahme schwerwiegender Blutungskomplikationen. Würde man 1 000 Patienten mit Vorhofflimmern für ein Jahr behandeln, würde die Kombination von Clopidogrel und ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie 9 ischämische Insulte verhindern, aber zu 7 schwerwiegenden Blutungskomplikationen führen. Dies erklärt, warum die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden hat.

Neue Antikoagulanzen

Inzwischen wurden neue orale Antikoagulanzen als Therapiealternativen zu den Vitamin-K-Antagonisten entwickelt und teilweise auch zur Schlaganfallprävention zugelassen. Die Gruppe der neueren oralen Antikoagulanzen ist grundsätzlich in zwei Kategorien einzuteilen, die *direkten Thrombininhibitoren* (z. B. Dabigatran, Ximelagatran) und die *direkten Faktor-Xa-Inhibitoren* (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban, Darexaban, Idraparinix und andere mehr). Beide Wirkstoffgruppen

waren zuvor nur parenteral verfügbar, als Thrombininhibitoren zum Beispiel Bivalirudin und Argatroban, als Faktor-Xa-Inhibitor zum Beispiel Fondaparinux.

Abgeschlossene große klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern liegen derzeit für *Dabigatran* (RE-LY), *Rivaroxaban* (Rocket-AF) und *Apixaban* (ARISTOTLE) vor. Ximelagatran wurde bald nach Zulassung zur Thromboembolieprophylaxe wegen aufgetretener Hepatotoxizität wieder vom Markt genommen; die AMADEUS-Studie mit Idraparinix wurde beendet, nachdem das Präparat eine vergleichsweise höhere Blutungsrate gezeigt hatte. Zugelassen zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern sind derzeit Dabigatranetexilat (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®); im Sommer 2012 ist die entsprechende Zulassung von Apixaban zu erwarten, das bisher nur zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz-OP zugelassen ist (Eliquis®). Die Studie zu Edoxaban wird 2012 veröffentlicht werden.

Pharmakologie der neuen Antikoagulanzen

Im Gegensatz zu Warfarin und Phenprocoumon erreichen die neuen oralen Antikoagulanzen ihr Wirkungsmaximum aufgrund ihrer unmittelbaren kompetitiven Hemmung eines spezifischen Gerinnungsfaktors bereits innerhalb von 1 bis 4 Stunden. Auf der anderen Seite klingt aber auch der gerinnungshemmende Effekt entsprechend ihrer Halbwertszeit rasch ab. Es besteht eine enge Korrelation zwischen Plasmaspiegel und tatsächlicher antikoagulatorischer Wirkung [25].

Wichtige pharmakologische Eigenschaften der neuen oralen Antikoagulanzen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst und werden im Folgenden etwas detaillierter besprochen.

Studienglossar

EAFIT: European atrial fibrillation trial

ACTIVE: Atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events

- **ACTIVE W:** Vergleich von Clopidogrel + Acetylsalicylsäure mit Warfarin

- **ACTIVE A:** Vergleich von Clopidogrel + Acetylsalicylsäure mit Acetylsalicylsäure allein

RE-LY: Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy (RE-LY) with dabigatran etexilate

ROCKET-AF: An efficacy and safety study of rivaroxaban with warfarin for the prevention of stroke and non-central nervous system systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

ARISTOTLE: Apixaban for the prevention of stroke in subjects with atrial fibrillation

AMADEUS: Evaluating the use of SR34006 [idraparinix] compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation

AVERROES: Apixaban versus acetylsalicylic acid (ASA) to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment

Tab. 1. Vergleich der pharmakologischen Eigenschaften der neuen Antikoagulanzen

Substanz	Dabigatranetexilat	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Hemmung von	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Prodrug	Ja	Nein	Nein	Nein
Bioverfügbarkeit	6,5 %	80 %	66 %	50 %
T _{max}	1–2 h	2,5–4 h	1–3 h	1–3 h
Halbwertszeit	9–13 h	7–13 h	8–15 h	9–11 h
Renale Exkretionsfraktion	80 %	67 %	~25 %	35 %
Einfluss auf Gerinnungsparameter	aPTT, ECT, INR, TT	aPTT, anti-Xa, INR, PT	aPTT, INR, mPT	aPTT, INR, PT
Stoffwechsel über CYP	Nein	CYP3A4	CYP3A4	NR
Interaktion	Chinidin, Amiodaron, Verapamil, potente P-GP-Inhibitoren	Potente Inhibitoren von CYP3A4 und P-GP	Potente CYP3A4-Inhibitoren	NR

ECT: Ecarin clotting time, aPTT: activated partial thromboplastin time, PT: prothrombin time, TT: thrombin clotting time, mPT: modified prothrombin time, T_{max}: Zeit bis Erreichen der maximalen Plasmakonzentration, P-GP: Effluxtransporter P-Glykoprotein, CYP: Cytochrom P450, NR: not reported

Dabigatran

Dabigatran ist ein kompetitiver und reversibler direkter Thrombininhibitor und verringert als solcher die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen [42]. Es wird in Form des inaktiven Prodrugs Dabigatranetexilat verabreicht, das durch Esterasen im Plasma und der Leber rasch zu der Wirkform umgewandelt wird. Dabigatran hat eine Bioverfügbarkeit von 6 bis 7%. Die Plasmaspitzenkonzentration wird 1 bis 2 Stunden nach Einnahme erreicht, die Plasmahalbwertszeit beträgt altersabhängig 9 bis 13 Stunden. Dabigatran wird nicht über Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal.

Es bestehen relativ wenig Interaktionen mit anderen Pharmaka und keine Interaktionen mit Nahrungsmitteln [43]. Da die Löslichkeit von Dabigatranetexilat pH-abhängig ist, kann die Bioverfügbarkeit durch Protonenpumpenhemmer um etwa 30% reduziert werden. Zu beachten ist die *Wirkungsverstärkung* durch Inhibitoren des P-Glykoprotein-Transporters (Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol), zumal die genannten Antiarrhythmika bei Patienten mit Vorhofflimmern indiziert sein können. Patienten, die Verapamil einnehmen, sollten auf Vorschlag der europäischen Zulassungsbehörde nur die niedrigere Dosis von 2 x 110 mg täglich einnehmen; bei Einnahme von Amiodaron oder Chini-

din ist keine Dosisanpassung erforderlich, es wird aber eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen. Die systemische Gabe von Itraconazol, Ciclosporin und Tacrolimus (ebenfalls P-Glykoproteinhemmer) ist kontraindiziert. Zu einer *Wirkungsabschwächung* kann es durch P-Glykoproteininduktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskrautextrakt) kommen.

Aufgrund der 80%igen renalen Exkretionsfraktion von Dabigatran besteht eine Akkumulationsgefahr bei ausgeprägteren Nierenfunktionsstörungen. Bei einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert. Es gibt noch kein spezifisches Antidot um den antikoagulatorischen Effekt zu antagonisieren. Durch Hämodialyse können über 2 bis 3 Stunden etwa 60% des im Blut befindlichen Dabigatran entfernt werden [16, 25].

Faktor-Xa-Hemmer

Rivaroxaban, *Apixaban* und *Edoxaban* hemmen direkt und hochselektiv den aktivierten Faktor X (Faktor Xa), der im Zentrum der Gerinnungskaskade steht und – zusammen mit Faktor V, Ca²⁺ und Phospholipiden – wesentlich für die Bildung von Thrombin aus Prothrombin ist [26, 27]. Es wird sowohl der intrinsische als auch den extrinsische Arm der Gerinnungskaskade unterbrochen. Der Wirkungsmechanismus ähnelt dem von

Fondaparinux und niedermolekularen Heparinen. Anders als bei diesen wird aber auch in Thromben und im Prothrombinase-Komplex gebundener Faktor Xa erreicht und die Wirkung ist unabhängig von Antithrombin [28].

Die selektive Hemmung von Faktor Xa bedeutet theoretisch Vorteile, da Thrombin – anders als Faktor Xa – weitere Effekte bei Gerinnungs- und Entzündungsprozessen hat [31–35]. Die Faktor-Xa-Hemmer haben keinen direkten Einfluss auf die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation und der primäre Wundverschluss bleibt eher intakt. Das könnte ein Vorteil gegenüber direkten Thrombininhibitoren wie Dabigatran sein [16, 29, 30].

Rivaroxaban. Rivaroxaban hat eine gut vorhersehbare, dosisproportionale Pharmakokinetik mit einer oralen Bioverfügbarkeit von bis zu 80%. Die maximale Plasmakonzentration ist nach 2,5 bis 4 Stunden erreicht. Der proteingebundene Anteil beträgt 92 bis 95%, die renale Exkretionsfraktion 67%; die Plasmahalbwertszeit beträgt altersabhängig 7 bis 13 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu einem Drittel durch direkte renale Exkretion, während zwei Drittel einer Dosis durch CYP450-Enzyme (CYP3A4, CYP2J2) und CYP-unabhängig metabolisiert und dann zur Hälfte über die Fäzes und zur Hälfte über den Urin ausgeschieden werden. Eine tägliche Einmaldosierung ist möglich. Wegen des geringeren Anteils der renalen Exkretion ist der Aufwand zum Monitoring der Nierenfunktion unter Rivaroxaban wahrscheinlich geringer als unter Dabigatran (80% renale Exkretion) [16, 29, 30]. Ab einer Creatinin-Clearance unter 15 ml/min wird die Anwendung nicht empfohlen.

Rivaroxaban hat nur wenig Interaktion mit anderen Arzneistoffen, unter anderem mit Digoxin, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Einflüsse von Nahrungsbestandteilen auf seine Wirkung sind nicht bekannt. Starke Hemmer von CYP3A4 wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Proteasehemmer (z. B. Ritonavir) können die

Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban erhöhen und zu einer Wirkungsverstärkung führen. Starke Induktoren von CYP3A4 wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut können zu einer Verminderung der Wirkung führen [16, 29, 30]. Die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban ist proportional zur Plasmakonzentration und kann durch die Prothrombinzeit („Quick-Wert“; Verwendung von Neoplastin als Reagenz, rasche Ablesung!) erfasst werden. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wird ebenfalls verlängert. Auch die Anti-Xa-Aktivität wird beeinflusst, es steht jedoch kein Kalibrierungsstandard zur Verfügung. Ein generelles Monitoring der Blutgerinnung bei Rivaroxaban-Gabe wird nicht empfohlen. Ein spezifisches Antidot für Rivaroxaban ist nicht bekannt. Die Wirkung kann aber partiell durch aktivierten Faktor VII aufgehoben werden [28].

Apixaban. Apixaban hat über 50% orale Bioverfügbarkeit, die maximale Plasmakonzentration ist innerhalb von drei Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 8 bis 15 Stunden. Apixaban wird zu etwa 25% renal und zu 75% hepato-biliär eliminiert [56]. Starke Inhibitoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein können zu einem Anstieg der Plasmaspiegel führen [57].

Edoxaban. Zu Edoxaban siehe **Tabelle 1** [16, 29, 30].

Konsequenzen für die Praxis

Die Wirkung der neuen Antikoagulanzen ist reversibel. Eine regelmäßige Laborkontrolle der Gerinnungshemmung ist, im Gegensatz zu den alten Antikoagulanzen, nicht mehr erforderlich. Es ist jedoch auf Begleiterkrankungen, die zur Wirkstoffakkumulation führen können, zu achten (z. B. Niereninsuffizienz). Auch besteht im Vergleich mit den alten Antikoagulanzen ein geringeres Interaktionspotenzial mit anderen Pharmaka oder Nahrungsmitteln. Derzeit sind jedoch für die neuen Antikoagulanzen noch keine spezifischen Antidota verfügbar. Prothrombinkonzentrat

(PPSB) oder rekombinanter Faktor VII können im Notfall die Antikoagulation antagonisieren.

Die neuen oralen Antikoagulanzen müssen sich nun im direkten Vergleich bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber den bisher verwendeten Vitamin-K-Antagonisten bewähren. Entsprechende Vergleichsstudien sind abgeschlossen und werden im Folgenden vorgestellt [6, 26].

Klinische Prüfung von Dabigatran

Dabigatran wurde in der RE-LY-Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht [45]. Es handelte sich um eine große internationale multizentrische randomisierte Studie mit 18 133 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für einen Schlaganfall [46]. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt 2-mal täglich 110 mg Dabigatranetexilat, eine Gruppe 2-mal täglich 150 mg Dabigatranetexilat (im Weiteren kurz: Dabigatran) und eine Gruppe Warfarin mit einer Ziel-INR von 2,0 bis 3,0. Die Behandlung mit Warfarin erfolgte offen, die beiden Dosierungen von Dabigatran waren verblindet. Die Adjudizierung der Endpunkte erfolgte verblindet. Primärer Endpunkt war ein Schlaganfall jedweder Art oder eine systemische Embolie. Der *primäre Endpunkt* wurde in der Warfarin-Gruppe mit einer Rate von 1,71% pro Jahr erreicht, in der Dabigatran-2-mal-110-mg-Gruppe mit 1,54% pro Jahr. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 10% ($p=0,30$). Die Ereignisrate für die höhere Dabigatran-Dosis von 2-mal 150 mg betrug 1,11% pro Jahr, was eine signifikante relative Risikoreduktion von 34% gegenüber Warfarin bedeutete ($p<0,001$). Die Häufigkeit *schwerwiegender Blutungen* pro Jahr betrug 3,57% in der Warfarin-Gruppe, 2,87% mit Dabigatran 2-mal 110 mg und 3,32% mit Dabigatran 2-mal 150 mg. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 20% für die niedrige und 7% für die höhere Dosis von Dabigatran. Der Un-

terschied war für die niedrige Dosis von Dabigatran signifikant ($p=0,003$). *Zerebrale Blutungen* traten in einer Häufigkeit von 0,38% pro Jahr mit Warfarin, 0,12% pro Jahr mit der niedrigen Dosis und 0,10% mit der hohen Dosis von Dabigatran auf. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 69 bzw. 74%, die statistisch signifikant war ($p<0,001$). Die *Sterblichkeit* war zwischen Warfarin und der niedrigen Dosis von Dabigatran nicht signifikant unterschiedlich. Für die hohe Dosis bestand eine relative Risikoreduktion von 12%, die knapp die statistische Signifikanz verfehlte ($p=0,051$).

In einer prädefinierten Subgruppe wurden die Patienten analysiert, die zuvor eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten hatten [47]. Hier ließen sich die Ergebnisse der Hauptstudie reproduzieren, das heißt, die niedrige Dosis von Dabigatran führte zu einer 16%igen und die höhere Dosis zu einer 25%igen Reduktion des primären Endpunkts verglichen mit Warfarin. Auch hier zeigte sich eine 89- bzw. 73%ige relative Risikoreduktion für hämorrhagische Schlaganfälle. Sowohl in der Hauptstudie wie in der Subgruppenanalyse bei Patienten mit TIA oder einem Schlaganfall fand sich eine signifikante Reduktion intrakranieller Blutungen mit Dabigatran verglichen mit Warfarin. Intrakranielle Blutungen umfassen parenchymatöse Hirnblutungen, subdurale Hämatome und Subarachnoidalblutungen. Das Blutungsrisiko wurde in der RE-LY Studie durch die gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel erhöht. Die therapeutischen Unterschiede zwischen Dabigatran und Warfarin blieben aber erhalten [48]. Die Dabigatran-Behandlung wurde etwas häufiger abgebrochen, vor allem wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen. In der initialen Publikation der RE-LY Studie wurde über eine leicht erhöhte Rate an Myokardinfarkten in den beiden Behandlungsarmen mit Dabigatran berichtet [46]. In einer von der FDA veranlassten Nachanalyse waren diese Unterschiede nicht mehr signifikant [41]. Eine genaue Auswertung kardialer Er-

eignisse ergibt aber doch einen Trend zu etwas mehr Myokardinfarkten bei der Einnahme von Dabigatran verglichen mit Warfarin [50]. Eine Metaanalyse aller Studien, in denen Dabigatran mit Warfarin, niedermolekularen Heparinen oder Placebo verglichen wurde, ergab sogar eine signifikante Zunahme des Risikos von Myokardinfarkten [51]. Wichtig ist anzumerken, dass offenbar Warfarin protektive Eigenschaften hat, so dass diese Beobachtung nicht als Nebenwirkung von Dabigatran zu werten ist. Außerdem müssen kardiale Ereignisse mit anderen schwerwiegenden Komplikationen in Relation gesetzt werden. So betrug die Zahl der Myokardinfarkte in der RE-LY-Studie unter 2-mal 150 mg Dabigatran und Warfarin 97 versus 75 mit einer Letalität von 10%. Die Zahl intrakranieller Blutungen betrug 36 für Dabigatran und 87 für Warfarin. Hier liegt die Letalität zwischen 35 und 50%.

Dabigatranetexilat erhielt in den Vereinigten Staaten in der Dosis von 2-mal 150 mg und in Europa für beide Dosierungen die Zulassung für die Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren definierten Risikofaktor. (Für die Primärprävention venöser Thromboembolien bei Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen ist Dabigatranetexilat in einer Dosis von 220 mg/Tag, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Älteren 150 mg/Tag zugelassen.)

Dabigatran wurde bereits in eine Reihe von Behandlungsleitlinien aufgenommen. Die kanadischen Guidelines [49] empfehlen als Standard die höhere Dosis von Dabigatran. Zweimal 110 mg Dabigatran sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit geringem Körpergewicht und erhöhtem Blutungsrisiko eingesetzt werden. Die europäischen Leitlinien der Kardiologen empfehlen die 2-mal-150-mg-Dosis von Dabigatran bei Patienten mit einem niedrigen Blutungsrisiko [6]. Die ACCF/AHA/HRS-Guidelines empfehlen 2-mal 150 mg Dabigatran als Alternative für Warfarin [52]. Diese Guidelines bringen auch zum Ausdruck,

dass Patienten, die exzellent mit Warfarin eingestellt sind, bei guten INR-Werten wahrscheinlich nicht von einem Wechsel zu Dabigatran profitieren.

Praktische Anwendung von Dabigatran

Die höhere Dosis von Dabigatran ist eindeutig wirksamer als der Vitamin-K-Antagonist Warfarin. Obwohl die relative Risikoreduktion gegenüber Warfarin unabhängig vom CHADS₂-Score ist, steigt natürlich der absolute Benefit mit dem Schlaganfallrisiko eines Patienten [53]. So beträgt die Number needed to treat, um einen kardioembolischen Insult zu vermeiden, 172 in der Primärprävention und 84 in der Sekundärprävention nach TIA und Schlaganfall. Ein Vorteil von Dabigatran ist der rasche Wirkungseintritt und das rasche Abklingen der Wirkung nach Beendigung der Therapie. Daher ist für kleine operative Eingriffe kein Bridging mehr notwendig. Prinzipiell ist eine Gerinnungskontrolle unter der Einnahme von Dabigatran nicht notwendig. In der Notfallsituation können die aPTT und die Thrombin-Zeit herangezogen werden, um festzustellen, ob der Patient Dabigatran eingenommen hat. Eine spezifische Methode, um die Wirkung von Dabigatran zu überprüfen, ist der kalibrierte Hemoclot-Thrombin-Inhibitor-Test. Bisher gibt es noch keine validierten Empfehlungen zum Vorgehen bei schwerwiegenden Blutungskomplikationen unter Dabigatran. Prinzipiell werden diese behandelt wie bei Patienten, die unter Vitamin-K-Antagonisten bluten. Ein spezifischer Antikörper als Antidot befindet sich in Entwicklung, ist aber noch nicht erhältlich. Eine systemische Thrombolyse ist bei Patienten, die einen ischämischen Insult erleiden, während sie Dabigatran einnehmen, kontraindiziert. Ob eine Thrombektomie mit einem Stent-Retriever möglich ist, ist noch nicht ausreichend untersucht. Wichtig ist, dass bei unstillbaren Blutungen Dabigatran dialysiert werden kann.

Aufgrund mehrerer Fallberichte mit zum Teil letalen Blutungen unter Dabigatran bei älteren Patienten mit Nie-

renfunktionsstörungen [54] wurde Ende 2011 die Fachinformation durch den Hersteller durch weitere Empfehlungen angepasst:

- Kontrolle der Nierenfunktion aller Patienten vor und gegebenenfalls während der Therapie mit Dabigatran
- Bei Personen über 75 Jahren oder bei eingeschränkter Nierenfunktion wird eine jährliche Bestimmung der Creatinin-Clearance empfohlen
- Entsprechende Vorsicht bei Patienten mit erhöhtem Risiko: hohes Alter, mäßige Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min), geringes Körpergewicht, Einnahme von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder nichtsteroidalen Antirheumatika sowie eine behandlungsbedürftige Ösophagitis, Gastritis oder gastro-ösophageale Refluxerkrankung

In der praktischen Anwendung ist vor allem die deutlich schlechtere gastroenterale Verträglichkeit von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin relevant, die bei 15% der Patienten zu einem Therapieabbruch nach einem Jahr führte, im Vergleich zu etwa 5% unter Warfarin [25]. Die Ergebnisse der RE-LY-Studie zeigten, dass Dabigatran eine Alternative zur Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten ist, die kardiovertiert werden müssen [55]. Im Rahmen der Studie wurden 1 270 Patienten kardiovertiert und es kam nur sehr selten innerhalb von 30 Tagen zu einem Schlaganfall oder einer systemischen Embolie. Dies bedeutet, dass Patienten, die auf Dabigatran eingestellt sind, auf dieser Medikation verbleiben können, wenn sie kardiovertiert werden.

Klinische Prüfung von Rivaroxaban

In einem aus mehreren Studien bestehenden klinischen Phase-III-Studienprogramm zeigte Rivaroxaban zunächst bei Patienten nach großen orthopädischen Operationen (z. B. Patienten, die ein künstliches Kniegelenk bzw. ein künstliches Hüftgelenk erhalten) Vorteile: Im Vergleich zur Standardtherapie mit niedermolekularem Heparin wurde das Ri-

siko für den kombinierten Endpunkt aus tiefen Venenthrombosen (DVT), Lungenembolien oder Tod durch Thromboembolien deutlich verringert. Die Ergebnisse waren signifikant, werden jedoch hauptsächlich durch die Reduktion klinisch irrelevanter Thrombosen erreicht. In diesen Studien fanden sich zwischen Vergleichstherapie und Rivaroxaban kein signifikanter Unterschied beim Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. größere Blutungen) [32, 33, 37]. Auf der Basis dieser Untersuchungen erfolgte die Zulassung von Rivaroxaban für die Behandlung von DVT sowie für die Prävention von wiederkehrenden DVT und Lungenembolien nach akut aufgetretener DVT [38, 39]. Im Dezember 2011 erhielt Rivaroxaban in den Dosierungen 15 mg/Tag und 20 mg/Tag die Zulassung durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der Risikofaktoren Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, früherer Schlaganfall oder frühere TIA. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der *ROCKET-AF-Studie* [36]. An dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden, „double-dummy“ multizentrischen Vergleichsstudie mit dem aktiven Komparator Warfarin nahmen 14 264 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern teil. Sie erhielten entweder Rivaroxaban (1-mal 20 mg/Tag oder 1-mal 15 mg/Tag) plus Warfarin-Plazebo oder Warfarin mit einem Ziel-INR von 2,5 plus Rivaroxaban-Plazebo. Die mediane Dauer der doppelblinden Therapie betrug 590 Tage, die mediane Beobachtungsdauer 707 Tage. Die Standarddosierung der *ROCKET-AF-Studie*, 1-mal 20 mg/Tag, hatte sich in Phase-II-Studien zur Vorbeugung venöser Thromboembolien als wirksam und sicher (u. a. mit konstant niedrigen Blutungsraten) gezeigt. Bei der Auswahl dieser relativ niedrigen Tagesdosis spielten auch das Alter und die Begleiterkrankungen von Patienten mit VHF eine Rolle, die allein deswegen schon ein erhöhtes Blutungsrisiko haben. Ab-

weichend von der Standarddosis erhielten lediglich Patienten mit einer Creatinin-Clearance von 30 bis 49 ml/min/1,73 m² eine reduzierte Tagesdosis von 1-mal 15 mg.

Das Hauptziel der Studie bestand im Nachweis der Nichtunterlegenheit beziehungsweise der Überlegenheit von Rivaroxaban gegenüber der bisherigen Standardtherapie in der Per-Protocol-Population. Als primärer Endpunkt der Wirksamkeit wurde die kombinierte Rate der Schlaganfälle (ischämisch oder hämorrhagisch) und Thromboembolien außerhalb des ZNS bewertet. Die Nichtunterlegenheit wurde primär in der Per-Protocol- und außerdem in der Intention-to-treat-Population analysiert. Um eine Studienpopulation mit hohem Schlaganfallrisiko zu untersuchen, wie sie in der Therapiepraxis ganz überwiegend anzutreffen ist, wurden nur Patienten mit VHF und einem CHADS₂-Score ≥ 2 oder mit einem Schlaganfall, einer TIA oder einer sonstigen Thromboembolie in der Anamnese in die Studie aufgenommen. Außerdem wurde der Anteil der Patienten mit nur zwei Schlaganfall-Risikofaktoren (also einem CHADS₂-Score=2) auf 10% beschränkt, so dass 90% der Teilnehmer einen CHADS₂-Score ≥ 3 oder einen Schlaganfall, eine TIA oder eine sonstige Thromboembolie in der Anamnese hatten. Etwa 38% der Teilnehmer hatten zuvor noch keinen Vitamin-K-Antagonisten erhalten. Das detaillierte Risikoprofil der randomisierten Patienten zeigt **Tabelle 2**. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit hämodynamisch wirksamer Mitralstenose, bestimmten Herzklappenprothesen, VHF infolge reversibler Erkrankung, sehr hohem Blutungsrisiko, Thrombozytopenie, therapeutisch nicht kontrollierter Hypertonie, geplanter Kardioversion und geplantem invasivem Eingriff. Das mediane Alter der Teilnehmer betrug 73 Jahre, etwa 40% waren Frauen. Bezüglich des Risikoprofils der Patienten ist der hohe mittlere CHADS₂-Score von 3,48 bzw. 3,46 in den beiden Vergleichsgruppen bemerkenswert (**Tab. 2**). Die *ROCKET-AF-Studie* ist die einzige unter den bisherigen gro-

Tab. 2. Risikoprofil der Intention-to-treat-(ITT)-Population der *ROCKET-AF-Studie* bei Studienbeginn [36]

	Rivaroxaban (n=7 131)	Warfarin (n=7 133)
CHADS ₂ -Score (Mittelwert)	3,48	3,46
• 2	13,0 %	13,1 %
• 3	42,9 %	44,3 %
• 4	29,3 %	28,0 %
• 5	13,1 %	12,4 %
• 6*	1,7 %	2,2 %
Zuvor Vitamin-K-Antagonisten	62,3 %	62,5 %
Herzinsuffizienz	62,6 %	62,3 %
Hypertonie	90,3 %	90,8 %
Diabetes mellitus	40,4 %	39,5 %
Früher Schlaganfall/ TIA/Thromboembolie	54,9 %	54,6 %
Myokardinfarkt in der Anamnese*	16,6 %	18,0 %

* Signifikanter Gruppenunterschied ($p < 0,05$)

ßen Vergleichsstudien zwischen neuen oralen Antikoagulanzen und Warfarin, in der eine Patientenpopulation mit einem so ausgeprägten Schlaganfallrisiko untersucht wurde, wie sie dann auch in der Praxis anzutreffen ist. In den beiden anderen Studien (*RE-LY* und *ARISTOTLE*) betrug der mittlere CHADS₂-Score lediglich 2,1. Die TTR (Time in therapeutic range bzw. Anteil der INR-Werte der Patienten in der Warfarin-Gruppe im therapeutischen Bereich von 2,0–3,0) lag in der *ROCKET-AF-Studie* bei durchschnittlich 55% (median 58%), was einem in der Praxis durchschnittlich erreichten Wert entspricht. Dieser Wert ist zwar geringer als in der *RE-LY-Studie* (ca. 68%) oder der *ARISTOTLE-Studie* (62%), wurde aber auch auf andere Weise ermittelt: Während in der *RE-LY-Studie* (und ähnlich in der *ARISTOTLE-Studie*) die INR-Werte der ersten Studienwoche, nach temporärer oder permanenter Unterbrechung der Studienmedikation sowie während der ersten Woche nach Wiederaufnahme der Antikoagulation nicht in die Wertung gingen, wurden in der *ROCKET-AF-Studie* alle INR-Werte im Laufe der Studie sowie bis sieben Tage nach einer Unterbrechung der Warfarin-Einnahme in die Auswertung einbezogen.

Im primären Wirksamkeitsendpunkt, der kombinierten Rate der Schlaganfälle und Thromboembolien außerhalb des ZNS, ergab sich in allen untersuchten Populationen eine signifikante Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban im Vergleich mit Warfarin ($p < 0,001$): Die jährliche Ereignisrate der vorschriftsmäßig mit Rivaroxaban behandelten Patienten (Per-Protocol-Population) betrug 1,7% und in der Gesamtgruppe der Rivaroxaban-Patienten inklusive Studienabbrecher (Intention-to-treat-Population) 2,1%. Bei den vorschriftsmäßig mit Warfarin behandelten Patienten betrug sie 2,2%, in der Gesamtgruppe der Warfarin-Patienten inklusive Studienabbrecher 2,4%. Das Hauptstudienresultat ist der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban in der Per-Protocol-Population. Dieses Ergebnis wurde in der Intention-to-treat-Population bestätigt.

Einen Hinweis auf eine überlegene Wirksamkeit von Rivaroxaban ergab der Vergleich der Safety-Population. Dabei handelt es sich um Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten hatten und unabhängig von Protokollverstößen so lange beobachtet worden waren, wie sie die vorgesehene Therapie eingehalten hatten, oder bis zwei Tage nach ihrem Therapieabbruch. Das Verhältnis der Ereignisraten (Hazard-Ratio, HR) unter Rivaroxaban und Warfarin lag in dieser Population bei 0,79 (95%-KI 0,65–0,95) und erreichte damit einen signifikanten Wert ($p = 0,02$) für Überlegenheit. In der Gesamtgruppe der Patienten inklusive Studienabbrecher (Intention-to-treat-Population) wurde zwar eine numerische, aber keine signifikante Überlegenheit von Rivaroxaban erreicht. Hier betrug das HR 0,88 (95%-KI 0,75–1,03). Im Umkehrschluss deutet der Unterschied zwischen dem signifikant überlegenen Ergebnis der Patienten unter fortgesetzter Therapie und demjenigen der Gesamtgruppe mit einem Therapieabbrecher-Anteil von rund 24% auf eine hohe Wirksamkeit der Therapie hin, solange sie angewendet wird.

Hauptendpunkt in Bezug auf die Sicherheit war die Rate klinisch rele-

vanter Blutungen. Sie wurde in der sogenannten Safety-Population (siehe oben) bewertet. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Rivaroxaban und Warfarin. Die jährliche Ereignisrate betrug unter Rivaroxaban 14,9% und unter Warfarin 14,5% (HR 1,03; 95%-KI 0,96–1,11). Auch die Raten schwerer Blutungen waren mit 3,6% pro Jahr (Rivaroxaban) und 3,4% pro Jahr (Warfarin) nicht signifikant verschieden (HR 1,04; 95%-KI 0,90–1,20). Allerdings kamen Blutungen mit schwersten Auswirkungen unter Rivaroxaban signifikant seltener vor:

- Tödliche Blutungen: Inzidenz 0,2% vs. 0,5% (HR 0,50; 95%-KI 0,31–0,79)
- Intrakranielle Blutungen: Inzidenz 0,5% vs. 0,7% (HR 0,67; 95%-KI 0,47–0,93)
- Hämorrhagische Schlaganfälle: Inzidenz 0,4% vs. 0,7% (HR 0,59; 95%-KI 0,37–0,93)
- Kritische Organblutungen: Inzidenz 0,8% vs. 1,2% (HR 0,69; 95%-KI 0,53–0,91)

Auch weitere sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit und Sicherheit der ROCKET-AF-Studie sind von hohem praktischen Interesse: So ergab sich unter der Therapie mit Rivaroxaban eine numerisch geringere Rate von Herzinfarkten als unter der Therapie mit Warfarin mit jährlichen Ereignisraten von 0,9% bzw. 1,1%. Bedeutend für die Therapiepraxis ist die signifikant verringerte Jahresrate des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts aus Schlaganfall, Thromboembolie außerhalb des ZNS, Herzinfarkt und vaskulärer Mortalität: Rivaroxaban bewirkte hier eine signifikante relative Risikoverringerung um 15%, die jährliche Ereignisrate betrug 3,9% vs. 4,6%, das Hazard-Ratio 0,85 (95%-KI 0,74–0,96; $p = 0,01$). Außerdem ergab sich ein Trend zu einer geringeren jährlichen Gesamtmortalität unter Rivaroxaban mit 1,9% vs. 2,2%. Ähnlich sind die Ergebnisse bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten bei Apixaban (0,5% vs. 0,6% pro Jahr [40]), während unter Dabigatran in der RE-LY-Studie Myokardinfarkte numerisch häufiger auftraten als unter War-

farin (0,8% vs. 0,6% pro Jahr; $p = 0,12$ [41]).

Die Hauptergebnisse der ROCKET-AF-Studie fanden sich in zuvor definierten Subgruppen, etwa in verschiedenen Alters- und Gewichtsgruppen, bei Männern und Frauen sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz, verschiedenen CHADS₂-Scores, früherer Warfarin-Anwendung oder Schlaganfall in der Anamnese, in ähnlicher Form wieder.

Klinische Prüfung von Apixaban

Apixaban wurde in zwei großen randomisierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht: in einer Studie im Vergleich zu Warfarin (ARISTOTLE) und in einer anderen im Vergleich mit Acetylsalicylsäure (AVERROES) [58].

In die ARISTOTLE-Studie wurden 18 201 Patienten mit Vorhofflimmern aufgenommen. Sie erhielten entweder 2-mal 5 mg Apixaban pro Tag oder Warfarin [59]. Die Häufigkeit des primären Endpunkts, nämlich Schlaganfall und systemische Embolien nach im Mittel 1,8 Jahren, betrug 1,27% pro Jahr in der Apixaban-Gruppe und 1,60% pro Jahr in der Warfarin-Gruppe [40]. Dies bedeutet eine relative Risikoreduktion von 21%, die statistisch signifikant war ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,01$ für Überlegenheit). Besonders bemerkenswert war das seltenere Auftreten schwerwiegender Blutungskomplikationen in der Apixaban-Gruppe (2,13% pro Jahr) im Vergleich mit der Warfarin-Gruppe (3,09% pro Jahr); dies entspricht einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 31% ($p < 0,001$). Auch die Sterblichkeit war um 11% zugunsten von Apixaban vermindert. Wie die beiden anderen neuen Antikoagulanzen reduzierte Apixaban die Häufigkeit hämorrhagischer Schlaganfälle um 49%. Die Häufigkeit ischämischer Insulte war allerdings in beiden Behandlungsgruppen gleich. Nebenwirkungen waren in beiden Behandlungsgruppen identisch.

Die zweite Studie (AVERROES) untersuchte Patienten mit Kontraindika-

tionen für orale Antikoagulanzen oder Patienten, die kein Warfarin einnehmen wollten [60].

Die Studie wurde vom Sicherheitskomitee vorzeitig abgebrochen, da sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten von Apixaban ergab. Die Rate des primären Endpunkts betrug 1,6% pro Jahr mit Apixaban und 3,7% pro Jahr mit Acetylsalicylsäure. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 55% (p<0,001). Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren mit 1,4% pro Jahr in der Apixaban-Gruppe und 1,2% pro Jahr in der Aspirin-Gruppe identisch.

Bei den 764 Patienten mit vorausgegangener TIA und Schlaganfall kam es zu 10 primären Outcome-Ereignissen in der Apixaban-Gruppe und zu 33 Ereignissen in der Aspirin-Gruppe. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 5,8% pro Jahr.

Bei 100 Patienten mit TIA oder ischämischem Insult werden 6,4 Schlaganfälle und systemische Embolien pro Jahr verhindert, wenn sie mit Apixaban anstelle von Acetylsalicylsäure behandelt werden. Dies entspricht einer Number needed to treat (NNT) von 16 (95%-KI 10–36). Für Patienten ohne TIA oder Schlaganfall werden 1,4 Ereignisse pro Jahr verhindert, dies entspricht einer NNT von 74 (95%-KI 44–241) [61].

Klinische Prüfung von Edoxaban

Edoxaban wird in der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie untersucht [62]. Diese Studie randomisiert die Patienten in drei Behandlungsgruppen mit 30 mg und 60 mg Edoxaban 1-mal täglich verglichen mit Warfarin. In die Studie wurden mehr als 21 000 Patienten eingeschlossen. Mit der Publikation der Ergebnisse wird im Sommer 2012 gerechnet.

Zusammenfassung

Nach über 60 Jahren Gebrauch von oralen Vitamin-K-Antagonisten ist eine neue Ära in der Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern eingetreten. Da es keine direkten Vergleichsstudien der neuen Substanzen gibt (und auch nicht damit zu rechnen ist, dass sie durchgeführt werden), ist es im Moment nur möglich, indirekte Vergleiche zu ziehen (Tab. 3). Nach diesem Maßstab hat Dabigatran in einer Dosis von 150 mg 2-mal täglich die beste Wirksamkeit in der Verhinderung von Schlaganfällen, insbesondere von ischämischen Insulten. Apixaban hat den wesentlichen Vorteil, dass es schwerwiegende Blutungskomplikationen reduziert. Rivaroxaban war am besten für Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko geeignet. Für

alle neuen Substanzen gilt, dass sie das Risiko von parenchymatösen Hirnblutungen und intrakraniellen Blutungen hochsignifikant reduzieren.

Insgesamt haben die neuen direkten Thrombinantagonisten und Faktor-Xa-Hemmer eine Reihe von Vorteilen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten. Die neuen Antikoagulanzen werden in einer festen Dosis unabhängig von Geschlecht, Alter und Körpergewicht gegeben. Lediglich für Apixaban gibt es eine Empfehlung, bei einem Körpergewicht unter 60 kg und Alter über 80 Jahre die Dosis auf 2,5 mg 2-mal täglich zu reduzieren. Es gibt keine Interaktion der neuen Antikoagulanzen mit Nahrungsmitteln und nur sehr wenige Interaktionen mit anderen Medikamenten. Im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten muss die Gerinnung nicht regelmäßig überwacht werden. Dies ist von besonderer Bedeutung für Patienten, die nicht mobil sind und nicht selbst die INR-Werte zu Hause messen können.

Nimmt man alle Studien zusammen, sind die neuen oralen Antikoagulanzen besser wirksam als die Vitamin-K-Antagonisten. Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikationen ist entweder vergleichbar oder bezogen auf intrakranielle Blutungen signifikant geringer als bei den Vitamin-K-Antagonisten. Bei Patienten nach TIA und Schlaganfall sind die neuen Antikoagu-

Tab. 3. Ergebnisse (primäre Endpunkte und schwerwiegende Blutungen) nach der aktuellen Studienlage zu neuen Antikoagulanzen für die Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern

Studienbezeichnung (Akronym)	Studienmedikation/ Vergleichsmedikation	Stroke oder SE [%/Jahr]	Mortalität [%/Jahr]	Relevante Blutungen [%/Jahr]	IS [%/Jahr]	ICH [%/Jahr]	NNT
ARISTOTLE [40]	Apixaban 5 mg 2 x tgl.	1,27	3,52	2,13	0,97	0,24	168
	Warfarin	1,60	3,94	3,09	1,05	0,47	
	HR	0,79	0,89	0,69	0,92	0,51	
RE-LY [24]	Dabigatran 110 mg 2 x tgl.	1,54	3,75	2,87	1,34	0,12	625
	Warfarin	1,71	4,13	3,57	1,20	0,38	
	RR	0,90	0,91	0,80	1,11	0,31	
RE-LY [24]	Dabigatran 150 mg 2 x tgl.	1,11	3,64	3,32	0,92	0,10	172
	Warfarin	1,71	4,13	3,57	1,20	0,38	
	RR	0,66	0,88	0,93	0,76	0,26	
ROCKET-AF (ITT für Stroke)** [36]	Rivaroxaban 20 mg 1 x tgl.	2,1	1,87	3,6	1,34	0,26	222
	Warfarin	2,4	2,21	3,4	1,42	0,44	
	HR	0,88	0,85	1,04	0,94	0,59	

** Daten ausgenommen Stroke und SE aus der Kontrollpopulation

Stroke: Schlaganfall; SE: systemische Embolien; HR: Hazard-Ratio; RR: relatives Risiko; IS: ischämischer Schlaganfall; ICH: hämorrhagischer Schlaganfall (intracranial hemorrhage); NNT: Numbers needed to treat errechnet für Stroke und SE; ITT: Intention-to-treat errechnet für Stroke und SE

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

lanzen mindestens genauso wirksam wie bei Patienten ohne TIA und Schlaganfall. Da in der ersten Patientengruppe das Schlaganfallrisiko deutlich erhöht ist, ist auch der absolute Nutzen deutlich höher.

Einschränkend muss angemerkt werden, dass in allen Studien Patienten in der Akutphase nach einem Schlaganfall ausgeschlossen waren. Es gibt aber keinen Grund, warum Patienten mit einer TIA oder leichtem Schlaganfall nicht unmittelbar nach Ausschluss einer Blutung mit den neuen Substanzen antikoaguliert werden können.

Es gibt allerdings auch eine ganze Reihe von Problemen im Umgang mit den neuen Antikoagulanzen. Wegen der kurzen Halbwertszeit und des rasch einsetzenden Abklingens der Wirkung sind Compliance und Adhärenz viel wichtiger als bei der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten. Leider gibt es derzeit kein *Point of Care Device* für den Einsatz in der Notaufnahme zur zuverlässigen Feststellung, ob ein Patient eines der neuen Antikoagulanzen eingenommen hat. Für keine der drei bzw. vier neuen Substanzen gibt es bisher ein spezifisches Antidot. Erwartungsgemäß geht bei allen neuen Substanzen die Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern mit einer deutlich höheren Blutungsrate einher, so dass sie nach Möglichkeit vermieden werden sollte. In der Praxis bedeutet dies, dass bei Patienten, die eines der neuen oralen Antikoagulanzen einnehmen und ein akutes Koronarsyndrom erleiden, bevorzugt ein nicht beschichteter Stent verwendet werden sollte, weil hierbei nach der Implantation nur für einen Monat eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und einem ADP-Antagonisten erforderlich ist (bei beschichteten Stents 12 Monate). Wenn Patienten mit Vorhofflimmern eine hochgradige symptomatische Karotisstenose entwickeln, sollte diese operiert und nicht gestentet werden, um eine Dreifachtherapie (duale Thrombozytenaggregationshemmung plus Antikoagulans) zu vermeiden.

Kritisch ist für alle neuen Substanzen die Überwachung der Nierenfunktion.

Insbesondere ältere untergewichtige Menschen können bei einer Infektion mit verminderter Flüssigkeitsaufnahme rasch eine Niereninsuffizienz entwickeln.

Die neuen Substanzen sind erwartungsgemäß deutlich teurer als Phenprocoumon. In Kosten-Nutzen-Analysen ist jedoch der therapeutische Nutzen eindeutig belegt. Angesichts restriktiver Arzneimittel-Budgets niedergelassener Ärzte muss im Einzelfall allerdings eine Abwägung vorgenommen werden, welche Patienten sich am ehesten für die neuen Antikoagulanzen eignen. Dies sind ganz besonders Patienten mit hohem CHADS-Score, Patienten, die unter Phenprocoumon eine Blutungskomplikation hatten, und Patienten nach TIA und Schlaganfall.

Fest steht, dass es bei eindeutiger Überlegenheit von Apixaban gegenüber Acetylsalicylsäure bei identischer Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen keinen Platz mehr für ASS in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern gibt. Hier werden auch in Kürze die Leitlinien angepasst werden müssen.

Interessenkonflikte

Tilman Reiff: keine Interessenkonflikte
 H.-C. Diener hat Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge erhalten von: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, BMS, Boehringer Ingelheim, CoAxia, Covidien, Daichii-Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, Thrombogenics, Wyeth und Yamanouchi. Forschungsprojekte der Universitätsklinik für Neurologie in Essen wurden unterstützt von: AstraZeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag und Sanofi-Aventis. Die Universitätsklinik für Neurologie hat Forschungsmittel von den folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, Bertelsmann Stiftung und Heinz-Nixdorf Stiftung. H.-C. Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.
 Werner Hacke war Mitglied des Executive Committees der ROCKET-AF-Studie und wurde für Zeit und Aufwand von Bayer Schering und Johnson & Johnson honoriert. Er hat Vorträge zu den Ergebnissen der ROCKET-AF-Studie und zu anderen modernen Antikoagulanzen im Auftrag von Bayer-Schering, Boehringer-Ingelheim und Johnson & Johnson gehalten. Er ist Mitglied des GARFIELD Steering committee.

Stroke prevention in atrial fibrillation: New oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists

Oral anticoagulation with vitamin K antagonists (warfarin, phenprocoumon) is effective in both primary and secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation (AF), yielding a 60–70% relative reduction in stroke risk compared with placebo, as well as a mortality reduction of 26%. However, these agents have a number of well documented shortcomings. This review describes the current landscape and developments in stroke prevention in patients with AF, with special reference to secondary prevention. A number of new drugs for oral anticoagulation that do not exhibit the limitations of vitamin K antagonists are under investigation. These include direct factor Xa inhibitors and direct thrombin-inhibitors. Recent studies (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) provide promising results for new agents, including higher efficacy and significantly lower incidences of intracranial bleeds compared with warfarin. The new substances show similar results in secondary as well as in primary stroke prevention in patients with AF. New anticoagulants add to the therapeutic options for patients with AF, and offer a number of advantages over warfarin, for both the clinician and patient, including a favourable bleeding profile and convenience of use. Consideration of these new anticoagulants will improve clinical decision making.
Key words: Atrial fibrillation, stroke, vitamin-K antagonists, dabigatran, apixaban, rivaroxaban

Literatur

Das nachfolgende Literaturverzeichnis enthält aus Platzgründen nur die Autoren und die Fundstelle. Das ausführliche Literaturverzeichnis mit den Titeln der zitierten Arbeiten finden Sie auf der PPT-Website (www.ppt-online.de) unter Archiv → Literatur.

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Stroke 1991;22:983–8.
2. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, et al. Stroke 2005;36:1115–9.
3. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007;69:546–54.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Ann Intern Med 2007;146:857–67.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Circulation 1998;98:946–52.
6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Europace 2010;12:1360–420.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, et al. JAMA 2001;285:2370–5.
8. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, et al. Am Heart J 2005;149:489–96.
9. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, Heidbuchel H, et al. Europace 2008;10:21–7.
10. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, et al. Lancet 2009;373:739–45.
11. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, et al. Europace 2009;11:860–85.
12. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, et al. Europace 2012;14:8–27.
13. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European At-

- rial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255–62.
14. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, et al. *Ann Intern Med* 2009;151:297–305.
 15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, et al. *Chest* 2008;133(Suppl 6):160S–98S.
 16. Bauer KA. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):12–9.
 17. Hylek EM, Singer DE. *Ann Intern Med* 1994;120:897–902.
 18. Oden A, Fahlen M, Hart RG. *Thromb Res* 2006;117:493–9.
 19. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:5–10.
 20. Glader EL, Sjolander M, Eriksson M, Lundberg M. *Stroke* 2010;41:397–401.
 21. Man-Son-Hing M, Laupacis A. *Arch Intern Med* 2003;163:1580–6.
 22. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, et al. *Arch Intern Med* 2000;160:41–6.
 23. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, et al. *Lancet* 2006;367:1903–12.
 24. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, et al. *N Engl J Med* 2009;360:2066–78.
 25. Veltkamp R, Hacke W. *Nervenarzt* 2011;82:180, 2–4, 6–9.
 26. Steffel J, Braunwald E. *Eur Heart J* 2011;32:1968–76, 76a.
 27. Moser M, Bode C. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136:1966–70.
 28. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1520–9.
 29. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:1–22.
 30. Rupprecht HJ, Blank R. *Drugs* 2010;70:2153–70.
 31. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, et al. *Lancet* 2008;372:31–9.
 32. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, et al. *N Engl J Med* 2008;358:2765–75.
 33. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, et al. *N Engl J Med* 2008;358:2776–86.
 34. Eikelboom JW, Weitz JI. *Lancet* 2008;372:6–8.
 35. Turpie AG. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238–47.
 36. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
 37. Perzborn E, Kubitzka D, Misselwitz F. *Hamostaseologie* 2007;27:282–9.
 38. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, et al. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510.
 39. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:841–4.
 40. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, et al. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
 41. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1875–6.
 42. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292–303.
 43. Stangier J, Clemens A. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15(Suppl 1):9S–16S.
 44. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, et al. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386–99.
 45. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, et al. *Am Heart J* 2009;157:805–10, 10e1–2.
 46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
 47. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. *Lancet Neurol* 2010;9:1157–63.
 48. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, et al. *Circulation* 2011;123:2363–72.
 49. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, et al. *Can J Cardiol* 2011;27:74–90.
 50. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, et al. *Circulation* 2012 Jan 3.
 51. Uchino K, Hernandez AV. *Arch Intern Med* 2012 Jan 9.
 52. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, et al. *Circulation* 2011;123:104–23.
 53. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, et al. *Ann Intern Med* 2011;155:660–7, W204.
 54. Jacobs JM, Stessman J. *Arch Intern Med* 2011;171:1287–8.
 55. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, et al. *Circulation* 2011;123:131–6.
 56. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, et al. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74–81.
 57. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, et al. *Drug Metab Dispos* 2010;38:448–58.
 58. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, et al. *Am Heart J* 2010;159:348–53e1.
 59. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, et al. *Am Heart J* 2010;159:331–9.
 60. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, et al. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
 61. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, et al. *Lancet Neurol* 2012;11:225–31.
 62. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, et al. *Am Heart J* 2010;160:635–41.

PPT – Bücherforum

Repetitorium Schmerztherapie

Zur Vorbereitung auf die Prüfung „Spezielle Schmerztherapie“. Von **Justus Benrath, Michael Hatzenbühler, Michael Fresenius und Michael Heck**. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Springer, Heidelberg 2012. XII, 192 Seiten, 25 Abbildungen. Broschiert. 34,95 Euro.

Das Repetitorium Schmerztherapie erscheint bereits in dritter, komplett überarbeiteter und aktualisierter Auflage. Es

folgt stringent den Weiterbildungsinhalten der Bundesärztekammer für die Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“. In knapper, aber dennoch verständlicher und einprägsamer Form vermittelt es mit zahlreichen Tabellen und Algorithmen zu Diagnostik und Therapie die wesentlichen Grundlagen über Schmerzentstehung und -verarbeitung, Pharma- und Phytotherapie, invasive Therapieverfahren, Akutschmerztherapie sowie diagnostische und therapeutische Aspekte der häufigsten Schmerzerkrankungen, beispielsweise Tumor-, Kopf- und Rückenschmerzen. Aktuelle Leitlinien zu Rückenschmerzen, dem

Fibromyalgiesyndrom und der Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen wurden in diese Neuauflage integriert.

Das Buch ist nicht nur bestens zur Prüfungsvorbereitung zwecks Erlangung der Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“ geeignet, sondern aufgrund vieler konkreter Praxistipps und nützlicher Hinweise zu Indikationen, Pharmakokinetik und Wirkungsmechanismen auch ein wertvoller Begleiter im Praxis- und Klinikalltag.

Dr. Uwe Junker,
Reimscheid