



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer oraler Antikoagulantien mittels Clusteranalyse und Netzwerk-Metaanalyse**

Autor: Svetlana Marx  
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

Anhand von Netzwerk-Metaanalysen wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit der neuen oralen direkten Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren quantitativ verglichen. Die publizierten Studien zur postoperativen Thromboembolieprophylaxe nach elektivem Hüft- und Kniegelenksersatz und Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern wurden über PubMed, EMBASE und im Studienregister (ClinicalTrial.gov) identifiziert. Die Substanzen Ximelagatran, Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban wurden in die Analyse aufgenommen. Es handelte sich bei allen Studien um prospektive, randomisierte und kontrollierte Studiendesigns.

Für die Studien zur postoperativen Thromboembolieprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenksersatz konnten mittels Clusteranalyse homogene Gruppen gebildet werden. Die Aufteilung nach der Studiendauer in  $10 \pm 5$  Tage und  $34 \pm 5$  Tage stellte sich als wichtigstes Kriterium für die Clusterbildung heraus. Ximelagatran wurde wegen der Heterogenität ( $p < 0,01$ ) zwischen den Studien bei primärem Endpunkt venöse Thromboembolie (VTE) aus der Netzwerk-Metaanalyse ausgeschlossen. In der NMA der Kurzzeitstudien ( $10 \pm 5$  Tage) zur postoperativen Thromboembolieprophylaxe mit neuen direkten oralen Antikoagulantien (NOAK) nach Hüft- und Kniegelenksersatz führte Rivaroxaban  $1 \times 10$  mg pro Tag am wirksamsten zur Prävention postoperativer VTE. Unter beiden Dosierungen von Dabigatran ( $1 \times 150$  mg pro Tag,  $1 \times 220$  mg pro Tag) trat die VTE häufiger auf als bei der Behandlung mit Rivaroxaban  $1 \times 10$  mg pro Tag (Odds Ratio (OR) = 2,26, Konfidenzintervall (KI) = (1,58; 3,23),  $p < 0,001$  und OR(KI) = 1,95 (1,39; 2,73),  $p < 0,001$ ). Der indirekte Vergleich zwischen Rivaroxaban  $1 \times 10$  mg pro Tag und Apixaban  $2 \times 2,5$  mg pro Tag brachte schwach signifikantes Ergebnis zugunsten von Apixaban ( $p = 0,0546$ ). Bei der Langzeitbehandlung ( $34 \pm 5$  Tage) waren Rivaroxaban  $1 \times 10$  mg pro Tag und Apixaban  $2 \times 2,5$  mg pro Tag wirksamer als Dabigatran ( $p < 0,01$ ). Die Analyse zu schweren Blutungen und Mortalität bei der Kurzzeit- und Langzeitbehandlung zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Für die Studien zur Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern wurde die Netzwerk-Metaanalyse mit drei Studien (RE-LY, ROCKET AF und AVERROES) durchgeführt. Die Studien mit Ximelagatran (SPORTIF III und V) wurden wegen der Heterogenität ( $p = 0,03$ ) des primären Endpunkts Schlaganfall/systemische Embolie ausgeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zeigten einige Unterschiede für CHADS-2 Score als Risikoscore für das Auftreten von Embolien bei Vorhofflimmern. Unter Dabigatran  $2 \times 110$  mg pro Tag trat Schlaganfall/systemische Embolie häufiger auf als bei der Behandlung mit Dabigatran  $2 \times 150$  mg pro Tag (OR = 1,38 KI = (1,02; 1,88),  $p = 0,0364$ ). Auch im Vergleich zu Rivaroxaban  $1 \times 20$  mg pro Tag zeigte Dabigatran  $2 \times 150$  mg pro Tag bessere Wirkung (OR = 0,74 KI = (0,56; 0,98),  $p = 0,0388$ ). Schwere und intrazerebrale Blutungen traten unter Dabigatran  $2 \times 110$  mg pro Tag seltener auf als bei der Antikoagulation mit Rivaroxaban  $1 \times 20$  mg pro Tag (OR = 0,78 KI = (0,63; 0,96),  $p = 0,0184$ ). Dabigatran  $2 \times 150$  mg pro Tag und Rivaroxaban  $1 \times 20$  mg pro Tag verursachten mehr schwere Blutungen als Apixaban  $2 \times 5$  mg pro Tag (OR(KI) = 1,35(1,10; 1,66),  $p = 0,0038$  und OR(KI) = 1,48(1,21; 1,81),  $p = 0,0002$ ).

Die Netzwerk-Metaanalysen zeigten deutlich Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit NOAKs zur postoperativen VTE-prophylaxe nach elektivem Knie- oder Hüftgelenksersatz sowie bei Vorhofflimmern. Die eingesetzte Clusteranalyse führte zu homogenen Gruppenbildungen vor Durchführung einer Meta-Analyse und Netzwerk-Metaanalyse.