

Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)

Neue Dimension in der Antikoagulation: Implikationen für Arzt und Patient?

Die neuen oralen Antikoagulantien wurden und werden als vielversprechende Kandidaten für die Ablösung der Vitamin-K-Antagonisten in breit angelegten Studien untersucht - Thema eines Symposiums an der diesjährigen GTH-Jahrestagung in Wiesbaden.

Bei der Therapie von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien besteht ein deutlicher Verbesserungsbedarf, und zwar bei allen drei zentralen Problemkreisen, sagte **Prof. Rupert Bauersachs**, Direktor der Medizinischen Klinik IV des Klinikums Darmstadt zu Beginn seines Vortrags an der Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. Angesprochen sind die initiale Akutbehandlung mit Heparinen, die Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten und die weiterhin ungeklärte Frage nach der Dauer der antikoagulativen Behandlung. «Das Hauptproblem ist aber eindeutig die Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten. Aufgrund zahlreicher Probleme mit den VKA, insbesondere das schmale therapeutische Fenster mit den dadurch erforderlichen Kontrollen des Gerinnungsstatus, wird leider vielen Patienten bei chronischen Erkrankungen wie Vorhofflimmern eine wirksame Sekundärprophylaxe vorenthalten», so der Angiologe. Gefragt seien daher effektive, sichere und einfach zu verabreichende Antikoagulantien, die über definierte Angriffspunkte im Gerinnungssystem verfügen und kein Monitoring oder Dosisanpassungen erfordern.

Die beiden am weitesten in der Entwicklung fortgeschrittenen neuen oralen Antikoagulantien sind gemäss Prof. Bauersachs der direkte Thrombininhibitor Dabigatran und der direkte Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban. Beide Verbindungen sind in den EU-Ländern zur postoperativen Prophylaxe nach Hüft- oder Kniegelenkersatz in verschiedenen Ländern bereits zugelassen (in der Schweiz ist nur Rivaroxaban unter dem Handelsnamen Xarelto® zugelassen und zwar für die postoperative Prophylaxe nach grösseren orthopädischen Eingriffen).

Die vielversprechenden Kandidaten für die Ablösung der Vitamin-K-Antagonisten wurden bzw. werden in breit angelegten Studien bei den Indikationen der venösen Thromboembolie, der Lungenembolie, der Hirn Schlagprophylaxe bei Vorhofflimmern, in der Thromboseprävention bei hospitalisierten Patienten und in der Sekundärprävention beim akuten Koronarsyndrom untersucht.

Künftig nur noch eine Tablette?

«Rivaroxaban ist eine Substanz, die die Ansprüche an ein ideales Antikoagulans schon weitestgehend erfüllt», so Prof. Bauersachs weiter. Der Wirkstoff hemmt nicht nur den frei im Plasma zirkulierenden Faktor Xa, sondern auch den im Prothrombinase-Komplex oder im Thrombus gebundenen. Da Rivaroxaban somit

auch das Thrombuswachstum verhindert, ist der Wirkstoff sowohl für die Akut- als auch für die Langzeitbehandlung von venösen Thromboembolien VTE von Interesse. In der EINSTEIN-DVT-Studie habe sich Rivaroxaban gemäss des Experten bei der Akutbehandlung einer symptomatischen proximalen DVT der Standardtherapie bestehend aus Enoxaparin für mindestens 5 Tage, gefolgt von einem Vitamin K-Antagonisten (INR 2-3) als mindestens gleichwertig erwiesen (1).

«Ob wir künftig für die gesamte antikoagulative Therapie der tiefen Beinvenenthrombosen – also in der Akuttherapie und in der Langzeitprophylaxe – nur noch eine einzige Substanz benötigen, ist eine Frage, die wir sicher in den nächsten Jahren beantworten werden», vermutet der Leiter der EINSTEIN-DVT-Studie. «Rivaroxaban stellt jedenfalls für den Arzt wie für den Patienten eine einfache und wirksame Alternative dar».

DVT-Therapie: Wie weiter nach drei Monaten?

Mit der Dauer der Antikoagulation im Rahmen der Sekundärprävention befasste sich **Prof. Iris Baumgartner**, Direktorin und Chefärztin der Universitätsklinik für Angiologie am Inselspital, Bern. Gemäss Baumgartner sind Thrombusrezidive nach venösen Thromboembolien mit einer erheblich hohen Mortalität von 5 bis 12 % verbunden. Auf der anderen Seite geht die Sekundärprävention mit Vitamin-K-Antagonisten mit einer Blutungsrate von durchschnittlich 1-2 % pro Jahr einher. «Wir müssen Nutzen und Risiko einer Langzeitantikoagulation daher unbedingt berücksichtigen», so Prof. Baumgartner.

Bei Patienten mit begrenzter Thrombose, klarem Auslöser und Erstereignis empfehlen die aktuellen ACCP Guidelines, nach 3 Monaten Behandlung einen Entscheid über Abbruch oder Fortführung der Therapie vorzunehmen (2). «In Therapiestudien hat sich gezeigt, dass die Ereignisrate für Thromboembolien bei Patienten mit einem transienten Risikofaktor und einer nicht ausgedehnten Thrombose nach 3 Monaten in ein Plateau übergeht, auf dem sich Nutzen und Risiko die Waage halten.» Zu diesem Zeitpunkt sollte daher anhand der bekannten Faktoren wie Auslöser, Ausmass und Lokalisation der Thrombose abgeschätzt werden, ob der Verlauf eher mit einer niedrigen Rezidivrate (<2%/Jahr) oder eher mit einer kritisch hohen Rezidivrate (>5%) verbunden ist.

«Bei Patienten mit niedrigem Risiko, das heisst Erstereignis mit nicht ausgedehnter DVT und provozierendem Auslöser der Thrombose, ist eine Verlängerung der Antikoagulation über 3 Monate hinaus eindeutig nicht indiziert», betonte Prof. Baumgartner. Bei Patienten mit ausgedehnten Becken-/Oberschenkelvenenthrombosen mit Rezidivraten wie bei einem Tumorpatienten ist die Indikation für eine Langzeitkoagulation dagegen klar vorhanden.

Erste Langzeit-Therapiestudie gibt Auskunft

Hinweise auf die optimale Dauer einer Langzeitantikoagulation mit vorangegangenen thromboembolischem Ereignis lieferte die EINSTEIN-Extension-Studie (1). Sie stellt die erste Therapiestudie mit einer 6 Monate überschreitenden Behandlungsdauer dar. An der placebokontrollierten Überlegenheitsstudie nahmen 1200 ehemalige Patienten der Studien EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-PE (Therapie der Lungenembolie) teil, bei denen eine unklare Prognose vorlag. Ausgeschlossen waren Patienten mit eindeutig niedrigem Risiko und klar indiziertem Behandlungsende nach 3 Monaten sowie DVT-Patienten mit klarer Indikation für eine Langzeitprophylaxe.

Die bereits 3, 6 oder 12 Monate mit Antikoagulantien behandelten Studienteilnehmer erhielten nach Randomisierung für weitere 6 oder 12 Monate entweder Rivaroxaban 20 mg 1x täglich oder ein Placebo. Das relative Risiko für symptomatische rezidivierende VTE war in der Rivaroxaban-Gruppe im Vergleich zu Placebo um 82% niedriger (Abb. 1).

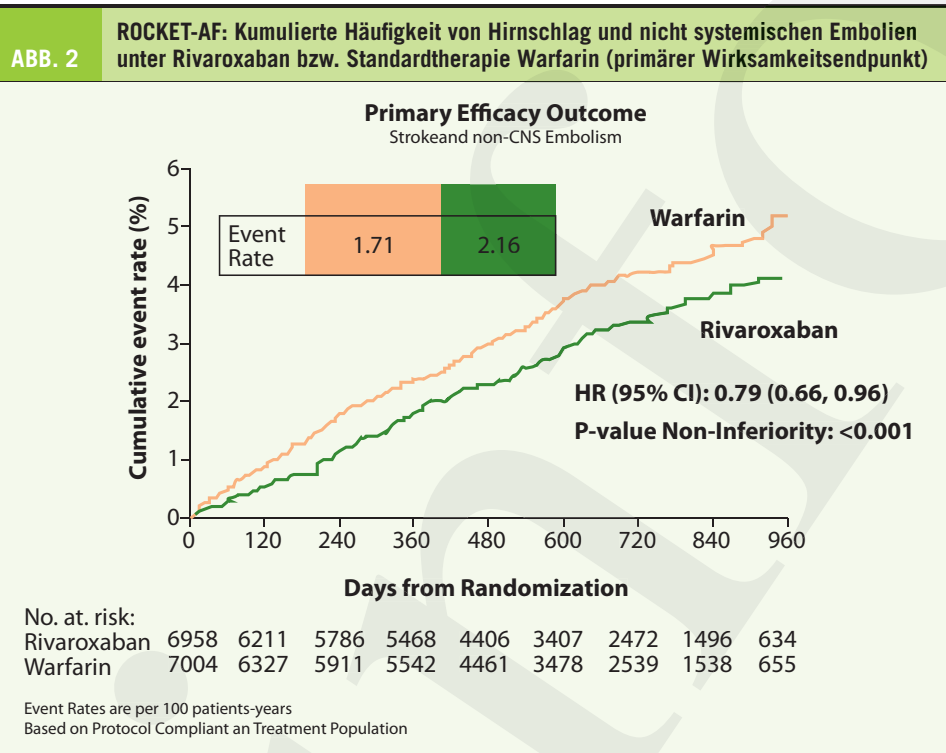
Schwere Blutungen traten unter Rivaroxaban nicht gehäuft auf (0,7% vs. 0%). «Es wurden keine Blutungen mit Todesfolge oder Blutungen in kritischen Organregionen registriert. Ausserdem bestanden keinerlei Anzeichen für eine Lebertoxizität», berichtete Prof. Baumgartner.

Rivaroxaban eröffnet neue Perspektiven in der Kardiologie

Der direkte orale Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban wird aktuell auch in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Thromboembolien bei Vorhofflimmern untersucht. Die ROCKET AF-Studie, eine ereignisgesteuerte, prospektive, randomisierte, doppelblind durchgeführte Phase-III-Studie bei 14264 Patienten mit Vorhofflimmern und einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 3,5, verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin. Prof. Christoph Bode, Ärztlicher Direktor der Abteilung Kardiologie und Angiologie von der Universitätsklinik Freiburg im Breisgau, erläuterte die Ende 2010 am Kongress der American Heart Association (AHA) in Chicago vorgestellte Studie (3).

In dieser erwies sich Rivaroxaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt (jährliche Rate an Schlaganfällen) als signifikant nicht unterlegen. Das orale Antikoagulans reduzierte die Ereignisrate für Schlaganfälle und systemische Thromboembolien um 21% (1,70% vs. 2,15%, $p < 0,015$ für Überlegenheit, Abb. 2), solange die Patienten die Medikation einnehmen.

Beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere oder nicht-schwere klinisch relevante Blutungen) erwies sich Rivaroxaban in der ROCKET-AF-Studie gegenüber Warfarin als mindestens ebenbürtig (14,91% vs. 14,52%; $p = 0,442$). Jedoch kamen intrakra-



nielle Blutungen, schwere Organblutungen und tödlich verlaufende Blutungen unter Rivaroxaban signifikant seltener vor als unter Warfarin».

«Daraus folgt, dass Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern bei mittlerem bis hohem Risiko nicht nur als eine mindestens ebenso wirksame, sondern als auch eine sehr sichere Alternative zu Warfarin zu betrachten ist», sagte das Mitglied des internationalen ROCKET-AF Steering Committees. Damit könnten Patienten, die aus Angst vor Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten bislang trotz vorliegender Indikation keine antikoagulative Therapie erhalten, in absehbarer Zeit adäquat behandelt werden. Die vollständigen Daten der ROCKET-AF Studie sollen im Sommer 2011 publiziert werden.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Bayer Vital Mittagssymposium an der 55. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) in Wiesbaden

Literatur:

1. EINSTEIN Investigators: Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510. Epub 2010 Dec 3.
2. Jack Hirsh, Gordon Guyatt, Gregory W. Albers, Robert Harrington, and Holger J. Schönemann. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* June 2008 133:6 suppl 110S-112S; doi:10.1378/chest.08-0652
3. Califf R. LBCT I: Abstract 21839. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions 2010; Nov. 13-17, 2010; Chicago.