

Behandlung und Prävention venöser Thromboembolien

Hohe Rezidivrate bei idiopathischen VTE

Anfang April wurde mit Apixaban ein weiterer moderner Gerinnungshemmer für die Behandlung und Prävention venöser Thromboembolien in der Schweiz zugelassen. Er hat im Vergleich zur Standardtherapie ein gutes Sicherheitsprofil.



Nils Kucher

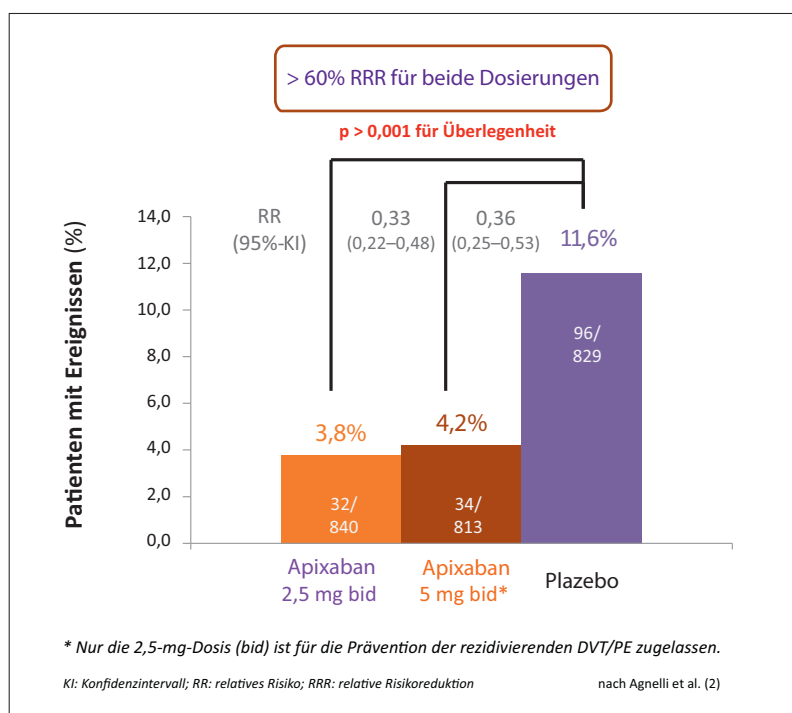
«Die Inzidenz von Thrombose und Lungenembolie beträgt etwa 1/1000», sagte Prof. Nils Kucher, Leitender Arzt, Klinik für Angiologie, Universitäts-spital Bern, in Zürich am Media Round Table der Firma Pfizer, der in Allianz mit Bristol-Myers Squibb durchgeführt wurde. Circa die Hälfte aller venösen Thromboembolien (VTE) wird im Spital erworben. Die Immobilisation ist dabei ein wichtiger Risikofaktor. Die übrigen 50 Prozent treten idiopathisch, das heisst unprovziert auf. Trotz der bekannten Behandlungsschwierigkeiten mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA), wie dem verzögerten Wirkungseintritt, der unspezifischen Wirkung, zahlreichen Interaktionen und dem schmalen therapeutischen Fenster, stellen diese eine wirksame Therapie dar. Schwieriger ist die Situation in der Langzeittherapie. «Wie sich anhand des Schweizerischen Thromboseregisters zeigte, wird die Behandlung mit VKA oftmals nach 6 Monaten gestoppt», sagte Kucher. Besonders idiopathische VTE haben aber innerhalb der ersten 12 Monate ein hohes Rezidivrisiko. VTE sind die dritthäufigste kardiovaskuläre

Todesursache weltweit. Allein in Europa sind jährlich schätzungsweise 500 000 Todesfälle direkt oder indirekt auf eine VTE zurückzuführen (1).

Vergleichbare Wirkung, weniger Blutungen

Mit der Zulassung von Apixaban (Eliquis®) wird das Armamentarium an neuen Antikoagulanzen (NOAK) zur Behandlung und Prävention von VTE ergänzt. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der beiden Studien AMPLIFY und AMPLIFY-EXT (2, 3). Die AMPLIFY-Studie untersuchte die Wirkung und Verträglichkeit von Apixaban (10 mg bid über 10 Tage, gefolgt von 5 mg bid) bei 5395 Patienten mit einer VTE gegenüber der Standardthe-

rapie (Enoxaparin 1 mg/kg s.c. bid für mind. 5 Tage und Warfarin p.o.; Ziel INR 2,0–3,0) über 6 Monate. Dabei zeigte sich, dass Apixaban gegenüber der Standardbehandlung in der Reduktion rezidivierender symptomatischer VTE oder VTE-bedingter Todesfälle nicht unterlegen war (RR 0,84, 95%-KI 0,60–1,18; $p < 0,001$). Schwere Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) traten unter Apixaban bei 0,6 Prozent auf, verglichen mit 1,8 Prozent der Patienten unter Standardtherapie (RRR 69%). Die Häufigkeit mittelschwerer (clinical relevant non major bleedings) und kombinierter Blutungen war im Vergleich zur Standardtherapie unter Apixaban reduziert. Die Extension-Studie untersuchte den Nutzen einer fortgesetzten Antikoagulation zur Prävention von rezidivierenden VTE. In die Studie wurden 2482 Patienten eingeschlossen, die infolge einer VTE bereits eine sechs- bis zwölfmonatige Antikoagulation erhalten



AMPLIFY-EXT: Apixaban 2,5 mg bid and 5 mg bid waren im Vergleich zu Plazebo in der Prävention des VTE-Rezidivs und der Mortalität überlegen (nach Kucher).

hatten. Während der 12-monatigen Studiendauer erhielten die Patienten entweder 2,5 mg bid oder 5 mg bid Apixaban oder ein Placebo. In dieser Zeit kam es bei 32/840 (3,8%) Patienten, die eine niedrige Dosis und 34/813 (4,2%), die eine höhere Dosis des direkten Faktor-Xa-Inhibitors erhalten hatten, zu einer erneuten symptomatischen VTE oder Tod jeglicher Ursache (*Abbildung*). Im Vergleich dazu waren es unter Placebo 96/829 (11,6%). Was die Sicherheit der verlängerten Therapie betraf, so war die Häufigkeit schwerer Blutungen unter beiden Dosierungsregimen vergleichbar mit Placebo. Apixaban ist in der Schweiz mit einer Dosierung von 2,5 mg bid zur Prävention rezidivierender VTE zugelassen. «Ein grosser Vorteil dieses Medikaments ist die deutlich verbesserte Sicherheit gegenüber Vitamin-K-Antagonisten», sagte Kucher. Vergleiche man die Ergebnisse der einzelnen Studien mit NOAK, so sehe man, dass die

Substanzen gleich wirksam sind in der Prävention rezidivierender VTE. «Den Unterschied bei Apixaban macht die gute Sicherheit.»

Parenteral antikoagulieren oder NOAK?

Die ESC-Guidelines 2014 zur Behandlung der Lungenembolie (LE), die auch zur Thromboetherapie herangezogen werden, empfehlen, bei klinischem Verdacht auf eine mittelschwere bis schwere LE initial parenterale Antikoagulation einzusetzen (Kl. 1 C) (4). Parallel dazu sollte eine Behandlung mit VKA begonnen werden (Kl. 1 B). Als Alternative zu einer parenteralen Antikoagulation mit VKA können bei stabilen Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) eingesetzt werden. «Während bei einer provozierten VTE aufgrund der niedrigen Rezidivrate eine 3-monatige Antikoagulation in der Regel ausreichend

ist, sollte bei einer idiopathischen VTE wann immer möglich eine Langzeitbehandlung erfolgen», empfahl Kucher. Keine klaren Empfehlungen existieren betreffend der Therapiedauer: Diese liege im Ermessen des Arztes und sei unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken sowie in Absprache mit dem Patienten festzulegen. ❖

Regina Scharf

1. Cohen AT et al.: Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98 (4): 756-764.
2. Agnelli G et al.: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 799-808.
3. Agnelli G et al.: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8): 699-708.
4. Konstantinides SV: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35 (45): 3145-3146.