

Orale Gerinnungshemmer

Die ersehnte Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten?

Zurzeit tut sich eine Menge bei der Entwicklung neuer oraler Gerinnungshemmer, manche sind bereits auf dem Markt, andere stehen kurz vor der Zulassung. Man hofft, dass sie künftig eine einfachere Antikoagulation in der Praxis ermöglichen werden.

Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin, das vorwiegend in den USA eingesetzt wird, oder das in Europa gebräuchliche Phenprocoumon (Marcumar®) sind zwar gute Gerinnungshemmer, ihre Anwendung ist jedoch relativ schwierig. Nicht einmal jeder zweite Patient lässt sich damit optimal einstellen, weil viele Substanzen und

Nahrungsmittel erhebliche Konzentrationsschwankungen im Blut bewirken können. Eine engmaschige Kontrolle ist darum unerlässlich – ein weiterer Minuspunkt für diese Substanzklasse. Grosse Hoffnungen setzt man darum auf neue orale Gerinnungshemmer, einigen davon wurde am ESC in Stockholm besondere Aufmerksamkeit zuteil.



Stuart J. Connolly

Apixaban bei Vorhofflimmern

Apixaban ist ein direkter Faktor-Xa-Hemmer. Dr. Stuart J. Connolly von der McMaster University Ontario, Kanada, stellte am ESC die Resultate einer Studie vor, in welcher Apixaban mit Acetylsalicylsäure (ASS) zur Schlaganfallprävention bei rund 5600 Patienten mit Vorhofflimmern verglichen wurde, die kein Warfarin einnehmen konnten (AVERROES-Studie: Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent strokes). Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da eine Zwischenauswertung erwartungsgemäss einen Vorteil zugunsten des Apixabans ergab. Schlaganfall oder systemische Embolie waren mit ASS häufiger (3,9 vs. 1,7% pro Jahr; HR: 0,49; $p < 0,001$). Die Blutungsraten waren bei beiden Substanzen fast gleich (1,4 vs. 1,6% pro Jahr; statistisch nicht signifikant). «Behandelt man 1000 Patienten ein Jahr lang mit Apixaban anstelle von ASS, verhindert man dadurch 18 Schlaganfälle, 10 Todesfälle und 31 Spitaleinweisungen wegen kardiovaskulärer Ereignisse», verdeutlichte Connolly die



Freek Verheugt

Grössenordnung des Apixabaneffekts im Vergleich mit ASS. Auf der anderen Seite müsse man aber mit zwei zusätzlichen schweren Blutungen rechnen, auch wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant sei, fügte er hinzu. Wie es im direkten Vergleich für Apixaban mit Warfarin aussieht, weiss man noch nicht. Eine entsprechende Studie läuft (ARISTOTLE).

Rivaroxaban bei tiefen Venenthrombosen

Während sich Apixaban noch in internationalen Zulassungsverfahren befindet, ist Rivaroxaban (Xarelto®) bereits für bestimmte Indikationen zugelassen (in der Schweiz zur Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen). Professor Harry R. Büller, Academic Medical Center Amsterdam, stellte am ESC in Stockholm nun die Resultate einer Studie vor, bei der Rivaroxaban mit Vitamin-K-Antagonisten bei rund 3400 Patienten mit tiefen Venenthrombosen verglichen wurde (EINSTEIN-DVT-Studie; siehe auch Seite 19). Hierbei erwies sich Rivaroxaban bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit als ebenbürtig gegenüber der Standardtherapie (initial Enoxaparin, dann Warfarin oder Acenocoumarol).

Dabigatran bei Vorhofflimmern

Der Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa®) ist ebenfalls zur Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen zugelassen, in der Schweiz jedoch noch nicht verfügbar (Stand: 15. September 2010). In seinen «Take home messages» für Praktiker erinnerte Professor Panos E. Vardas, Universitätsklinikum Heraklion, Griechenland, an die bereits im Herbst letzten Jahres publizierte Resultate der RE-LY-Studie, in welcher verschiedene Dabigatrandosierungen mit Warfarin bei Risikopatienten mit Vorhofflimmern verglichen wurden. Hierbei zeigte sich, dass bei der höheren Dosierung (2 x 150 mg/Tag) weniger Schlaganfälle bei annähernd gleicher Blutungsrate auftraten, während die niedrigere Dosis (2 x 110 mg/Tag) bezüg-

lich der Schlaganfallprävention dem Warfarin ebenbürtig war, aber weniger Blutungen verursachte.

Blutungsrisiko bei Älteren nicht unterschätzen

Man spreche viel über die Vorteile von Antikoagulation und Plättchenhemmung, aber kaum über deren Komplikationen die Blutungen, erinnerte Professor Freek Verheugt vom OLVG Hospital Amsterdam. In den Studien würden eher die relativ gesünderen, jüngeren Patienten erfasst, aber «wir sehen, dass etwa 10 Prozent der älteren Patienten gegenüber 5,6 Prozent der jüngeren an einem akuten Koronarsyndrom sterben und die älteren gleichzeitig ein höheres Blutungsrisiko unter Antikoagulation aufweisen», sagte Verheugt. Da in Studien nur handverlesene Kollektive untersucht würden, seien Register umso wichtiger. Diese zeigten ein realistischeres Bild der Patienten in der Praxis, auch wenn die Daten nur retrospektiv und darum mit Vorsicht zu interpretieren seien. Als Beispiel nannte Verheugt die Herzinfarktregister GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) und NRMI (National Registry of Myocardial Infarction), die einen Anteil von zirka 28 Prozent über 75-Jähriger aufweisen, während dieser in klinischen Studien in der Regel nur halb so hoch sei.

Mit dem Einzug der dualen Plättchenhemmung in die Praxis habe sich gezeigt, dass insbesondere ältere Patienten

dadurch ein erhöhtes Blutungsrisiko tragen. So meinte Verheugt: «Im Vergleich mit jüngeren Patienten scheinen die älteren eher von einer einfachen plättchenhemmenden Therapie mit ASS zu profitieren als von der dualen Plättchenhemmung.»

Auch bei den Antikoagulanzen sei das Blutungsrisiko für ältere Personen höher als für jüngere, wobei die Risiko-steigerung mit dem Alter für verschiedene Substanzen unterschiedlich stark ausgeprägt sei, sagte Verheugt. So ist beispielsweise bekannt, dass der Risikofaktor Alter bei Enoxaparin stärker ins Gewicht fällt als bei unfraktioniertem Heparin. Spezielle Studien zum Blutungsrisiko der neuen oralen Gerinnungshemmer bei über 75-Jährigen gibt es noch nicht.

Renate Bonifer

Quellen:

AVERROES: Apixaban versus acetylsalicylic acid (ASA) to prevent strokes. Session Hot Line III. ESC Stockholm, 31. August 2010.

EINSTEIN DVT: Oral rivaroxaban versus standard therapy in the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis and long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. Session Hot Line III. ESC Stockholm, 31. August 2010.

Arrhythmia and pacing. Session: Take home messages for practitioners. ESC Stockholm, 31. August 2010.

Antiplatelet/anticoagulant treatment and risk of bleeding. Session: Therapeutic challenges in octogenarians with ischaemic heart disease. ESC Stockholm, 29. August 2010.