

Antikoagulation – die Zukunft hat begonnen

Neue orale Antikoagulanzen bei prothetischem Gelenkersatz und bei Vorhofflimmern

Gleich drei neue orale Antikoagulanzen bewerben sich um die Nachfolge der nicht immer leicht zu handhabenden Vitamin-K-Antagonisten zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach orthopädischen Eingriffen beziehungsweise von Hirnschlägen bei Vorhofflimmern. Der Faktor-Xa-Hemmer Apixaban wurde an einem Symposium der Firmen Bristol-Myers Squibb und Pfizer AG anlässlich des SGIM-Kongresses in Basel vorgestellt.

Prof. Wolfgang Korte, Kantonsspital St. Gallen, gab zunächst einen kurzen Überblick zur klinischen Pharmakologie der neuen oralen Antikoagulanzen. Diese umfassen bisher zwei direkte Faktor-Xa-Hemmer (Apixaban [Eliquis®] und Rivaroxaban [Xarelto®]) sowie einen direkten Thrombinhemmer (Dabigatranetexilat [Pradaxa®]). Während die beiden Faktor-Xa-Hemmer ohne metabolische Aktivierung wirken, ist Dabigatran ein Prodrug. Ein praktisch wichtiger Unterschied ergibt sich auch bei der Ausscheidung (*Tablette*). Apixaban wird direkt intestinal, biliär und nur zu einem geringen Teil (27%) renal ausgeschieden. Damit sind auch bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance 30–15 ml/min) keine Dosisanpassung nötig.

Vorteile bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die adäquate Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) hat hohe Priorität, denn auch heute bedingen VTE in Europa vielfach höhere jährliche Mortalitätsraten als andere gefürchtete Todesursachen wie Brust- oder Prostatakrebs, erklärte Prof. Alain Borgeat, Universitätsklinik Balgrist Zürich. Orthopädische Patienten haben bei elektiven Eingriffen zur Versorgung mit Hüft- oder Knie-Totalendoprothesen (TEP) ein hohes VTE-Risiko. Fast 80 Prozent der tiefen Venenthrombosen (TVT) verlaufen klinisch stumm, und nur 30 Prozent der tödlichen Lungenembolien (LE) wurden unmittelbar vor dem Tod auch entdeckt. Eine Langzeit-VTE-Prophylaxe, dies hat eine Vielzahl von Studien mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularen Heparinen gezeigt, ist bei Hüft- oder Knie-TEP vorteilhaft. Wichtig zu wissen: Das VTE-Risiko nach Hüft- oder Knie-TEP überdauert die Hospitalisationszeit – und die medikamentöse Prophylaxe wird oft für einen zu kurzen Zeitraum verordnet.

Gefürchtet sind in Zusammenhang mit der VTE-Prophylaxe schwere Blutungen inklusive Blutungen im Operationsgebiet. Sie erhöhen das Risiko für Wundinfektionen, die Hospitalisationsdauer und die Transfusionsrate. Damit beeinflussen Blutungen auch die Rehabilitationszeit, können das funktionelle Operationsergebnis ungünstig beeinflussen und sogar tödlich enden.

Hinsichtlich der Verhütung von TVT und LE sowie der Blutungsgefahr müssen sich die neuen oralen Antikoagulanzen an der heutigen Standardprophylaxe, zum Beispiel mit Enoxaparin (Clexane®), messen. Entsprechende Studien mit Apixaban (ADVANCE 2 u. 3) zeigten hinsichtlich der VTE-Prophylaxe einen besseren Effekt ohne signifikant höheres Risiko schwerer Blutungen im Vergleich zu Enoxaparin (1, 2). Für orthopädische Chirurgen ist der Beginn der postoperativen Prophylaxe ein wichtiges Thema. Innerhalb der ersten zwölf Stunden nach dem Eingriff müssen potenzielle Vorteile einer Frühantikoagulation gegen das Risiko einer Blutungskomplikation abgewogen werden. Direkte randomisierte Vergleiche zwischen Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran gibt es bisher nicht. Wie bei allen oralen Medikamenten ist der Einfluss von Übelkeit und Erbrechen als Operationsfolge unter Allgemeinanästhesie zu beachten. Eine Initiierung der Apixabanprophylaxe 12 bis 24 Stunden nach dem Eingriff ermöglicht den Beginn am Morgen nach der Operation, lässt genügend Zeit um den Patienten zu beobachten und die Gerinnung zu stabilisieren; zudem ist postoperatives Erbrechen zu diesem Zeitpunkt unwahrscheinlich. Als Vorteil gegenüber den renal ausgeschiedenen niedermolekularen Heparinen ist für Apixaban der geringe Anteil der Ausscheidung über die Nieren anzusehen, sagte Prof. Borgeat.

Zur Entfernung epiduraler oder spinaler Katheter gibt es bis jetzt noch keine klinische Erfahrung. Als Empfehlung nannte Prof. Borgeat, Epidural- beziehungsweise Spinal-

katheter mindestens fünf Stunden vor der ersten Apixabangabe zu ziehen.

Für die VTE-Prophylaxe ist es wichtig, dass sie lückenlos auch nach der Spitalentlassung noch weitergeführt wird. Hier ist die orale Verabreichung der subkutanen Applikation überlegen. Mit subkutanen Injektionen von niedermolekularen Heparinen bleibt die Compliance bei rund 50 Prozent der Patienten unvollständig. Anhand der Erfahrungen bei 215 Patienten und einem Follow-up von sechs Wochen konnte Prof. Borgeat über eine vollständige Compliance bei 96 Prozent der per os antikoagulierten Patienten berichten: «Undifferenzierte Patienten hatten Bedenken wegen der Kosten, unzufriedene Patienten hatten Komplikationen.»

Vorhofflimmern bleibt zu oft unerkannt

Ab etwa 65 Jahren nimmt die Häufigkeit von Vorhofflimmern sowohl bei Frauen wie Männern deutlich zu, erinnerte Prof. Georg Noll, Universitätsspital Zürich. Menschen mit Vorhofflimmern haben eine höhere Mortalität und höhere kardiovaskuläre Risiken. Für die plättchenhemmende Therapie bei Vorhofflimmern haben die ACTIVE-Studien gezeigt, dass eine duale Therapie mit Clopidogrel plus Aspirin einer oralen Prophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten nicht überlegen ist, sondern zu mehr Ereignissen und mindestens so vielen Blutungen führt (3, 4). Die duale Therapie ist der einfachen Aspirinprophylaxe zwar überlegen, dies wird aber mit mehr Blutungen erkauft.

Die Indikation zur antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern wird heute anhand des CHADS₂-Score gestellt. Zwei Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern erhalten heute gar kein Warfarin. Nach dieser Rhythmusstörung bei jeder sich bietenden Gelegenheit zu suchen, ist daher oberstes Gebot, mahnte Prof. Noll.

Die höhere Dosis von Dabigatran (150 mg) war in der RE-LY-Studie zur Verhütung von Stroke oder systemischen Embolien Warfarin deutlich überlegen, ging aber mit fast ebenso häufigen schweren Blutungen einher, während die niedrige Dabigatran-Dosis (110 mg) embolische Ereignisse gleich gut verhinderte wie Warfarin und weniger Blutungen verursachte als dieses (5).

Intrakranielle Blutungen waren unter beiden Dosierungen des direkten Thrombinhemmers signifikant seltener als unter Warfarin. «Dieses Phänomen gilt für alle neuen oralen Antikoagulanzen, die nicht über den Vitamin-K-Antagonismus wirken», so Prof. Noll.

In der grossen randomisierten Studie mit Rivaroxaban war dieser Faktor-Xa-Hemmer in der Intention-to-treat-Analyse Warfarin nicht unterlegen (6). In der Untergruppe dieser Analyse bei denjenigen Patienten,

die tatsächlich unter der Behandlung standen, jedoch signifikant überlegen, wie Prof. Noll ausführte. Zudem waren die schweren und tödlichen Blutungen unter Rivaroxaban signifikant seltener, die leichten und gastrointestinalen Blutungen jedoch etwas häufiger als mit Warfarin.

Beeindruckende Kombination: weniger Stroke und weniger Blutungen

Zu Apixaban führte Prof. Noll die AVERROES- und die ARISTOTLE-Studie an (7, 8). AVERROES dokumentierte bei Patienten mit Vorhofflimmern, die keine Vitamin-K-Antagonisten einnehmen konnten oder wollten, dass Apixaban (2 × 2,5 mg/die) einer Prophylaxe mit Aspirin (1 × 81–324 mg/Tag) in der Verhütung von Stroke und systemischen Embolien signifikant überlegen war, ohne einen signifikanten Anstieg bei schweren Blutungskomplikationen zu bewirken. Damit ergab sich ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil bei diesen ausgewählten Patienten. Die ARISTOTLE-Studie war in der Anlage den grossen Studien mit Rivaroxaban oder Dabigatran vergleichbar, indem sie Apixaban (2 × 2,5 mg/die) mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin verglich. Beim primären Studienendpunkt (Stroke oder systemische Embolien) dokumentierte sie eine relative Risikoreduktion von 21 Prozent ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit und $p = 0,01$ für Überlegenheit). Beim primären Sicherheitsoutcome schwere Blutungen ergab sich eine relative Risikoreduktion von 31 Prozent ($p < 0,001$). Gegenüber Warfarin wurden signifikant weniger intrakranielle sowie andere schwere Blutungen beobachtet, bei den gastrointestinalen Blutungen war der Unterschied nicht signifikant. Zusätzlich ergab sich auch eine Reduktion der Mortalität um 11 Prozent ($p = 0,047$). Die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie waren in verschiedenen Subgruppen konsistent. Apixaban hatte ein akzeptables Nebenwirkungsprofil, unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, und die Abbruchrate war im Vergleich zu Warfarin geringer.

Eine etwas anschaulichere Darstellung der Studienresultate gab Prof. Noll mit diesen Zahlen: Für 1000 während

Tabelle:

Einige wichtige Eigenschaften der bis heute eingeführten drei neuen oralen Antikoagulanzen

	Apixaban (Eliquis®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Mechanismus	Direkte Faktor-Xa-Hemmung	Direkte Faktor-Xa-Hemmung	Direkte Faktor-II-(Thrombin-)Hemmung
Bioverfügbarkeit	ca. 55%	ca. 90%	ca. 7%
Prodrug	nein	nein	ja
Nahrungsabhängigkeit	nein	nein	nein
Ausscheidung über die Nieren	ca. 27%	ca. 33%	ca. 85%
Mittlere Halbwertszeit	ca. 12 Std.	ca. 9 Std.	ca. 15 Std.
T _{max}	ca. 4 Std.	ca. 4 Std.	ca. 2 Std.

1,8 Jahren mit Apixaban behandelte Patienten mit Vorhofflimmern können im Vergleich zu Warfarin 6 Fälle von Stroke (4 hämorrhagische und 2 ischämische respektive unbekannter Ursache) verhindert sowie schwere Blutungen bei 15 Patienten und Todesfälle bei 8 Patienten verhütet werden.

In der Diskussion betonte Prof. Noll, dass eine Antikoagulation in jedem Fall eine «aggressive» Behandlung darstellt, weshalb solche Patienten regelmässig vom Arzt gesehen werden müssen. Dies gelte auch für mit den neuen oralen Antikoagulanzen Behandelte.

Halid Bas

Referenzen:

1. Connolly SJ et al.: ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators: Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med.* 2011; 155(9): 579–586.
2. Healey JS et al.: Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke.* 2008; 39(5): 1482–1486.

3. Lassen MR et al.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010; 375(9717): 807–815.
4. Lassen MR et al.: ADVANCE-3 Investigators: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010; 363(26): 2487–2498.
5. Connolly SJ et al.: RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.
6. Patel MR et al.: ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891.
7. Connolly SJ et al.: AVERROES Steering Committee and Investigators: Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who failed or rare unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 806–817.
8. Granger CB et al.: ARISTOTLE Committees and Investigators: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992.

«Antikoagulation – die Zukunft hat begonnen»
 Symposium Bristol-Myers Squibb & Pfizer AG anlässlich des 80. Jahreskongresses der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGIM) am 24. Mai 2012 in Basel.



Bild: H.B.