

# Thromboseprophylaxe mit minimalem Blutungsrisiko

## NOAC bewährt sich nach venösen Thromboembolien

**Zur akuten Behandlung und langfristigen Rezidivprophylaxe bei tiefen Venenthrombosen und/oder Lungenembolien besteht mit dem oralen direkten Faktor-Xa-Hemmer Apixaban eine heute auch in den Guidelines empfohlene Alternative zur Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei vergleichbarer Wirkung, aber deutlich geringerem Blutungsrisiko.**

Nach einer venösen Thromboembolie (VTE) erleiden ungefähr 30 Prozent der Patienten ein postthrombotisches Syndrom. Eine weitere gefürchtete Folge ist das Auftreten einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie. Wie Prof. Beatrice Amann-Vesti, Klinik für Angiologie am Universitätsspital Zürich, berichtete, sind die Rezidive nach unprovoked VTE gegenüber einer VTE bei reversiblen Risikofaktoren wie Operation, Immobilisation, Hospitalisation signifikant höher (1).

### Günstigeres Sicherheitsprofil in der Akuttherapie

Für das nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulans (NOAC) Apixaban (Eliquis®) liegen mit AMPLIFY und AMPLIFY-EXT zwei Studien zur kurz- und langfristigen Therapie nach akuter symptomatischer tiefer Venenthrombose (TVT) und/oder pulmonaler Embolie (PE) vor (2, 3). In AMPLIFY erhielten die Patienten für die ersten sieben Tage entweder  $2 \times 1$  mg/kg Enoxaparin (Clexane®) subkutan oder  $2 \times 10$  mg Apixaban per os. Die weitere Behandlung für drei bis sechs Monate bestand in der konventionell behandelten Gruppe aus Warfarin (INR 2–3), in der Apixabangruppe wurde die orale Dosis ab dem achten Tag auf  $2 \times 5$  mg pro Tag reduziert (2).

Die Behandlung mit Apixaban erwies sich als mindestens so effektiv wie die Standardbehandlung. Apixaban war bei Patienten mit TVT oder PE konsistent wirksam und zeigte als gewichtigen Vorteil eine signifikante, klinisch relevante Reduktion schwerer Blutungen (relative Risikoreduktion [RRR] 69%,  $p < 0,001$ ). In der Folge nahm die European Society of Cardiology (ESC) Apixaban zusammen mit den anderen NOAC als Alternative zur parenteralen Antikoagulation kombiniert mit einem oralen Vitamin-K-Antagonisten mit der Evidenzklasse 1 und auf dem Evidenzniveau B in ihre Guideline 2014 zur Therapie bei akuter VTE auf (4).

### Bessere Verläufe in der verlängerten Therapie

Die Entscheidung über die längerfristige Dauer der Antikoagulation nach den initialen drei bis sechs Monaten hängt einerseits von der Möglichkeit der Ausschaltung von Risikofaktoren ab, andererseits bei unprovoked VTE von der Einschätzung des Blutungsrisikos, bei VTE im Zusammenhang mit einem Malignom vom VTE-Rezidivrisiko (5). Ein hohes Blutungsrisiko spricht eher für ein Absetzen der Antikoagulation, ein hohes VTE-Rezidivrisiko hingegen für eine Fortführung. In AMPLIFY-EXT wurde die Überlegenheit von zwei Apixabandosierungen ( $2 \times 2,5$  mg/Tag bzw.  $2 \times 5$  mg/Tag p.o.) über Pla-

zebo nachgewiesen (3). Vor Beginn hatten alle Studienteilnehmer wegen einer akuten TVT und/oder PE eine Antikoagulation über sechs bis zwölf Monate durchgeführt; die Studiendauer betrug zwölf Monate. Beide Apixabandosierungen reduzierten gegenüber Placebo das Risiko für rezidivierende VTE oder Todesfall aller Ursachen (RRR  $> 60\%$ ), das Risiko für rezidivierende oder tödliche VTE (RRR ca. 80%) und auch den kombinierten Endpunkt aus venösen und arteriellen Ereignissen. Im Vergleich zu Placebo (0,5%) waren die Raten schwerer Blutungen unter Apixaban niedriger ( $2 \times 2,5$  mg 0,2%,  $2 \times 5$  mg 0,1%). In der Placebogruppe betrug die Gesamtsterberate 1,7 Prozent, in der tiefer dosierten Apixabangruppe 0,8 Prozent und in der höher dosierten Apixabangruppe 0,5 Prozent. Aus den Risikoreduktionen lässt sich für Apixaban im Vergleich zu Placebo eine NNT (number needed to treat) von 14 zur Verhinderung einer tödlichen oder nichttödlichen VTE während eines Jahres berechnen. Mit Evidenzklasse IIa und Evidenzniveau B empfehlen die ESC-Guidelines 2014 bei klinischer Notwendigkeit für eine verlängerte Antikoagulation  $2 \times 2,5$  mg/Tag Apixaban als Alternative zu einem Vitamin-K-Antagonisten (ausser bei schwerer Niereninsuffizienz) (4). «Im Gegensatz zu den Dosierungen in den klinischen Studien ist Apixaban zur Prävention von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen oder pulmonalen Embolien nur in der tieferen Dosierung von  $2 \times 2,5$  mg pro Tag zugelassen», betonte Amann-Vesti.

**Halid Bas**

### Referenzen:

- Martinez C et al.: Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 2014; 112(2): 255–263.
- Agnelli G et al.: AMPLIFY Investigators: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 799–808.
- Agnelli G et al.: AMPLIFY-EXT Investigators: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(8): 699–708.
- Konstantinides SV: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014; 35(45): 3145–3146.
- Wells PS et al.: Treatment of venous thromboembolism. *JAMA.* 2014; 311(7): 717–728.

Quelle: Satellitensymposium der Firmen Bristol-Myers Squibb und Pfizer «New horizons in anticoagulation: Minimizing risks and optimizing results», bei der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie, 11. Juni 2015 in Zürich.