



# Labor im Dialog

Januar 2012

**Die neuen oralen Antikoagulanzen werden für immer mehr Indikationen zugelassen (die neuen Substanzen wurden i. Labor i. Dialog v. 08 vorgestellt). Nach der Primärprophylaxe bei Hüft- oder Kniegelenkersatz wurde Dabigatran (Pradaxa) im Herbst 2011 für die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern zugelassen. Am 19. Dezember 2011 wurde nun Rivaroxaban (Xarelto) als erstes neues orales Antikoagulum zur Behandlung venöser Thrombosen zugelassen (und ebenso zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern).**

## Die Studienlage:

In die EINSTEIN-DVT-Phase III-Studie wurden Patienten mit akuter proximaler Venenthrombose ohne konsekutive Lungenembolie eingeschlossen. 1718 Patienten erhielten **Rivaroxaban (Xarelto)**, 1705 Patienten zuerst Enoxaparin (Clexane), dann ein Cumarinpräparat (Warfarin oder Acenocoumarol), wie üblich (1). In den ersten drei Wochen wurden 2x15mg, dann 1x20 mg Xarelto verabreicht. 61 bzw. 63% hatten eine idiopathische Venenthrombose, bei 6 bzw. 7% war eine Thrombophilie bekannt, 19% hatten zuvor bereits eine Thrombose. Die Dauer der Medikation konnte 3, 6 oder 12 Monate sein und wurde vom behandelnden Arzt festgesetzt. So waren 63% der Patienten für eine Antikoagulation über 6 Monate vorgesehen. Die INR war in 58% der Fälle im therapeutischen Bereich.

2 bzw. 3% der behandelten Patienten erlitten einen Rezidiv, womit Rivaroxaban und die herkömmliche Therapie gleich wirksam waren. Bei jeweils 8% der Patienten kam es zu Blutungen, die Sicherheit der Behandlung unterschied sich also nicht. Große Blutungen (Todesfall, kritische Stelle, Hb-Abfall > 2g/dl oder > 2 EKs) hatten ca. 1% der Patienten zu beklagen, erneut kein Unterschied. Wurden unerwünschte Rezidive und ernsthafte Blutungen als sog. „net clinical benefit“ zusammengefasst, schnitt die Behandlung mit Rivaroxaban etwas besser ab.

Die EINSTEIN-Extension-Studie schließlich untersuchte 1197 Patienten, die über den angesetzten Zeitraum der EINSTEIN-DVT-Studie hinaus antikoaguliert werden sollten. 602 Patienten erhielten Rivaroxaban, 594 ein Placebo. 1% der Rivaroxaban-Behandelten hatten ein Rezidiv, 7% unter Placebo, eine Blutung erlitten 6% gegenüber 1% der Patienten. Um 34 Rezidive zu verhindern, mußten unter Xarelto 4 schwere Blutungsfälle (dabei kein Todesfall, 3 gastrointestinale Blutungen, 1 Menorrhagie) in Kauf genommen werden.

**Dabigatran (Pradaxa)** ist noch nicht zur Sekundärprophylaxe venöser Thrombosen zugelassen, die Phase III-Studie RECOVER wurde bereits Ende 2009 veröffentlicht (2). Im Gegensatz zu EINSTEIN-DVT wurden auch Patienten eingeschlossen, die eine Lungenembolie hatten. Initial (im Mittel für 10 Tage) wurden alle Patienten, die letztlich mit Pradaxa (2x150 mg/die) und die mit Cumarinpräparaten (Warfarin) behandelten Patienten, heparinisiert. 1273 bzw. 1266 Patienten wurden dann mit Pradaxa bzw. Warfarin über insgesamt 6 Monate behandelt. Ca. 25% hatten bereits zuvor ein thromboembolisches Ereignis. Angaben zu den Umständen der Thrombosen wurden nicht gemacht. Die INR befand sich zu 60% im therapeutischen Bereich.

Jeweils 2% der Behandelten hatten ein Rezidiv. Klinische relevante Blutungen traten zu 6 bzw. 9% auf, unter Pradaxa bluteten Patienten signifikant weniger. Größere Blutungen (Definition ähnlich EINSTEIN-DVT) waren gleichhäufig (jeweils 2%). Effektivität und Sicherheit beider Therapien unterschieden sich somit nicht.

**Apixaban** und **Edoxaban** sind wie Rivaroxaban weitere innovative Anti-Faktor Xa-Hemmer. Der Bergspiegel wird schneller erreicht als bei Rivaroxaban, die Halbwertszeit ist ähnlich der von Rivaroxaban. Renal werden beide Wirkstoffe zu weniger als 40% ausgeschieden (Dabigatran 80%, Rivaroxaban 66%). AMPLIFY und AMPLIFY-EXT untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban, HOKUSA1 die von Edoxaban in der Therapie venöser Thromboembolien, Ergebnisse liegen noch nicht vor.

## Was ist in der Praxis zu beachten?

Die nachfolgende Übersicht fasst klinisch bedeutsame Aspekte der Behandlung mit Xarelto bei venösen Thromboembolien zusammen.

Dosis	In den ersten drei Wochen nach der Akutthrombose 2x15 mg, dann 1x20 mg.
Einnahmezeitpunkt	Bei einmal täglicher Einnahme morgens oder abends mit der Nahrung einzunehmen.
Laborüberwachung	Im Regelfall nicht erforderlich; spezieller Anti-Faktor Xa-Test (Quickwert/INR ungeeignet) möglicherweise sinnvoll bei extremer Adipositas, v.a. Überdosierung, potentielle Arzneimittelwechselwirkung. Cave: Wirkspiegel ist anders als unter Marcumar während des Tages nicht konstant (deutlich schwankender Quickwert während eines Tages)!
Nierenfunktion	Nicht empfohlen bei Krea.-Clearance < 15 ml/min; bei Krea.Cl. von 15-49 ml/min Erhaltungsdosis 15 mg.
Adipositas	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Schwangerschaft	Plazentagängig, Anwendung in der Schwangerschaft ausgeschlossen.
Antidot	Nicht verfügbar, PPSB scheint wirkungsvoll (3), Rivaroxaban aufgrund der HWZ selbstlimitierend.
Gleichzeitige Aggregationshemmung	Unter dualer Aggregationshemmung nicht anzuwenden, Monotherapie mit Vorsicht möglich.
Umstellung Marcumar auf Xarelto	Beginn mit Erhaltungsdosis 20mg ab INR < 2,5 (nach Ende der Akuttherapie).
Perioperatives Bridging	Xarelto 24 Stunden zuvor ab, evt. am Nachmittag des Op-Tags niedermol. Heparin in prophyl.Dosierung oder 10 mg Xarelto, ab 1. postop. Tag Dosis wie zuvor.
Thrombophiliescreening	Blutentnahme 24 Std nach letzter Einnahme; idealer Zeitpunkt: > 2 Monate nach dem Akutereignis.
Preis	15 mg-Tab. (42 Stück): Eur 158,12.- (3,76/Tab.); 20 mg-Tabl.(98 Stück): Eur 343,79.- (3,51/Tab.)

## Wie lange antikoagulieren?

Basierend auf zahlreichen Studien und Metaanalysen gab die 8. ACCP-Konsensus-Konferenz 2008 Empfehlungen für die Dauer der oralen Antikoagulation (4). In der S2-Leitlinie zur Therapie venöser Thromboembolien wurden die Empfehlungen der 8. ACCP-Konsensus-Konferenz für Deutschland übernommen. Eine individuelle Nutzen/Risikoabwägung wird gefordert, wobei die Leitlinie so unspezifisch ist, dass der behandelnde Arzt und der betroffene Patient weitgehend allein gelassen sind.

Das Rezidivrisiko ist in den ersten 6-12 Monaten nach dem Akutereignis am höchsten und nimmt dann ab. Das Rezidivrisiko sinkt dabei nie auf das Niveau vor dem Akutereignis ab. Das absolute Risiko für eine erste venöse Thrombose liegt bei ca. 0,1%/Jahr. Nach einem Erstereignis liegt das absolute Risiko bei 2 bis 5%/Jahr. Das Rezidivrisiko ist also 20- bis 50-fach höher als das Risiko für das Auftreten einer ersten Thrombose und wird durch zahlreiche Faktoren moduliert. Eine vielleicht nur geringe „relative“ Risikoerhöhung (z.B. um das 1,5-fache bei proximaler Residualthrombose) kann das absolute Rezidivrisiko deutlich erhöhen (hier auf 3,0 bis 7,5%/Jahr). Ob das Rezidivrisiko letztlich ein mögliches Blutungsrisiko unter fortdauernder Antikoagulation überwiegt, ist individuell abzuwägen (siehe Abb.).

In der aktuellen S2-Leitlinie spielt die Thrombophilie keine wesentliche Rolle (5). Gerade in den letzten Jahren wurden klinisch bedeutsame Erkenntnisse publiziert. Das Rezidivrisiko der verschiedenen thrombophilen Neigungen ist sehr

unterschiedlich. Das Rezidivrisiko der Faktor V Leiden-Mutation (auch der homozygoten Form) alleine und des Prothrombin 20210-Polymorphismus alleine wurde relativiert (6,7). Patienten mit angeborenem Gerinnungsinhibitor-mangel (Protein C, S, Antithrombin) haben ein wesentliches höheres Rezidivrisiko als bisher angenommen. Die kumulativen Rezidivraten betragen im Schnitt 15% nach einem Jahr, 38% nach fünf und 53% nach zehn Jahren (8). Das Antiphospholipidsyndrom wird heute differenzierter gesehen. Patienten mit einer sog. „Triple Positivity“ (Lupus Antikoagulanz, Anticardiolipin- und Anti- $\beta$ 2Glycoprotein I-Antikörper im Sinne der Leitlinien positiv) haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko (9). Diese neuen Erkenntnisse werden in den nächsten Jahren Eingang in die Leitlinien finden.

### Literatur:

1. *NEJM* 2010;363:2499ff
2. *NEJM* 2009;361:2342ff
3. *Circulation* 2011;124:1573ff
4. *Chest* 2008;133:454Sff
5. *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002*
6. *Haematologica* 2007;92:1107ff
7. *Circulation* 2010;121:1706ff
8. *TH* 2009;101:93ff
9. *JTH* 2010;8:237ff



Abbildung: Das Risiko wiederholter venöser Thrombosen ohne Antikoagulation ist gegenüber dem Risiko schwerer Blutungen unter Antikoagulation individuell abzuwägen! Modifiziert nach (4).