

# Neues von den neuen Antithrombotika



Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger

Fast zwei Jahre ist es her, dass die neuen Antithrombotika, Pradaxa® (Dabigatran-etexilat) und Xarelto® (Rivaroxaban), ihre Zulassung für die postoperative Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz in Österreich erhalten haben. Pradaxa® ist ein oral zu verabreichender direkter und selektiver Thrombininhibitor, Xarelto® ist ebenfalls oral zu verabreichen und hemmt direkt und selektiv die Wirkung von Faktor Xa im Gerinnungssystem. Beide Substanzen haben eine gut vorhersagbare Dosis-Wirkungs-Beziehung und müssen nicht überwacht werden. Damit stehen sie letztendlich nicht nur in Konkurrenz zu den Heparinen sondern vor allem auch zu den Vitamin-K-Antagonisten. Im Vergleich zu diesen müssten sich die neuen Substanzen in Indikationen der Langzeitantikoagulation bewähren. Die entsprechenden Studien wurden lang erwartet, liegen nun zum Teil aber bereits vor.

## RELY – Dabigatran beim Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die zugrunde liegende Ursache bei ca. 15% aller ischämischen cerebralen Insulte. Das Risiko von Patienten mit Vorhofflimmern eine systemische Embolie zu erleiden, steigt mit zunehmender Anzahl von Risikofaktoren und liegt zwischen 2% (weniger als ein Risikofaktor) und fast 20% (fünf bis sechs Risikofaktoren). Die derzeitigen Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften lauten, dass alle Patienten mit Vorhofflimmern eine antithrombotische Therapie erhalten sollen. Für Patienten mit niedrigem Risiko wird Aspirin und für jene mit einem höheren Risiko werden Vitamin-K-Antagonisten empfohlen.

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran-Etexilat in

zwei verschiedenen Dosierungen (110 mg 2 x tgl. oder 150 mg 2 x tgl.) im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin mit einem Zielbereich der INR von 2,0–3,0 bei ca. 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern überprüft. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 73 Jahre und die Patienten hatten durchschnittlich zwei Risikofaktoren. Abbildung 1 zeigt Ihnen die Ergebnisse der Studie im Hinblick auf die Wirksamkeit der Substanzen gemessen an der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines systemischen ischämischen Ereignisses, wobei die meisten davon cerebrale Insulte waren. Die niedrigere Dosis von Dabigatran zeigte eine vergleichbar gute Wirksamkeit zu Warfarin (HR 0,91; 95% CI 0,7–1,1), die höhere Dosis war hingegen signifikant besser als Warfarin (HR 0,66; 95% CI 0,5–0,8) in der Verhütung von ischämischen Insulten.

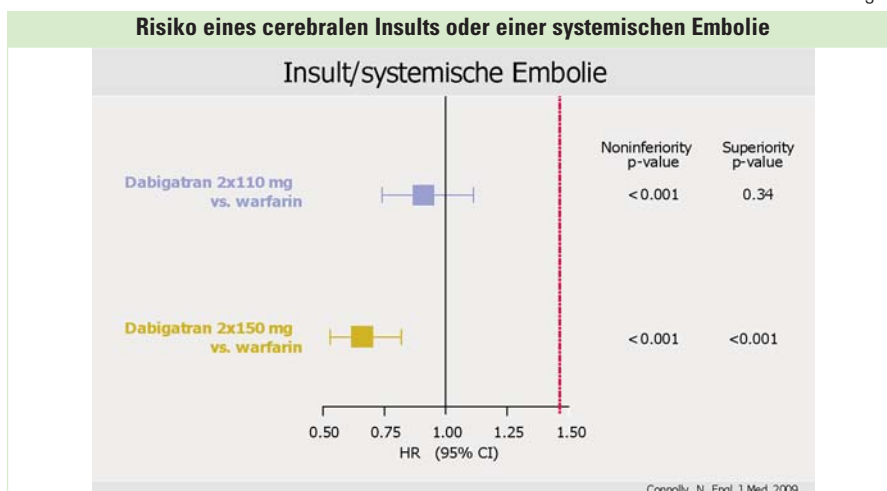
Das Risiko für schwere Blutungen war bei Patienten mit der höheren Dosierung ähnlich wie bei den mit Warfarin behandelten. Patienten, die mit Dabigatran 2 x 110 mg behandelt wurden, hatten jedoch ein um 20% niedrigeres Risiko. In beiden Dabigatrangruppen kam es signifikant seltener zum Auftreten intrakranieller Blutungen als bei Warfarin (Abbildung 2).

Pradaxa® ist derzeit noch nicht für die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen.

## RECOVER – Dabigatran für die Akutbehandlung der venösen Thromboembolie

In dieser randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie wurde Dabigatran (2 x 150 mg per os tgl.) mit einem

Abbildung 1



Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Zielbereich-INR 2,0–3,0) bei mehr als 2.500 Patienten für die Akutbehandlung der proximalen Venenthrombose oder Pulmonalembolie verglichen (Schulman S, NEJM 2009). Die Dauer der Behandlung betrug sechs Monate. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, das Auftreten venöser Thromboembolien oder der damit verbundene Tod, trat bei 2,4% der mit Dabigatran behandelten Patienten und bei 2,1% der Patienten, die Warfarin erhalten hatten, auf (Abbildung 3). Dieser Unterschied war nicht signifikant und die primäre Hypothese der Studie, Dabigatran sei nicht weniger wirksam als Warfarin (Nicht-Unterlegenheit), wurde mit hoher Signifikanz bestätigt.

Abbildung 2

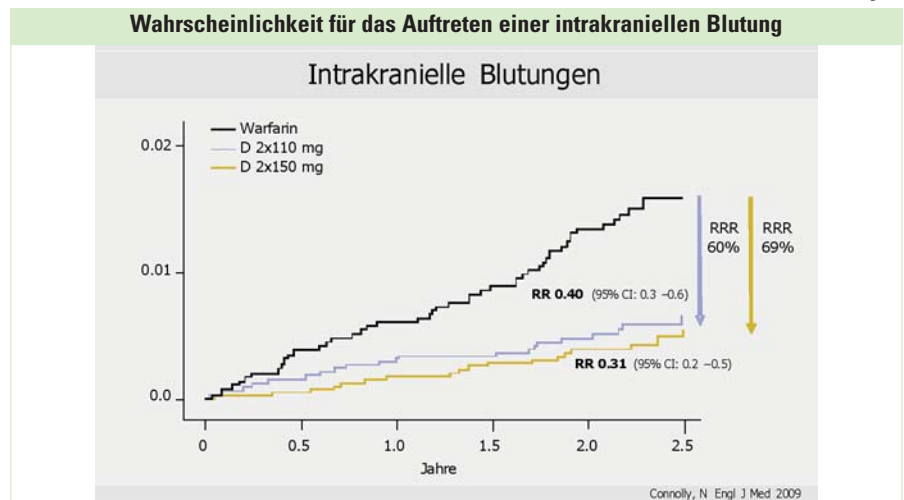


Abbildung 3

Schwere Blutungen traten in der Dabigatran-Gruppe seltener (1,6%) als in der Warfarin-Gruppe (1,9%) auf. Schwere oder klinisch relevante Blutungen waren bei den mit Dabigatran behandelten Patienten signifikant seltener (Abbildung 4). Zusammenfassend könnte mit Dabigatran ein neues Antikoagulanz für die Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie zur Verfügung stehen, das gleich wirksam ist wie die bisherige Standardtherapie, aber ein wesentlich geringeres Blutungsrisiko vermittelt. Allerdings ist Praxa® derzeit noch nicht für die Behandlung von Patienten mit akuter venöser Thromboembolie zugelassen.

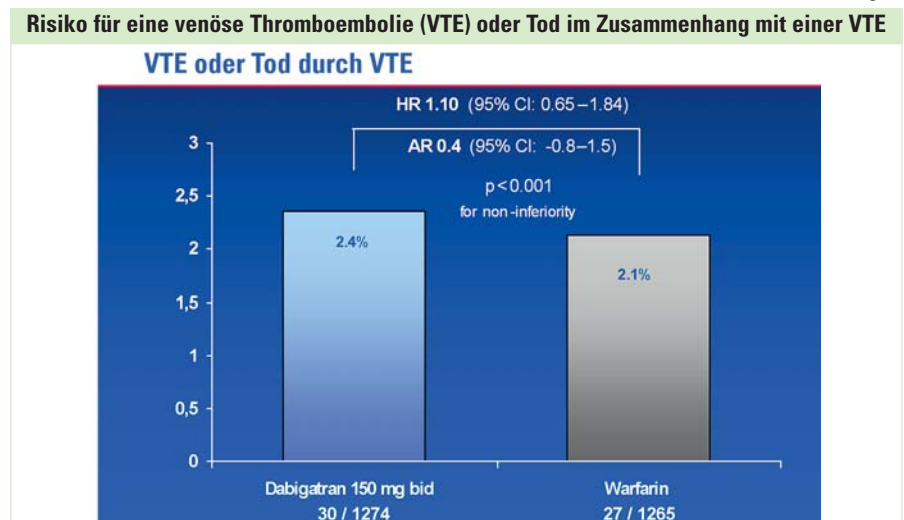
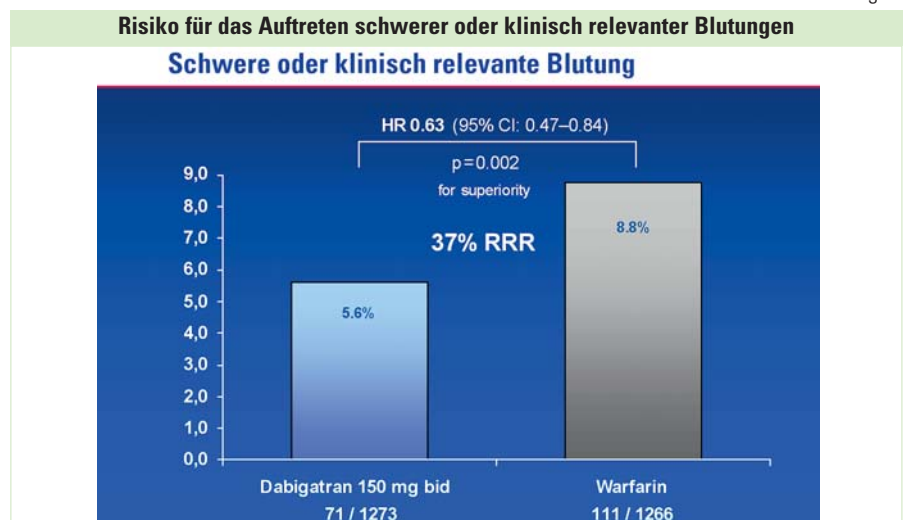


Abbildung 4

### EINSTEIN extended – Rivaroxaban für die Langzeitprophylaxe nach venöser Thromboembolie

In der doppelblinden EINSTEIN-extended-Studie wurden ungefähr 1.200 Patienten, die wegen einer akuten venösen Thromboembolie entweder mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder Rivaroxaban über einen Zeitraum von sechs Monaten bereits behandelt wurden, für weitere sechs bis zwölf Monate zu entweder 20 mg Rivaroxaban per os täglich oder Placebo randomisiert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die symptomatische rezidivierende venöse Thromboembolie, trat bei 7,1% der Patienten, die Placebo erhielten hatten, und bei 1,3% der mit Rivaroxaban behandelten Patienten auf. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant. Nur vier (0,7%) der 598 mit Rivaroxaban behandelten Patienten erlitten eine schwere Blutung, tödliche Blutungen wurden nicht beobachtet. Schwere Blutungskomplikationen traten unter Placebo nicht



auf. Rivaroxaban erscheint daher für die Langzeittherapie der venösen Thromboembolie geeignet: Das Rezidivrisiko wird um mehr als 80% gesenkt und das Blutungsrisiko ist relativ gering. Xarelto® ist derzeit noch nicht in dieser Indikation zugelassen.

Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I  
Währinger Gürtel 18–20  
A-1090 Wien  
Tel.: +43/1/40 400-44 10  
sabine.eichinger@meduniwien.ac.at