

Neue Therapieoptionen zur Behandlung der Lungenembolie: Studienlage und Stellenwert der direkten oralen Antikoagulantien

New Therapeutic Approaches to Pulmonary Embolism: Trials' Results and Significance of Direct Oral Anticoagulants



C. Pizarro¹, C. Hammerstingl¹, C. Schaefer¹, C. Grohé², G. Nickenig¹, D. Skowasch¹

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik II – Innere Medizin mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Bonn

² Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin

Zusammenfassung

Die akute venöse Thromboembolie (VTE) gehört zu den häufigsten Notfällen. Entscheidend für das initiale diagnostische und therapeutische Vorgehen bei vermuteter akuter Lungenembolie ist das Vorliegen eines Schocks bzw. einer Hypotonie. Die Dauer der oralen Antikoagulation wird dann mindestens drei Monate empfohlen; bei unprovoked Lungenembolie und niedrigem Blutungsrisiko ist die unbefristete Antikoagulation zu erwägen. Dabei sind zur Behandlung der VTE sowie Prophylaxe von rezidivierenden Ereignissen mittlerweile auch neue bzw. direkte orale Antikoagulantien alternativ zu Vitamin-K-Antagonisten zugelassen. Die vorliegende Arbeit diskutiert den Wirkmechanismus, die aktuelle Studienlage und die Zulassungen von Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban in dieser Indikation und berücksichtigt dabei die neue Lungenembolie-Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sowie ihre praxisrelevante Umsetzung.

Lernziele

Mit einer jährlichen Inzidenz von 100–200 Fällen pro 100 000 Einwohner und einer assoziierten Mortalität von 30% im Falle der unbehandelten Ereignisse ist die adäquate Therapie der Lungenembolie (LE) von entscheidender Bedeutung [1]. Gleichzeitig birgt die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) im Behandlungsalltag zahlreiche Limitationen, die den therapeutischen Bedarf der direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) begründen. Dazu liegen einige Studien der letzten Jahre vor, die auch in der aktuellen, Ende August 2014 vorgestellten Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie berücksichtigt werden [2]. Nach der Lektüre dieses Beitrags soll der Leser befähigt sein zur:

- ▶ eigenständigen Indikationsstellung, Durchführung und Festlegung der Dauer der Therapie der Lungenembolie mit DOAKs

Abstract

Venous thromboembolisms (VTE) are frequently encountered emergencies that sometimes run a fatal course. Diagnostic and therapeutic strategies in patients with suspected pulmonary embolism (PE) are based on the presence of shock and hypotension. Oral anticoagulation is recommended for at least three months, extended anticoagulation should be considered for patients with unprovoked PE and low bleeding risk. As an alternative to vitamin K antagonists, direct oral anticoagulants are recommended. The present review discusses the mode of action, current data, and the status of rivaroxaban, dabigatran, apixaban and edoxaban in the treatment of PE – taking into account the new guidelines of the European Society of Cardiology and their clinical implementation.

- ▶ Kenntnis der Eigenschaften der DOAKs inkl. ihrer Wirkmechanismen und potenziellen Nebenwirkungen und Abgrenzung zu Vitamin-K-Antagonisten
- ▶ Abschätzung des klinischen Stellenwerts der DOAKs basierend auf der aktuellen Studienlage und Einordnung im Vergleich zu VKA.

Einleitung

Per definitionem beschreibt die Lungenembolie den partiellen oder kompletten Verschluss der Lungenarterien infolge der Einschwemmung eines Thrombus aus dem peripheren venösen Gefäßbett. Der Embolus stammt in über 90% der Fälle aus dem Einzugsgebiet der V. cava inferior und ist damit überwiegend die direkte Folge einer tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose. Der übergeordnete Begriff „venöses thromboembolisches Ereignis (VTE)“ umfasst sowohl die tiefe

VNR

2760512015147121269

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391347>
Pneumologie 2015; 69: 99–110
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dirk Skowasch
Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik und
Poliklinik II
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
Dirk.Skowasch@ukb.uni-bonn.de

Tab. 1 PESI (Original und simplifiziert) [2, 6, 7].

Parameter	Originalversion [6]	Simplifizierte Version [7]
Alter	Alter in Jahren	1 Punkt (bei Alter > 80 Jahre)
Männliches Geschlecht	+ 10 Punkte	–
Krebs	+ 30 Punkte	1 Punkt
Chronische Herzinsuffizienz	+ 10 Punkte	1 Punkt
Chronische Lungenerkrankung	+ 10 Punkte	–
Herzfrequenz ≥ 110 /min	+ 20 Punkte	1 Punkt
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	+ 30 Punkte	1 Punkt
Atemfrequenz ≥ 30 /min	+ 20 Punkte	–
Temperatur < 36 °C	+ 20 Punkte	–
Verminderter Bewusstseinszustand	+ 60 Punkte	–
Sauerstoff-Sättigung < 90 %	+ 20 Punkte	1 Punkt
Risikostratifizierung		
	Klasse I: ≤ 65 Punkte	0 Punkte
	30-Tagesmortalität 0 – 1,6 %	= 30-Tagesmortalität 1,0 %
	Klasse II: 66 – 85 Punkte	≥ 1 Punkt(e)
	30-Tagesmortalität 1,7 – 3,5 %	= 30-Tagesmortalität 10,9 %
	Klasse III: 86 – 105 Punkte	
	30-Tagesmortalität 3,2 – 7,1 %	
	Klasse IV: 106 – 125 Punkte	
	30-Tagesmortalität 4,0 – 11,4 %	
	Klasse V: > 125 Punkte	
	30-Tagesmortalität 10,0 – 24,5 %	

Venenthrombose als auch die Lungenembolie: bis zu 50% der Patienten mit tiefer Venenthrombose haben Anzeichen einer Lungenembolie; vice versa haben bis zu 70% aller Patienten mit Lungenembolie eine nachweisbare tiefe Venenthrombose. In Abhängigkeit von Ausmaß und Lokalisation sowie der kardiopulmonalen Begleiterkrankungen variiert die LE-assoziierte Morbidität und Mortalität; ca. 10% aller Patienten mit symptomatischer Lungenembolie sterben in der ersten Stunde nach Symptombeginn [3]. Gleichzeitig geht die Mehrzahl der tödlich verlaufenden Lungenembolien auf vorher nicht-diagnostizierte oder nicht-behandelte venöse Thromboembolien zurück [4]. Rund 70% der letalen Lungenembolien verlaufen in Schüben. Die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Embolie-Rekurrenz erfordert daher eine zeitnahe Risikostratifizierung, die erst ein adäquates therapeutisches Vorgehen ermöglicht. Die Akuttherapie der Lungenembolie richtet sich nach der vom Patienten präsentierten hämo-

dynamischen Stabilität, die in drei Risikogruppen differenziert wird [2]: Die Hochrisiko-LE ist definiert durch das Vorliegen eines Schocks oder einer persistierenden arteriellen Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg, Abfall systolischer Blutdruck um ≥ 40 mmHg über > 15 min, nicht verursacht durch Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis). Ohne Schock/Hypotension liegt eine Nicht-Hochrisiko-LE vor, deren Risikostratifizierung – dies ist ein Novum der aktuellen ESC-Leitlinie – mit dem sog. PESI (pulmonary embolism severity index [2,6]) bzw. dem simplifizierten PESI (sPESI [2,7]) durchgeführt wird (● Tab. 1). Patienten der PESI Klasse III–IV haben eine 30-Tages-Mortalität von 24,5%, diejenigen mit sPESI ≥ 1 von 11%; diese Patienten werden als intermediäres Risiko gruppiert, während PESI Klasse I oder II bzw. sPESI von 0 Niedrigrisiko-LE bedeuten. Die intermediäre Risikogruppe erfährt dann eine weitere Risikoeinschätzung durch die Evaluation des rechten Ventrikels (RV); Patienten mit RV-Dysfunktion in der Echokardiografie oder CT-Angiografie *und* erhöhten kardialen Biomarkern (insbesondere Troponin) werden als Gruppe mit intermediär-hohem Risiko klassifiziert, Patienten mit normaler RV-Funktion und/oder normwertigen Biomarkern gehören zur intermediären Niedrigrisiko-Gruppe (● Tab. 2).

Bei Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität ist meist eine systemische Thrombolyse (Empfehlungsgrad IB) indiziert, die durch Auflösung des Embolus und der ursächlichen Thromben eine rasche rechtsventrikuläre Entlastung ermöglicht. Beim hämodynamisch kompromittierten Patienten mit Kontraindikation oder Versagen der thrombolytischen Therapie kann alternativ die operative pulmonale Embolektomie (IC) oder die Katheter-gestützte mechanische Fragmentierung des Embolus (IIaC) erwogen werden.

Beim Vorliegen einer intermediären Hochrisiko-Konstellation mit zwar hämodynamischer Stabilität, aber rechtsventrikulärer Funktionseinschränkung ist das optimale therapeutische Prozedere letztlich unklar; in der kürzlich publizierten PEITHO-Studie konnte die Thrombolyse zwar eine hämodynamische Dekompensation vermeiden, die Lyse war allerdings auch assoziiert mit vermehrten hämorrhagischen Schlaganfällen und anderen Blutungen [8], sodass die ESC-Leitlinie hierzu eine IIaB-Indikation sieht; d. h. eine

Tab. 2 Klassifikation der LE-Patienten basierend auf dem Mortalitätsrisiko.

Frühes Todesrisiko	Risikoparameter und Scores			
	Schock oder Hypotension	PESI Klasse III–IV oder sPESI ≥ 1	RV-Dysfunktion (Imaging)	Myokardiale Schädigung (Biomarker)
hoch	+	(+)	+	(+)
intermediär	–	+	beide Parameter positiv	
	intermediär-niedrig	–	+	ein oder kein Parameter positiv
niedrig	–	–	Prüfung optional; wenn überprüft, beide Parameter negativ	

Thrombolyse ist zu erwägen bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko und klinischen Zeichen der hämodynamischen Dekompensation. Bei allen anderen Patienten wird keine Lyse durchgeführt, sie werden einer Antikoagulation zugeführt.

Therapieempfehlung nach Risikostratifizierung

[2]:

- **Hohes Risiko:** Primäre Reperfusion (i. d. R. Thrombolyse)
- **Intermediär-hohes Risiko:** Antikoagulation, Monitoring, im Einzelfall Thrombolyse erwägen
- **Intermediär-niedriges Risiko:** Antikoagulation, Hospitalisierung
- **Niedriges Risiko:** Antikoagulation, frühe Entlassung bzw. ambulante Behandlung erwägen

Der Akuttherapie schließt sich eine längerfristige, sekundärprophylaktisch ausgerichtete antikoagulative Therapie an, deren Dauer von Embolie-Genese und Komorbiditäten bestimmt wird (☛ **Tab. 3**). Therapieziele sind vor allem die Reduktion der LE-assoziierten Mortalität, die Limitierung des Thrombuswachstums, die Verbesserung der Thrombusauflösung und die Verhinderung eines Rezidivereignisses. Die gerinnungshemmende Akuttherapie wird klassischerweise mit parenteraler Antikoagulation eingeleitet (bevorzugt mit niedermolekularem Heparin, low-molecular-weight heparin = LMWH oder Fondaparinux) (IA) und dann mit VKA (IB) fortgeführt. Die Dauer der anschließenden Sekundärprävention wird über mindestens drei Monate empfohlen, bei unprovoked LE und niedrigem Blutungsrisiko ist die unbefristete Antikoagulation zu erwägen (☛ **Tab. 3**). Während die orale Dauertherapie über 50 Jahre auf die Gabe von VKA beschränkt war, sind mittlerweile Substanzen zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Ereignisse entwickelt worden, die das aufwendig zu steuernde Therapieprinzip der VKA ergänzen. Limitationen der VKA-Therapie erwachsen insbesondere aus der engen therapeutischen Breite mit zahlreichen Nahrungsmittel- und Arzneimittelinteraktionen und individuellen Dosis-Wirk-Beziehungen, welche regelmäßige Gerinnungskontrollen mit Dosisadjustierungen notwendig machen. Wirkungsbeginn und -ende verlaufen protrahiert und erfordern ggf. perioperativ und -interventionell ein Bridging mit Heparin, allesamt Faktoren, die die Therapieadhärenz und Patient compliance kompromittieren können. Aus diesen VKA-assoziierten Einschränkungen erwuchs der therapeutische Bedarf der vormals als neue orale Antikoagulantien (NOAKs) und mittlerweile – angesichts ihres nunmehr etablierten Einsatzes – als direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) bezeichneten Substanzen, die im Folgenden – in der Reihenfolge ihrer Zulassung zur VTE/LE-Therapie – charakterisiert werden. Eine Gegenüberstellung der Substanz-eigenen pharmakokinetischen Eigenschaften und der gegenwärtigen

Tab. 3 Leitlinien-Empfehlung zur Dauer der sekundärprophylaktischen Antikoagulation [2].

Empfohlene Dauer der Antikoagulation nach Venenthrombose oder Lungenembolie	
Indikation	Dauer der Antikoagulation
Erstereignis	
– bei transientem Risiko (z. B. postoperativ)	– 3 Monate (IB)
– bei idiopathischer, unprovoked Genese	– mindestens 3 Monate (IA) unbefristet erwägen (IIaB)
– bei aktiver maligner Grunderkrankung	– 3–6 Monate (IIaB)
– niedermolekulares Heparin	unbefristet (IIaC)
– dann niedermolekulares Heparin oder orale Antikoagulation	
Rezidivereignis	
– bei idiopathischer, unprovoked Genese	– unbefristet (IB)
regelmäßige Risiko-Nutzen-Analyse bei unbefristeter Antikoagulation IC Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban sind als Alternativen zu VKA in der verlängerten Antikoagulation zu erwägen (IIaB)	

Tab. 4 Pharmakokinetische Charakteristika der DOAKs im Überblick.

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
Zielstruktur	Faktor Xa	Faktor IIa (Thrombin)	Faktor Xa	Faktor Xa
Prodrug	nein	ja	nein	nein
Bioverfügbarkeit	66–100 %	6,5 %	50 %	62 %
Verteilungsverhalten anhand der Plasmaproteinbindung	92–95 %	34–35 %	87 %	40–59 %
Halbwertszeit	7–11 h	12–14 h	12 h	9–11 h
maximale Plasmakonzentration	2–4 h	0,5–2 h	3–4 h	1–2 h
renale Elimination	67 %	85 %	27 %	50 %

Studienlage ist in den ☛ **Tab. 4–6** zusammengefasst. Zur Akuttherapie der LE liegen Studien für vier DOAKs vor (☛ **Tab. 5**); für drei dieser Substanzen bestehen ergänzende Studiendaten zu ihrem Einsatz in der verlängerten Sekundärprophylaxe (☛ **Tab. 6**).

Rivaroxaban

Wirkmechanismus

Rivaroxaban (Handelsname: Xarelto®) ist ein oraler, direkter und selektiver Faktor-Xa-Inhibitor. Statt Thrombin selbst zu blockieren, verhindert die Inhibition von Faktor Xa die Thrombinbildung (☛ **Abb. 1**). Hierbei wird sowohl der freie Faktor-Xa, als auch der Faktor-Xa im Prothrombinasekomplex und die Faktor-Xa-Aktivität im Thrombus adressiert [9]. Es zeichnet sich durch eine hohe orale Bioverfügbarkeit (66% nüchtern, fast 100% bei Einnahme mit Mahlzeit) mit schnellem Wirkeintritt aus: die maximale Inhibition der Faktor-Xa-Aktivität wird 2 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Inhibition der Faktor-Xa-Aktivität erfolgt dosisabhängig und korreliert mit der Plasmakonzentration. Die Halbwertszeit ist altersabhängig und beträgt beim jungen Patienten 5 bis 9 Stunden, beim älteren Menschen 11 bis 13 Stunden. Die Elimination findet zu 1/3 unverändert – als aktiver Wirkstoff – über die Nieren statt; die restlichen 2/3 werden hepatisch ver-



Tab. 5 Übersicht über die Studienlage zum Einsatz der DOAKs in der Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien.

Studiename	Rivaroxaban		Dabigatran		Apixaban	Edoxaban
	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	RE-COVER	RE-COVER II	AMPLIFY	HOKUSAI-VTE
Anzahl der Studienteilnehmer	3449	4832	2539	2568	5395	8292
Studiendesign	– nicht verblindet – Nicht-Unterlegenheit		– doppelt verblindet – Nicht-Unterlegenheit		– doppelt verblindet – Nicht-Unterlegenheit	– doppelt verblindet – Nicht-Unterlegenheit
Initialtherapie im Studienmedikationsarm	2 × tgl. 15 mg Rivaroxaban bis Tag 21		mind. 5-tägige parenterale Antikoagulation		2 × tgl. 10 mg Apixaban bis Tag 7	mind. 5-tägige parenterale Antikoagulation
Sekundärprophylaxe im Studienmedikationsarm	1 × tgl. 20 mg Rivaroxaban ab Tag 22		2 × tgl. 150 mg Dabigatran		2 × tgl. 5 mg Apixaban ab Tag 8	1 × tgl. 30 oder 60 mg Edoxaban
Studiendauer	3, 6 oder 12 Monate		6 Monate		6 Monate	3 – 12 Monate
primärer Wirksamkeitsendpunkt	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv		symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/assoziierter Todesfall		symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/assozierte Todesfälle	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv
primärer Sicherheitsendpunkt	schwere Blutung/klinisch-relevante nicht-schwere Blutung		schwere Blutung/klinisch-relevante nicht-schwere Blutung/alle Blutungen/unerwünschte Ereignisse		schwere Blutung/klinisch-relevante nicht-schwere Blutung	schwere Blutung/klinisch-relevante, nicht-schwere Blutung

Tab. 6 Übersicht über die Studienlage zum Einsatz der DOAKs in der verlängerten Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien.

Studiename	Rivaroxaban	Dabigatran		Apixaban	Edoxaban
	EINSTEIN-Extension	RE-MEDY	RE-SONATE	AMPLIFY-EXT	–
Anzahl der Studienteilnehmer	1197	2856	1343	2486	–
Studiendesign	nicht verblindet	doppelt verblindet		doppelt verblindet	–
Sekundärprophylaxe im Studienmedikationsarm	1 × tgl. 20 mg Rivaroxaban	2 × tgl. 150 mg Dabigatran		2 × tgl. 2,5 mg oder 2 × tgl. 5 mg Apixaban	–
Vergleichsarm	Placebo	Warfarin	Placebo	Placebo	–
Studiendauer	6 – 12 Monate	6 – 36 Monate	6 Monate	12 Monate	–
Nachbeobachtungszeitraum	30 Tage	30 Tage	12 Monate	30 Tage	–
primärer Wirksamkeitsendpunkt	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/assoziierter Todesfall		symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/Tod jeglicher Ursache	–
primärer Sicherheitsendpunkt	schwere Blutung	schwere Blutung/klinisch-relevante nicht-schwere Blutung/alle Blutungen		schwere Blutung	–

stoffwechselt und anschließend zu je 50% hepato-biliär und renal eliminiert [10].

Studienlage

Nach Markteinführung 2008 zur Primärprävention venöser Thromboembolien nach operativem Knie- oder Hüftgelenkersatz ist Rivaroxaban seit 2011 – neben zur Prävention von zerebralen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern – zusätzlich zugelassen zur Akuttherapie und Sekundärprophylaxe der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie. Letzgenannte Zulassungsindikation beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studien EINSTEIN-DVT [11] und EINSTEIN-PE [12]. EINSTEIN bezeichnet hierbei ein globales klinisches Studienprogramm, das die o.g. Einzelstudien mit rund 8000 hierin behandelten Patienten umfasst und im Folgenden beleuchtet wird.

EINSTEIN-DVT

Studiendesign 3449 Patienten mit akuter, symptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose wurden eingeschlossen und entweder in die Rivaroxaban- oder in die Standardtherapie-Gruppe randomisiert. Die Rivaroxaban-Behandlung sah eine initiale 3-wöchige Einnahme von zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban vor; ab Tag 22 erfolgte die Reduktion auf eine einmal tägliche Einnahme von 20 mg Rivaroxaban. Die Vergleichsgruppe erhielt eine etablierte anfängliche Behandlung mit Enoxaparin. Überlappend wurde eine Therapie mit einem VKA begonnen, der nach Erreichen eines Ziel-INRs von 2,0–3,0 als Monotherapie fortgeführt wurde. Die prädefinierte Behandlungsdauer betrug – je nach Komorbiditäten und Genese der Venenthrombose – 3, 6 oder 12 Monate mit jeweils 30-tägiger Nachbeobachtungsphase. Als Ereignis-gesteuerte Nicht-Unterlegenheitsstudie umfasste der primäre Wirksamkeitsendpunkt das Auftreten eines Thromboserezidivs oder fata-



ler/nicht-fataler Lungenembolien. Als primärer Sicherheitsendpunkt wurden klinisch relevante Blutungen definiert.

Ergebnisse Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde von 36 Patienten in der Rivaroxaban- und von 51 Patienten in der Standardtherapiegruppe erreicht und ergab somit eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber niedermolekularem Heparin/VKA ($p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit). Hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunktes waren vergleichbare Ergebnisse mit einer Blutungsrate von jeweils 8,1% in beiden Behandlungsarmen nachweisbar. Hepatotoxische Nebenwirkungen wurden unter Rivaroxaban nicht beobachtet.

Rivaroxaban ist in der Akutbehandlung von tiefen Venenthrombosen der Standardtherapie nicht unterlegen und weist ein vergleichbares Sicherheitsprofil auf.

EINSTEIN-PE

Studiendesign Zur Beurteilung der Effektivität und Sicherheit der Behandlung von akuten Lungenembolien mit Rivaroxaban wurden insgesamt 4832 Patienten mit bestätigter symptomatischer Lungenembolie ± symptomatischer tiefer Venenthrombose untersucht und – analog der EINSTEIN-DVT-Studie – in 2 Behandlungsarme randomisiert: Die Standardtherapie-Gruppe erhielt Enoxaparin und VKA bis zum Erreichen eines Ziel-INRs von 2,0–3,0, gefolgt von einer alleinigen VKA-Therapie. Die Interventionsgruppe wurde mit täglich 2×15 mg Rivaroxaban über die ersten 21 Tage, gefolgt von täglich 1×20 mg Rivaroxaban ab Tag 22, therapiert. Leitliniengerecht erfolgte die antikoagulative Therapie über 3, 6 oder 12 Monate, mit anschließend 30-tägiger Nachbeobachtung. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war auch hier das Auftreten rezidivierender Venenthrombosen, fataler oder nicht-fataler Lungenembolien. Der primäre Sicherheitsendpunkt umfasste das Auftreten klinisch relevanter Blutungen.

Ergebnisse 2,1% der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe vs. 1,8% der Patienten in der Standardtherapie-Gruppe erreichten den primären Wirksamkeitsendpunkt. Dies entsprach einer Nicht-Unterlegenheit in der Wirksamkeit von Rivaroxaban ($p = 0,003$). Es ergab sich eine vergleichbare Sicherheit beider Therapieregime hinsichtlich des Auftretens klinisch relevanter Blutungen. Die gesonderte Betrachtung der schweren Blutungen erlaubte den Nachweis einer signifikanten Risikoreduktion unter Rivaroxaban (1,1% vs. 2,2% in der Enoxaparin/VKA-Gruppe, $p = 0,003$). Der Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis bestand unabhängig von Komorbiditäten und Patientencharakteristika.

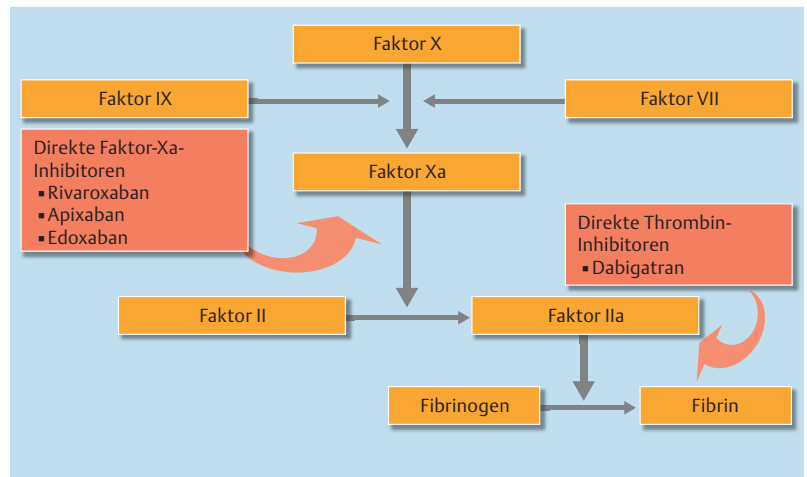


Abb. 1 Wirkmechanismus der direkten oralen Antikoagulantien.

Rivaroxaban ist in der Akutbehandlung von Lungenembolien der Standardtherapie nicht unterlegen und weist ein verbessertes Nutzen-Risiko-Profil auf.

EINSTEIN-Extension

Studiendesign Zur Beurteilung des sekundärpräventiven Nutzens hinsichtlich des Auftretens venöser thromboembolischer Ereignisse wurden 1197 Patienten nach vollendeter 6- bzw. 12-monatiger antikoagulativer Therapie nach akuter Thromboembolie über weitere 6–12 Monate mit Rivaroxaban 1×20 mg täglich bzw. Placebo nachbehandelt [11]. Ausschlusskriterium zum Studieneinschluss war eine eindeutige Notwendigkeit zur Fortführung des antikoagulativen Regimes. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das Auftreten eines Thromboserezidivs oder einer fatalen/nicht-fatalen Lungenembolie, primärer Sicherheitsendpunkt das schwere Blutungsereignis.

Ergebnisse Im Vergleich zu Placebo ging eine um 6 oder 12 Monate verlängerte Prophylaxe mit Rivaroxaban mit einer relativen Risikoreduktion von 82% hinsichtlich eines Rezidivereignisses einher, entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 5,4%. Die Inzidenz schwerer Blutungen betrug in der Rivaroxaban-Gruppe 0,7% und war im Vergleich zur Placebo-Gruppe (0% Ereignisrate) nicht signifikant erhöht ($p = 0,11$).

Rivaroxaban ist in der Langzeitprophylaxe thromboembolischer Ereignisse wirksam und sicher.

Zulassungsstatus

Rivaroxaban ist seit Dezember 2011 zur Behandlung und Sekundärprophylaxe tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien beim hämodynamisch stabilen Erwachsenen zugelassen. Das Dosierungsschema sieht eine zweimal tägliche Einnahme von 15 mg Rivaroxaban in den ersten 21 Tagen nach Diagnosestellung vor, gefolgt von



einer Langzeitprophylaxe mit einmal täglich 20 mg Rivaroxaban ab dem 22. Behandlungstag. Die Gesamt-Therapiedauer erfolgt in Anlehnung an die geltenden Leitlinien (☛ Tab. 3). Während bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich ist, empfiehlt sich bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–49 ml/min) eine Dosisreduktion in der Sekundärprophylaxe von einmal 20 mg/Tag auf einmal 15 mg/Tag. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) und Leberfunktionsstörungen, die mit einer Koagulopathie verbunden sind, einschließlich Leberzirrhosen Child-Pugh B und C, ist Rivaroxaban kontraindiziert. Eine Dosisanpassung nach Körpergewicht oder Geschlecht entfällt.

Rivaroxaban ist für die Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien zugelassen. Nach initialer 21-tägiger Therapie mit 2 × tgl. 15 mg Rivaroxaban, erfolgt ab Tag 22 eine Dosisreduktion auf 1 × tgl. 20 mg Rivaroxaban.

Dabigatran



Wirkmechanismus

Als Dabigatranetexilat (Handelsname: Pradaxa®) peroral eingenommen, hemmt die Substanz nach Umwandlung des Prodrugs in das aktive Dabigatran selektiv, reversibel und direkt das freie und Fibrin-gebundene Thrombin (Faktor IIa) und verhindert damit die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin (☛ Abb. 1). Es zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt mit Erreichen des maximalen Plasmaspiegels 0,5 bis 2 Stunden nach Einnahme aus [13]. Die Halbwertszeit beträgt 12 bis 14 Stunden; die absolute Bioverfügbarkeit liegt nach peroraler Einnahme bei 6,5%. Die Elimination erfolgt zu 85% renal und bedingt seine Kontraindikation bei beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

Studienlage

Seit 2008 ist Dabigatran mit zweimal täglicher Einnahme zur Primärprophylaxe venöser Thromboembolien beim Erwachsenen nach chirurgischem Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen. Das Indikationsfeld wurde im September 2011 um die Prävention von Schlaganfall und systemisch-arterieller Embolie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Vorliegen eines CHADS₂-Scores ≥ 1 erweitert. Die Zulassung für die klinische Anwendung von Dabigatran in der Behandlung, Sekundärprophylaxe und prolongierten Sekundärprophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse basiert auf folgendem Studienprogramm.

RE-COVER

Studiendesign Als randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie durchgeführt, wurden 2539 Patienten mit akuter symptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie, deren antikoagulative Therapie eine 6-monatige Behandlungsdauer vorsah, einer Therapie mit entweder zweimal täglich 150 mg Dabigatran oder Warfarin über 6 Monate zugeführt mit anschließend 30-tägiger Nachbeobachtung [14]. In beiden Therapiearmen erfolgte eine initiale, mindestens 5-tägige Abdeckung mit einem parenteralen Antikoagulans. Der kombinierte Wirksamkeitseffekt umfasste das Auftreten eines venösen thromboembolischen Rezidivs und die damit einhergehenden Todesfälle innerhalb des Beobachtungszeitraums. Sicherheitseffekte waren schwere Blutungsereignisse, nicht-schwere, klinisch relevante Blutungen, akute Koronarsyndrome und Leberwertanstiege.

Ergebnisse Mit 2,4% Ereignisrate im Dabigatran-Arm versus 2,1% Ereignisrate im Warfarin-Arm zeigte Dabigatran eine vergleichbare Effektivität wie die etablierte Therapie mit Warfarin. Hinsichtlich der schweren Blutungsereignisse war Dabigatran Warfarin nicht unterlegen. Unter Berücksichtigung der Blutungen aller Art war sogar eine Reduktion der Ereignisrate unter Dabigatran zu beobachten (16,1% Dabigatran-Arm versus 21,9% Warfarin-Arm). Die Anzahl akuter Koronarsyndrome, Leberwertanstiege und Todesfälle war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Dabigatran ist in der Akutbehandlung proximaler Thrombosen und Lungenembolien der Therapie mit Warfarin hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nicht unterlegen.

RE-COVER II

Studiendesign Ziel war die Bestätigung der RE-COVER-Ergebnisse; weitere Subgruppenanalysen sollten durch die gemeinsame Auswertung der Patientendaten ermöglicht werden [15]. Das Studiendesign, die Einschlusskriterien und Endpunkte entsprachen RE-COVER. Die Ergebnisse von 2568 Patienten wurden ausgewertet.

Ergebnisse Dabigatran zeigte eine vergleichbare Effektivität wie Warfarin (2,3% bzw. 2,2% venöse Thromboembolie-Rezidive unter Dabigatran bzw. Warfarin). Die Rate schwerer Blutungen war unter Dabigatran (1,2%) derer unter Warfarin (1,7%) vergleichbar. Zusätzlich ergab sich unter Dabigatran eine 33%-ige relative Risikoreduktion für das Auftreten von Blutungen jeglicher Art.

Die Ergebnisse aus RE-COVER und RE-COVER II sind miteinander konsistent. Dabigatran ist Warfarin in der Behandlung akuter thromboembolischer Ereignisse nicht unterlegen und zeichnet sich gleichzeitig durch ein niedriges Blutungsrisiko aus.



RE-MEDY

Studiendesign Ziel war die Evaluation der prolongierten Sekundärprophylaxe unter Dabigatran versus Warfarin [16]. Nach 3- bis 12-monatiger antikoagulativer Vorbehandlung wurden 2856 Patienten nach thromboembolischem Ereignis einer Therapie mit entweder zweimal täglich 150 mg Dabigatran oder Warfarin über 6–36 Monate zugeführt, mit anschließend 30-tägigem Nachbeobachtungsintervall. Die Kombination aus thromboembolischem Rezidiv oder assoziiertem Tod stellte den primären Wirksamkeitsendpunkt dar. Sicherheitsendpunkt war das Blutungsereignis ab der ersten Einnahme bis 3 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation.

Ergebnisse Dabigatran war hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit gut kontrolliertem Warfarin nicht unterlegen. Unter Dabigatran war eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion von 29% für das Auftreten von Blutungen jeder Art nachweisbar.

Dabigatran weist in der thromboembolischen Sekundärprophylaxe eine dem Warfarin vergleichbare Wirksamkeit mit gleichzeitig günstigerem Sicherheitsprofil auf.

RE-SONATE

Studiendesign Ziel war die Evaluation der prolongierten Sekundärprophylaxe unter Dabigatran versus Placebo bei Patienten mit Möglichkeit zur Beendigung der 6- bis 18-monatigen antikoagulativen Vortherapie bei Studieneinschluss [16]. 1343 Patienten erhielten entweder zweimal täglich 150 mg Dabigatran oder Placebo über 6 Monate. Primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte entsprachen denen aus RE-MEDY. Der anschließende 12-monatige Nachbeobachtungszeitraum diente zur Beurteilung der thromboembolischen Rezidive nach Beendigung der Dabigatran-Medikation.

Ergebnisse Unter Dabigatran wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der prolongierten Sekundärprophylaxe in 0,4% der Fälle erreicht vs. 5,6% im Placebo-Arm, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 92%. Schwere Blutungen wurden bei 0,3% der Dabigatran-therapierten Patienten beobachtet vs. 0% der Placebo-Patienten. Der Anteil von Blutungen jeglicher Art war unter Dabigatran ca. zweimal höher als unter Placebo. Im einjährigen Nachbeobachtungsintervall nach Beendigung der Studienmedikation war die Rate venöser Thromboembolien anhaltend niedrig im Dabigatran-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm.

Im Vergleich zu Warfarin zeigt Dabigatran ein vergleichbares Wirksamkeitsprofil und ein konsistent günstigeres Sicherheitsprofil. Der Behandlungseffekt bleibt auch nach Therapieende erhalten.

Zulassungsstatus

Seit Juni 2014 ist Dabigatran auch für die Behandlung tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie die Prävention von rezidivierenden TVT und LE zugelassen. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans.

Apixaban



Wirkmechanismus

Als oraler, direkter und reversibler Faktor-Xa-Inhibitor hemmt Apixaban (Handelsname: Eliquis®) – analog Rivaroxaban – die Aktivität des freien, des im Thrombus und des im Prothrombinasekomplex gebundenen Faktor Xa. Pharmakokinetisch zeichnet sich Apixaban durch eine ca. 50%ige Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit von 12 Stunden aus; der maximale Plasmaspiegel wird 3 bis 4 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Die nahrungsabhängige Einnahme beeinflusst die maximale Plasmakonzentration nicht, sodass Apixaban unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Die Elimination erfolgt zu 27% renal [17].

Studienlage

Im Mai 2011 initial zur Primärprävention venöser Thromboembolien beim Erwachsenen nach operativem Knie- und Hüftgelenkersatz eingeführt, wurde die Zulassungsindikation von Apixaban im November 2012 um die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen arteriellen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren nach CHADS₂-Score (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Alter ≥ 75 Jahre, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz NYHA ≥ II) erweitert. Die Zulassung zur klinischen Anwendung von Apixaban in der Therapie und Sekundärprophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien stützt sich auf die Ergebnisse der AMPLIFY [18]- und AMPLIFY-EXT [19]-Studien.

AMPLIFY

Studiendesign Als randomisierte, doppelblinde Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert, wurden 5395 Patienten mit bestätigter proximaler tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie eingeschlossen. Der Standardtherapiearm sah eine initiale Behandlung mit Enoxaparin und überlappendem Warfarin vor, die auf eine alleinige Warfarin-Therapie ab einem INR ≥ 2,0 im Verlauf umgestellt wurde. Die Interventionsgruppe erhielt zweimal täglich 10 mg Apixaban in den ersten 7 Behandlungstagen, gefolgt von zweimal täglich 5 mg Apixaban ab Tag 8. Die Behandlungsdauer mittels Studienmedikation betrug 6 Monate. Der



primäre Wirksamkeitsendpunkt umfasste die Rekurrenz eines symptomatischen venösen thromboembolischen Ereignisses und die daraus resultierenden Todesfälle. Als primärer Sicherheitsendpunkt wurden das Auftreten schwerer Blutungen und die Kombination aus schwerer Blutung und nicht-schwerer, klinisch relevanter Blutung definiert.

Ergebnisse Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde von 2,3% der Apixaban-therapierten Patienten und von 2,7% der konventionell therapierten Patienten erreicht und bestätigte eine Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber der Standardtherapie hinsichtlich der antikoagulativen Wirksamkeit ($p < 0,001$). Der kombinierte Sicherheitsendpunkt ereignete sich in 4,3% der Apixaban-Gruppe und 9,7% der Standardtherapiegruppe ($p < 0,001$).

Apixaban ist zur Akutbehandlung von proximalen tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien der Standardtherapie aus Enoxaparin/VKA nicht unterlegen.

AMPLIFY-EXT

Studiendesign Die AMPLIFY-EXT-Studie beabsichtigte, den Nachweis einer effektiven und sicheren prolongierten Sekundärprophylaxe nach thromboembolischem Ereignis zu erbringen. 2486 Patienten wurden nach tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie und abgeschlossener 6- bis 12-monatiger Antikoagulation in einem 1:1:1-Verhältnis in einen der folgenden drei Behandlungsarme randomisiert eingeschlossen: zweimal täglich 2,5 mg Apixaban, zweimal täglich 5 mg Apixaban oder Placebo. Die Studiendauer betrug 12 Monate; der primäre Wirksamkeitsendpunkt umfasste das Rezidiv eines thromboembolischen Ereignisses oder den Tod jeglicher Ursache. Primärer Sicherheitsendpunkt war das schwere Blutungsereignis.

Ergebnisse Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde von 8,8% der Patienten im Placebo-Arm erreicht, verglichen zu jeweils nur 1,7% der Patienten im 2,5 mg und 5 mg Apixaban-Arm. Der Anteil schwerer Blutungen betrug 0,5% der Placebo-behandelten Patienten, 0,2% im 2,5 mg Apixaban-Arm und 0,1% im 5 mg Apixaban-Arm.

Eine verlängerte Antikoagulation mit entweder zweimal täglich 5 mg oder zweimal täglich 2,5 mg Apixaban stellt eine effektive und sichere Sekundärprophylaxe nach stattgehabter tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie dar.

Zulassungsstatus

Seit August 2014 ist Apixaban zur Therapie und Rezidivprophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien zugelassen. Die empfohlene orale Dosis beträgt initial 2×täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen, gefolgt von 2×täglich

5 mg. Die empfohlene orale Dosis zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE beträgt 2×täglich 2,5 mg. Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung erst nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung begonnen werden.

Edoxaban

▼ Wirkmechanismus

Wie Rivaroxaban und Apixaban ist auch Edoxaban ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Er zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt aus mit Erreichen der maximalen Plasmakonzentration innerhalb der ersten beiden Stunden nach peroraler Einnahme. Die Halbwertszeit beträgt 9 bis 11 Stunden, die perorale Bioverfügbarkeit 62% [20]. Die Elimination der absorbierten Dosis erfolgt zu 50% renal.

Studienlage

2011 in Japan zur Primärprävention venöser Thromboembolien nach Hüft- und Kniegelenkersatz bzw. Hüftfrakturoperationen zugelassen, liefern zwei aktuelle Phase-III-Studien Argumente für eine Indikationserweiterung von Edoxaban (Handelsname: Lixiana®). Durch die 2013 veröffentlichte ENGAGE AF-TIMI 48-Studie [21] wurde in einem Vorhofflimmerkollektiv mit über 21 000 Patienten der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit von Edoxaban gegenüber Warfarin in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien erbracht, bei gleichzeitig überlegenem Sicherheitsprofil. Günstige Ergebnisse auch im Bereich der Behandlung symptomatischer venöser Thromboembolien liefert die im Oktober 2013 publizierte HOKUSAI-VTE-Studie [22].

Studiendesign

In dieser doppelblinden Nicht-Unterlegenheitsstudie HOKUSAI-VTE wurden 8292 Patienten mit frischer tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie eingeschlossen und nach initial mindestens 5-tägiger Therapie mit Enoxaparin oder unfraktioniertem Heparin in 3 Studienarme randomisiert: einmal täglich 60 mg Edoxaban, einmal täglich 30 mg Edoxaban (im Falle eines Körpergewichts ≤ 60 kg, einer Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min oder einer gleichzeitigen Einnahme potenter P-Glykoprotein-Inhibitoren) oder Warfarin nach INR. Die Therapiedauer betrug 3–12 Monate. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das venöse thromboembolische Rezidivereignis, primärer Sicherheitsendpunkt das Auftreten schwerer Blutungen oder klinisch relevanter, nicht-schwerer Blutungen.

Ergebnisse

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde zu 3,2% im Edoxaban-Arm und zu 3,5% im Warfarin-Arm erreicht und erbrachte somit den Nach-



weis einer Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Edoxaban gegenüber Warfarin. Gleichzeitig zeigte sich Edoxaban in puncto Sicherheit Warfarin überlegen (8,5% unter Edoxaban vs. 10,3% unter Warfarin erreichten den primären Sicherheitsendpunkt).

Edoxaban ist in der Akutbehandlung tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien der Therapie mit Warfarin hinsichtlich Wirksamkeit nicht unterlegen und hinsichtlich Sicherheit überlegen.

Zulassungsstatus

Edoxaban ist gegenwärtig lediglich in Japan zur Thromboseprophylaxe nach chirurgischem Knie- und Hüftgelenkersatz bzw. Hüftfrakturoperationen zugelassen, in Europa besitzt Edoxaban gegenwärtig keine Marktzulassung. Angesichts der aktuellen Studie ist jedoch mit einer baldigen Zulassungserweiterung für den Einsatz von Edoxaban zur Kardioembolie-Prophylaxe bei Vorhofflimmern und Sekundärprophylaxe bei thromboembolischen Ereignissen zu rechnen. Für beide Indikationen ist im Januar 2014 ein Zulassungsantrag bei den zuständigen europäischen und US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörden gestellt worden.

Thrombozytenaggregationshemmer

In zwei weiteren Studien (WARFASA [23] und ASPIRE [25]) wurde die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure gezeigt, das Risiko eines VTE-Rezidivs bzw. anderer vaskulärer Ereignisse nach Absetzen einer Antikoagulation signifikant zu senken.

Acetylsalicylsäure kann zur verlängerten Sekundärprophylaxe nach stattgehabter tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie bei Patienten, die jegliche Form der oralen Antikoagulation ablehnen oder nicht vertragen, eingesetzt werden (Empfehlungsgrad IIb) [2].

Zusammenfassung

Die Anforderungen an die „neuen“ direkt wirkenden oralen Antikoagulantien (DOAKs) erwachsen aus den zahlreichen Limitationen der VKA-Therapie [25]. Die Einführung der DOAKs ermöglicht vor allem eine einfachere Antikoagulation mit fixer Dosierung, bei der routinemäßige Gerinnungskontrollen entfallen. Sie sind hinsichtlich ihrer Effizienz zur Verhinderung eines venösen thromboembolischen Rezidivs der etablierten VKA-Therapie mindestens ebenbürtig und weisen gleichzeitig ein günstigeres Sicherheitsprofil auf. Für die Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien sind derzeit Riva-

Tab. 7 Dosierung und Dosierungsbesonderheiten von DOAKs bei der VTE-Therapie und Sekundärprävention.

Antikoagulans	Dosierung	Besonderheiten
Rivaroxaban	20 mg 1-mal tgl.	Beginn in höherer Dosis 15 mg 2-mal tgl. für 3 Wochen, dann Reduktion auf 20 mg 1-mal tgl.
Dabigatran	150 mg 2-mal tgl. (110 mg 2-mal tgl. bei Alter \geq 80 Jahre oder Verapamil Ko-Medikation)	Beginn der Therapie mit parenteraler mindestens 5-tägiger Antikoagulation, dann Wechsel auf Dabigatran
Apixaban	5 mg 2-mal tgl.	Beginn in höherer Dosis: 10 mg 2-mal tgl. für 1 Woche, dann Reduktion auf 5 mg 2-mal tgl. Prophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung: 2,5 mg 2-mal tgl.
Edoxaban	60 mg 1-mal tgl. (30 mg bei Kreatinclearance 30–50 ml/min, Körpergewicht \leq 60 kg oder bei P-Glykoprotein-Inhibitor Ko-Medikation)	Noch keine Zulassung! Beginn der Therapie mit parenteraler mindestens 5-tägiger Antikoagulation, dann Wechsel auf Edoxaban

roxaban, Dabigatran und Apixaban zugelassen; mit einem Nachrücken von Edoxaban ist zeitnah zu rechnen. Die neue ESC-Leitlinie sieht in den DOAKs eine therapeutische Alternative zur VKA-Therapie. Dabei ergibt sich durch die unterschiedlichen Studiendesigns durchaus auch eine Differentialindikation: Nach einer Initialphase mit parenteraler Antikoagulation (unfraktioniertes Heparin, LMWH oder Fondaparinux) über 5–10 Tage können die DOAKs Dabigatran oder Edoxaban gegeben werden. Im Falle von Rivaroxaban und Apixaban sollte die orale Therapie direkt oder 1–2 Tage nach Verabreichung der parenteralen Antikoagulation erfolgen; die Therapie der akuten Phase mit erhöhter Dosis von Rivaroxaban sollte 3 Wochen, bei Apixaban 7 Tage betragen (• **Tab. 7**). Eine aktuelle lesenswerte Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [25] fordert explizit, die wissenschaftlichen Ergebnisse aus o.g. Studien im Sinne einer „Evidenz-basierten Medizin“ ernst zu nehmen, und wendet sich gegen die unzureichend differenziert geführte Diskussion um die Kosten der DOAKs. Gleichzeitig hebt sie eine konsequente Anwendung von Leitlinien-empfohlenen Instrumenten der Risikoabschätzung anhand der individuellen Patientencharakteristika hervor – nicht ohne Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen wie regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion zu betonen. Es besteht keine Indikation zur Umstellung auf DOAKs bei guter Einstellung unter VKA; zu erwägen wäre diese Umstellung bei Patienten mit schwerer Einstellbarkeit. Prinzipiell sollte vor Therapieeinleitung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen: Alter, Gewicht, Niereninsuffizienz, Adhärenz, Ko-Medikation (Thrombozytenaggregationshemmer u.a.), stattgehabte Blutungen sind zu beachten. Praktische Empfehlungen zum Einsatz der DOAKs (insbesondere bei Patienten mit



Vorhofflimmern) in Hinblick auf Blutungen, Arzneimittelinteraktionen, Niereninsuffizienz, perioperatives Prozedere etc. gibt u.a. die European Heart Rhythm Association (EHRA) [26].

Interessenkonflikt



C. Hammerstingl: Honorar für Vorträge und Beratung von Bayer und Boehringer. C. Grohé: Honorar für Vorträge und Beratung von Bayer. D. Skowasch: Honorar für Vorträge und Beratung von Bayer und Boehringer.

C. Pizarro, C. Schaefer und G. Nickenig geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest* 2007; 131: 517–523
- 2 Konstantinides S, Tribicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; DOI 10.1093/eurheartj/ehu283
- 3 Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 122–130
- 4 Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–764
- 5 *Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie*. *Vasa-European Journal of Vascular Medicine* 2010; 39: 78
- 6 Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041–1046
- 7 Jimenez D, Aujesky D, Moores L et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383–1389
- 8 Meyer G, Vicaut E, Danays T et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402–1411
- 9 Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 01): 60–64
- 10 Kubitzka D, Becka M, Wensing G et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939-an oral, direct factor Xa inhibitor-after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873–880
- 11 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510
- 12 Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297
- 13 Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1354–1373
- 14 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352
- 15 Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–772
- 16 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–718
- 17 Raghavan N, Frost CE, Yu Z et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 74–81
- 18 Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808
- 19 Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708
- 20 Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 743–753
- 21 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104
- 22 Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–1415
- 23 Becattini C, Agnelli G, Schemone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959–1967
- 24 Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 376: 1979–1987
- 25 Hamm C, Darius H, Schunkert H et al. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. zur öffentlichen Diskussion um die Neuen Oralen Antikoagulantien (NOAKs). *Kardiologie* 2014; 8: 369–371
- 26 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094–2106



CME-Fragen **Neue Therapieoptionen zur Behandlung der Lungenembolie**

- 1** Zu den Parametern zur Risikoeinschätzung mit dem simplifizierten PESI (sPESI) gehört nicht?
- A Sauerstoffsättigung < 90%
 - B Alter > 80 Jahre
 - C systolischer Blutdruck < 100 mmHg
 - D männliches Geschlecht
 - E Herzfrequenz ≥ 110 /min
- 2** Welche Aussage zur Klassifikation der Lungenembolie-Patienten ist richtig?
- A Die Risikostratifizierung zur Festlegung der therapeutischen Strategie erfolgt in fünf Risikogruppen.
 - B Die Niedrig-Risikogruppe hat einen sPESI ≥ 1 .
 - C Die intermediär-hohe Risikogruppe ist durch das Vorliegen einer Hypotension charakterisiert.
 - D Die intermediär-hohe Risikogruppe ist durch das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion oder einer myokardialen Schädigung – angezeigt durch erhöhte Troponinwerte – gekennzeichnet.
 - E Das intermediäre Risikoprofil zeichnet sich durch hämodynamische Stabilität bei erhöhtem PESI-Score (Klasse III–IV oder sPESI ≥ 1) aus.
- 3** Welche Aussage zur Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) trifft zu?
- A Limitationen ergeben sich aus den zahlreichen Nahrungsmittelinteraktionen, während Arzneimittelwechselwirkungen selten beobachtet werden.
 - B Die Steuerung und Unterbrechung der VKA-Therapie wird durch raschen Wirkungsbeginn und -ende erleichtert.
 - C Regelmäßige Gerinnungskontrollen gehen mit zusätzlichem Zeitaufwand für Patient und Arztpraxis einher.
 - D Die Initialphase ist durch eine rasche INR-Stabilität und -Effektivität charakterisiert.
 - E Blutungsereignisse werden unter VKA-Therapie selten beobachtet.
- 4** Welche Aussage zum direkten oralen Antikoagulans Rivaroxaban trifft zu?
- A Als Faktor-Xa-Inhibitor adressiert es selektiv und ausschließlich die freie Faktor-Xa-Aktivität.
 - B Es inhibiert zusätzlich Thrombozytenaggregation und damit die primäre Hämostase.
 - C Die Pharmakokinetik zeichnet sich durch einen verzögerten Wirkeintritt mit Erreichen des maximalen Plasmaspiegels 10–12 Stunden nach peroraler Einnahme aus.
 - D Die perorale Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban beträgt 20–30%.
 - E In der Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien zeichnet sich Rivaroxaban durch eine fixe Dosierung von 2 \times tgl. 15 mg aus.
- 5** Welche Medikamente sind direkt ohne vorherige parenterale Antikoagulation bei der VTE-Therapie zugelassen?
- A Alle DOAKs sind initial einsetzbar.
 - B Kein DOAK sollte ohne vorherige parenterale Antikoagulation eingesetzt werden.
 - C Apixaban und Edoxaban
 - D Rivaroxaban und Apixaban
 - E Rivaroxaban und Dabigatran
- 6** Welche Aussage zu Apixaban trifft zu?
- A In den Phase-III-Studien RE-MEDY und RE-SONATE wurde der Einsatz von Apixaban in der Akutbehandlung der Lungenembolie untersucht.
 - B Die Pharmakokinetik von Apixaban wird bei einer Dosis von 10 mg stark durch Nahrungsaufnahme beeinflusst.
 - C Als direkter Thrombininhibitor hemmt es die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin.
 - D Die Zulassung von Apixaban ist auf die postoperative Primärprävention venöser Thromboembolien und die Prophylaxe kardioembolischer Ereignisse bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern limitiert.
 - E In der Sekundärprophylaxe der Lungenembolie wird Apixaban in einer Dosierung von 2 \times tgl. 2,5 mg nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung empfohlen.
- 7** Welche Aussage ist falsch? Dabigatran zeichnet sich aus durch
- A einen schnellen Wirkungseintritt mit raschem Erreichen des maximalen Plasmaspiegels.
 - B eine überwiegend renale Elimination.
 - C seine Kontraindikation bei beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
 - D eine perorale Einnahme als aktiver Wirkstoff.
 - E eine geringe perorale Bioverfügbarkeit von ca. 6,5%.
- 8** Welche Aussage zu Dabigatran trifft zu?
- A Seine gegenwärtige Zulassung ist auf die Primärprophylaxe venöser Thromboembolien beim Erwachsenen nach chirurgischem Hüft- und Kniegelenkersatz limitiert.
 - B Die Phase-III-Studien RE-COVER und RE-COVER II haben hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei der Akutbehandlung venöser Thromboembolien inkonsistente Ergebnisse erbracht.
 - C In der Akuttherapie venöser Thromboembolien zeichnet sich Dabigatran durch ein schlechteres Sicherheitsprofil als Warfarin aus.
 - D In der prolongierten Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien weist Dabigatran eine dem Warfarin unterlegene Wirksamkeit auf.
 - E In der prolongierten Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien zeigt Dabigatran auch nach Therapie-Ende einen anhaltenden Behandlungseffekt.

- 9** Welche Aussage ist falsch? Edoxaban ist charakterisiert durch
- A** einen Rivaroxaban und Apixaban entsprechenden Wirkmechanismus.
 - B** ein rasches Erreichen der maximalen Plasmakonzentration innerhalb der ersten zwei Stunden nach peroraler Einnahme.
 - C** zwei jeweils große Patientenkollektive umfassende Phase-III-Studien zum Einsatz bei Vorhofflimmern und in der Akutbehandlung venöser Thromboembolien.
 - D** ein der Standardtherapie mit Warfarin überlegenes Sicherheitsprofil.
 - E** die weltweite Zulassung zur Thrombose-Primärprophylaxe nach chirurgischem Knie- und Hüftgelenksersatz.

- 10** Welche Aussage trifft nicht zu? Die direkten oralen Antikoagulantien
- A** erwachsen aus dem therapeutischen Bedarf einer einfacheren Antikoagulation.
 - B** ermöglichen eine effektive Antikoagulation mit wenigen Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen.
 - C** erfordern überwiegend kein perioperatives Heparin-Bridging.
 - D** erreichen in den Substanz-eigenen Phase-III-Studien zum Einsatz in der Akut- und Langzeitbehandlung venöser Thromboembolien eine den Vitamin-K-Antagonisten mindestens vergleichbare Wirksamkeit.
 - E** sind in der Zulassungsindikation der Akut- und Langzeitbehandlung venöser Thromboembolien gegenwärtig auf Edoxaban beschränkt.