

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Neue Aspekte zur Therapie der venösen Thromboembolie

Stümpflen A

Journal für Kardiologie - Austrian

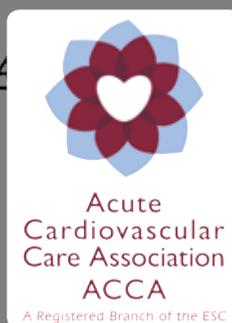
Journal of Cardiology 2004; 11

(3), 100-104

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Neue Aspekte zur Therapie der venösen Thromboembolie

A. Stümpflen

Kurzfassung: Die Therapie venöser Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombose und/oder Pulmonalembolie) wurde mit der Einführung der niedermolekularen Heparine wesentlich erleichtert. Die Initialtherapie erfolgt – oft ambulant – mit einer körperrgewichtsadaptierten Fixdosierung ohne Gerinnungskontrollen 1–2x tgl. s.c., parallel dazu wird auf orale Antikoagulanzen eingestellt. Die Dauer der Antikoagulation richtet sich danach, ob ein erstes thrombotisches Ereignis oder ein Rezidiv vorliegt, ob es spontan oder als Folge temporärer Risikofaktoren auftritt sowie nach dem Vorhandensein permanenter Risikofaktoren, wie angeborene oder erworbene thrombophile Veränderungen. Im folgenden sollen einige interessante Aspekte aus zahlreichen, in den letzten Jahren erschienenen Studien zur Therapie

mit den etablierten Medikamenten dargestellt werden, darüber hinaus die eindrucksvollen Studien zweier Vertreter ganz neuer Substanzklassen, nämlich des Pentasaccharids Fondaparinux und des synthetischen Thrombinantagonisten Ximelagatran. Es ist anzunehmen, daß auch die nächsten Jahre weitere Fortschritte in der Therapie venöser Thromboembolien bringen werden.

Abstract: New Therapy-Aspects of Venous Thromboembolism. Low-molecular-weight heparins given once or twice daily subcutaneously without dose adjustment or laboratory monitoring as initial treatment for patients with venous thromboembolism (deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism) often allow outpatient therapy. Simultaneously oral anticoagulants

are initiated. The duration of anticoagulation for VTE must be tailored to the individual patient, depending on first or recurrent event, VTE occurring spontaneously or following time-limited risk factors, and the presence of patient specific permanent risk factors such as congenital or acquired thrombophilia. Interesting aspects of numerous studies published recently concerning various aspects of the use of established drugs will be pointed out. Moreover, impressive studies concerning two new substances introducing new therapeutic classes, the pentasaccharide fondaparinux and the synthetic thrombin-antagonist ximelagatran, were presented. It is likely that the next years will continue to be a time of great advances in the treatment of venous thromboembolism. **J Kardiol 2004; 11: 100–4.**

■ Einleitung

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige und potentiell tödliche Erkrankung. Wir kennen zwei klinische Hauptmanifestationen: die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) sowie die Pulmonalembolie (PE). Neben dem akuten Risiko der unter Umständen tödlichen Lungenembolie drohen als relevante Langzeitfolgen postthrombotisches Syndrom (PTS) bzw. chronisch-thromboembolische pulmonalerielle Hypertonie (CTEPH) sowie die Rezidiv-VTE mit hohem Mortalitätsrisiko.

Die Inzidenz der Erkrankung ist in der Kindheit relativ gering (1/100.000 pro Jahr), mit steigendem Alter nimmt sie deutlich zu (1/100 pro Jahr bei > 70jährigen). Venöse Stase, Abnormitäten der Gefäßwand sowie Veränderungen der Blutzellen oder des Plasmas können beim individuellen Patienten in Abhängigkeit präexistenter Risikofaktoren venöse Thromben initiieren. Verliefen venöse Thromboembolien früher oft schicksalhaft, brachten die letzten Jahrzehnte große Fortschritte in Diagnostik, Prophylaxe und Therapie.

■ State of the Art 2001

Der therapeutische State of the Art ist in der rezentesten, 2001 veröffentlichten Konsensuspublikation des American College of Chest Physicians dargestellt (Tab. 1) [1].

Nach Sicherung der Diagnose TVT und/oder PE mittels eines bildgebenden Untersuchungsverfahrens und Ausschluß von Kontraindikationen, werden als Initialtherapie niedermolekulares Heparin (NMH) oder dosisangepaßtes intravenöses bzw. subkutanes unfractioniertes Heparin (UFH) empfohlen. Wegen der bekannten Handlungsvorteile (keine von Gerinnungstests abhängige Dosisanpassung, körperrgewichtsadap-

tierte Dosierung) wird die Anwendung von NMH gegenüber UFH ausdrücklich empfohlen. Die in Österreich für diese Indikation registrierten NMH-Präparate sind in Tabelle 2 angegeben.

Die Dauer der initialen Heparinisierung sollte mindestens 5 Tage betragen, bei massiver Pulmonalembolie oder ausgehnter Becken-Beinvenenthrombose besser 10 Tage. Bei den meisten Patienten kann allerdings schon am ersten Tag über-

Tabelle 1: Guidelines für die Initialtherapie venöser Thromboembolien mit niedermolekularen Heparinen (NMH) bzw. oralen Antikoagulanzen (OAK); nach [1]

Indikation	Empfehlungen
Verdacht auf VTE	<ul style="list-style-type: none">• Blutbild, Gerinnung (PTZ, aPTT)• Kontraindikation gegen Heparintherapie?• Evtl. UFH 5000 IE i.v. oder NMH s.c.• Bildgebendes Untersuchungsverfahren (TVT: Duplex, Phlebogr.; PE: CT, Szintigr.)
Diagnose VTE gesichert	<ul style="list-style-type: none">• Beginn mit NMH in therapeutischer Dosierung• Beginn mit OAK ab Tag 1 (z. B. 3 Tbl. Marcoumar® oder Sintrom®), weitere Dosierung nach INR-Kontrollen• Thrombozytenkontrolle zwischen Tag 3–5• NMH ex nach mindestens 4–5 Tagen, wenn INR > 2

Tabelle 2: In Österreich registrierte niedermolekulare Heparine zur Initialtherapie venöser Thromboembolien mit empfohlener Dosierung (nach Austria-Codex)

Arzneispezialität	Substanz	Empfohlene tägliche Dosierung pro kg Körpergewicht	Lieferbare Fertigspritzen
Lovenox®	Enoxaparin	1x 1,5 mg od. 2x 1 mg	20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 mg
Fragmin®	Dalteparin	1x 200 IE od. 2x 100 IE	2500, 5000, 7500, 10.000, 12.500, 15.000, 18.000 IE
Fraxiparin®	Nadroparin	2x 86 IE	0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 ml
Clivarin®	Reviparin	2x 87 IE	0,25; 0,5; 0,6; 0,9 ml

Aus der Gefäßambulanz an der 1. Chirurgischen Abteilung mit Herz- und Gefäßchirurgischem Zentrum, Krankenhaus Lainz, Wien

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Andreas Stümpflen, FA für Innere Medizin – Angiologie, Gefäßambulanz und Tagesbettenstation, 1. Chirurgie, KH Lainz, Wolkersbergenstraße 1, A-1130 Wien; E-Mail: andreas.stuempflen@wienkav.at

lappend mit oralen Antikoagulanzen (OAK) begonnen werden. Wird die Ziel-INR von 2,0–3,0 an 2 Tagen hintereinander erreicht, kann am Tag 5 oder 6 das Heparin abgesetzt werden. Viele Patienten werden heute zur Therapie einer TVT oder klinisch nicht schwerwiegenden PE gar nicht mehr stationär aufgenommen oder zumindest nach wenigen Tagen, noch vor abgeschlossener Einstellung auf OAK, entlassen. Voraussetzungen dafür sind, neben einem klinisch unkomplizierten Verlauf mit niedrigem Blutungsrisiko und fehlender Niereninsuffizienz (Gefahr der Kumulation der NMH), vor allem eine ausreichende Compliance des Patienten (Sicherstellung der Applikation von NMH bzw. OAK, Einhalten von Kontrollen) sowie das Vorhandensein einer rund um die Uhr erreichbaren Ansprechstelle im Fall von Problemen.

Die OAK-Therapie als Sekundärprophylaxe soll über mindestens 3 Monate bei Patienten beibehalten werden, deren VTE als Folge passagerer oder reversibler Risikofaktoren auftritt. Bei erster idiopathischer VTE (also ohne erkennbaren Anlaß) werden 6 Monate als Mindesttherapiedauer angegeben, Patienten mit rezidivierender idiopathischer VTE oder einem schwerwiegenden permanenten Risikofaktor (wie Malignom, Antithrombinmangel oder Anti-Phospholipid-Antikörper-[APLA]-Syndrom) sollen 12 Monate oder länger oral antikoaguliert werden. Bei symptomatischer isolierter Waden- oder Unterschenkelvenenthrombose wird eine Behandlungsdauer von mindestens 6–12 Wochen empfohlen. Ist eine orale Antikoagulation kontraindiziert oder sonst unmöglich, wird eine längerfristige Heparinisierung in therapeutischer Dosis für mindestens 3 Monate empfohlen.

Die Indikation zur Thrombolysetherapie sollte aufgrund des nach wie vor nicht bewiesenen Benefits bei erhöhtem Blutungsrisiko nur in Einzelfällen in Zentren mit entsprechender Erfahrung gestellt werden. Mögliche Kandidaten sind am ehesten Patienten mit hämodynamisch instabiler Lungenembolie oder ausgedehnter Becken-Beinvenenthrombose und geringem Blutungsrisiko. Die Implantation eines Cava-Filters wird nur bei Vorliegen einer absoluten Kontraindikation gegen eine Antikoagulationstherapie oder einer schwerwiegenden Blutungskomplikation bei Patienten mit nachgewiesener PE oder proximaler TVT empfohlen.

Die Therapie venöser Thromboembolien nach den angegebenen Prinzipien ist gut praktikabel, unter Beachtung möglicher Kontraindikationen sicher und für viele Patienten auch ambulant durchführbar. Dessen ungeachtet bestehen zur Therapie venöser Thromboembolien nach wie vor offene Fragen bzw. Diskussionspunkte, auch sind die derzeit verwendeten Medikamente zweifellos nicht als in allen Belangen ideal anzusehen. Die medizinische Forschung ist in diesem Sektor besonders aktiv, im folgenden sollen die interessantesten Aspekte aus den zahlreichen ganz rezenten Studien dargestellt werden.

■ Art, Intensität und Dauer der Sekundärprophylaxe mit konventionellen Antikoagulanzen

Die gefährlichste Komplikation nach Diagnose einer VTE ist das Rezidiv, da es bei bis zu 5–10 % der Patienten tödlich endet. Das Rezidivrisiko ist in den ersten Wochen bis Monaten nach dem akuten Ereignis besonders hoch. Durch therapeuti-

sche Antikoagulation im Sinne einer sogenannten Sekundärprophylaxe – üblicherweise initiale Heparinisierung und überlappende Umstellung auf OAK – kann ein Rezidiv sehr effektiv und fast völlig verhindert werden (Restrisiko um 0,7 Events/100 Patientenjahre) [2]. Neben der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen, besteht dabei allerdings ein doch beträchtliches Blutungsrisiko (bei INR 2,0–3,0 schwerwiegende Blutungskomplikation 1–2 %/Jahr, tödliche Blutungskomplikation 0,1–0,5 %/Jahr).

Längerfristige Sekundärprophylaxe mit NMH anstatt OAK?

Bei vielen Patienten bestehen absolute oder relative Kontraindikationen gegen eine OAK-Therapie, hier wird dann das NMH längerfristig als Sekundärprophylaxe gegeben. Eine rezente Metaanalyse von sieben publizierten Studien [3] dokumentierte die Sicherheit der prolongierten NMH-Therapie im Vergleich zu OAK, bei vergleichbarem Rezidiv-VTE-Risiko war das Blutungsrisiko unter Langzeit-NMH sogar niedriger als unter OAK.

Insbesondere bei Patienten mit Malignom ist nach Diagnose einer VTE die längerdauernde Sekundärprophylaxe mit einem NMH der Umstellung auf OAK offenbar grundsätzlich vorzuziehen, wie zwei rezente Vergleichsstudien mit Enoxaparin (Dosierung 1 × tgl. 1,5 mg/kg, Follow-up 3 Monate) [4] bzw. Dalteparin (Dosis erstes Monat 1 × tgl. 200 IE/kg, dann 150 IE/kg, Follow-up 6 Monate) [5] zeigen. Bei den mit NMH behandelten Patienten traten schwere Blutungen bzw. thromboembolische Rezidive seltener auf.

Fragestellung Intensität der Sekundärprophylaxe mit OAK?

Im letzten Jahr sind 2 interessante Studien zur Frage erschienen, ob eventuell eine verlängerte Behandlung mit OAK in einer gegenüber der „normalen“ Ziel-INR von 2,0–3,0 reduzierten Intensität von Vorteil sein könnte.

Keaton et al. [2] verglichen bei Patienten nach Ende einer mindestens 3monatigen konventionellen OAK-Therapie (INR 2,0–3,0) nach erster spontaner VTE eine verlängerte OAK-Therapie in 2 unterschiedlichen Intensitäten: INR 1,5–1,9 vs. 2,0–3,0. Entgegen ihren Erwartungen war das Rezidivrisiko in der mild antikoagulierten Gruppe doch signifikant höher (1,9 vs. 0,7/100 Patientenjahre), und dies ohne Reduktion des Risikos aller bzw. schwerer Blutungskomplikationen.

Ridker et al. [6] randomisierten Patienten mit erster spontaner VTE nach mindestens 3 Monaten konventioneller OAK-Therapie in 2 Gruppen, nämlich Fortsetzung der Antikoagulation in reduzierter Intensität (INR 1,5–2,0) vs. Placebo. Die Autoren befanden die längerfristige Behandlung mit niedrigintensiven OAK betreffend Reduktion thromboembolischer Rezidive (2,6 vs. 7,2/100 Patientenjahre) als hochwirksam. Rezidiv- und Blutungsraten waren völlig im Einklang zur o. a. Studie.

Die Diskussion betreffend notwendige INR-Intensität für die Behandlung venöser Thromboembolien scheint somit endgültig beendet, ein Bereich von 2,0–3,0 ist anzustreben. Daß INR-Werte > 3 mehr Blutungen ohne verbesserten Thromboseschutz verursachen, war ja schon länger bekannt [7], seit 2003 wissen wir auch, daß eine INR-Senkung unter

2,0 mehr Rezidive nach sich zieht, ohne das Blutungsrisiko zu reduzieren.

Fragestellung Dauer der Sekundärprophylaxe mit OAK – neue Rezidivrisikofaktoren?

Wie lange die Antikoagulationstherapie nach einer VTE gegeben werden muß, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Die optimale Dauer leitet sich für den jeweiligen Patienten vom Verhältnis seines Blutungsrisikos zum individuell sehr unterschiedlichen Rezidivrisiko ab, das vor allem durch Schweregrad und Anzahl von Risikofaktoren bestimmt wird.

Die Inzidenz einer zweiten (oder dritten etc.) VTE (5–10 %/Jahr) ist massiv (ca. 50–100mal) höher als die Inzidenz eines ersten Ereignisses. Bereits durchgemachte TVT oder PE sind daher die wichtigsten Risikofaktoren für Rezidive. Ein ebenfalls deutlich erhöhtes Rezidivrisiko haben Patienten mit malignomassoziierten VTE oder einem Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom, eine längerfristige Antikoagulationstherapie ist für diese Patientengruppen zweifelsfrei anzustreben.

In der Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism (AUREC) [8] wurde gezeigt, daß das Rezidivrisiko sehr gering ist, wenn die Erst-VTE sekundär, d. h. im Rahmen einer Operation, nach einem Trauma oder während bzw. nach einer Schwangerschaft, auftritt (in 2 Jahren 5 % vs. 12 % bei spontaner Erst-VTE). Betreffend kongenitale, mit Thrombophilie einhergehende Defekte liegen für Patienten mit Antithrombin (AT)-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel aufgrund der niedrigen Prävalenz keine Studien im Hinblick auf das Rezidivrisiko nach erster VTE vor. Die meisten Experten stimmen überein, daß bei Patienten mit AT-Mangel aufgrund des sehr hohen anzunehmenden Rezidivrisikos eine langdauernde sekundäre VTE-Prophylaxe indiziert ist.

Im Hinblick auf die häufigere heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation [9] bzw. die G20210A-Mutation im Prothrombin-Gen [10] besteht heute Konsens, daß solche Patienten nach ihrem ersten thromboembolischen Event nicht mehr gefährdet sind als Patienten ohne die Mutation, und daher nicht länger als 6 Monate mit OAK behandelt werden müssen. Eine interessante rezente Neuigkeit ist die Beobachtung, daß der sonographische Nachweis nichtrekanalisierter Restthromben in den tiefen Beinvenen nach 3monatiger OAK-Therapie ein relevanter Risikofaktor für ein VTE-Rezidiv ist [11]. Die italienischen Autoren stellten für solche Patienten ein mehr als verdoppeltes Rezidivrisiko fest (4,4 % vs. 1,3 %/Jahr).

Neben diesem Ultraschallparameter wurde auch ein einfach zu erhebender Laborwert publiziert [12], der eine Stratifizierung des Langzeitrezidivrisikos nach Ende der initialen OAK-Therapie ermöglicht. Bei 610 Patienten, die nach erster spontaner VTE über mindestens 3 Monate mit OAK behandelt worden waren, wurde 3 Wochen nach Absetzen des Coumarins das D-Dimer bestimmt. Patienten mit D-Dimer-Werten < 250 ng/ml hatten ein 60 % niedrigeres Rezidivrisiko im Vergleich zu höheren Spiegeln (3,7 % vs. 11,5 %/2 Jahre).

■ Neue Substanzen

Trotz aller Fortschritte und der großen Erfahrung, die wir in den letzten Jahrzehnten mit niedermolekularen Heparinen und oralen Antikoagulationen gewinnen konnten, sind beide

Substanzgruppen aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften sicherlich nicht als vollkommen befriedigende Medikamente anzusehen. Die Industrie testet daher laufend neue Antithrombotika, wobei wirklich relevante Neueinführungen, die sich breiter durchgesetzt hätten, in den letzten Jahren leider nicht dabei waren. Zuletzt wurden aber 2 Substanzen präsentiert, die von der Theorie her zweifellos äußerst vielversprechend sind und auch in den vorliegenden ersten Studien ihr großes klinisches Potential bestätigen konnten.

Pentasaccharid Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux wurde von der Firma Sanofi-Synthelabo entwickelt und ist der erste Vertreter der neuen Gruppe der sogenannten Pentasaccharide, vollsynthetisch hergestellt und das aktive Zentrum des Heparinmoleküls darstellend. Es bindet selektiv und spezifisch mit hoher Affinität an Antithrombin und potenziert so die AT-vermittelte Inaktivierung des Gerinnungsfaktors Xa. Obwohl Fondaparinux keine direkte Wirkung gegen Thrombin hat, bewirkt die Neutralisierung von Faktor Xa durch AT eine ausgeprägte Hemmung der Thrombinbildung, sowohl über den intrinsischen als auch den extrinsischen Pathway. Frühe Studien belegten eine exzellente antithrombotische Wirkung mit nahezu linearer Pharmakokinetik und einer gegenüber NMH weiter verlängerten Halbwertszeit, mit der Möglichkeit der 1×-tgl.-s.c.-Gabe auch in therapeutischer Dosierung.

Die Substanz ist in Österreich in der Dosierung von 1× tgl. 2,5 mg s.c. bereits für die Prophylaxe venöser Thromboembolien im Hochrisikobereich registriert, wie der orthopädischen Chirurgie. Hierzu liegen 4 überzeugende Studien an insgesamt 7344 Patienten im direkten Vergleich zu Enoxaparin vor, die in einer Metaanalyse zusammengefaßt wurden [13]. Dabei zeigte sich ein ganz deutlicher, unerwartet hoher Vorteil für Fondaparinux, die Rate von VTE bis zum Tag 11 konnte um über 50 % reduziert werden (6,8 % vs. 13,7 %), ohne daß es zu einem Anstieg klinisch relevanter Blutungskomplikationen gekommen wäre. Von den Therapiestudien ist bisher nur die Pulmonalemboliestudie (MATISSE-PE) publiziert [14]. 2213 Patienten mit akuter symptomatischer PE wurden randomisiert mit entweder Fondaparinux (Dosis 1× tgl. 7,5 mg s.c.; bei < 50 kg KG 5,0 mg; bei > 100 kg KG 10 mg) oder unfraktioniertem Heparin i.v. (Zielbereich aPTT 1,5–2,5fach verlängert) behandelt. Primärer Endpunkt war die Kombination von symptomatischer (tödlicher oder nichttödlicher) Rezidiv-PE und neuer oder rezidivierender TVT innerhalb von 3 Monaten. Die Ergebnisse (3,8 % vs. 5,0 %) favorisieren Fondaparinux leicht gegenüber UFH, der Benefit erreicht aufgrund der Planung als Non-Inferioritäts-Studie allerdings keine statistische Signifikanz. Blutungskomplikationen (4,5 % vs. 6,3 %) und Mortalität unterschieden sich nicht. Interessant ist der Umstand, daß immerhin 15 % der mit Fondaparinux behandelten Patienten in dieser Studie ambulant geführt wurden.

Die Beinvenenthrombosestudie (MATISSE-DVT) wurde bisher nur auf Kongressen vorgestellt [15]. 2212 Patienten mit akuter symptomatischer TVT erhielten entweder Fondaparinux 1× tgl. (Dosis wie o. a.) oder Enoxaparin 2× tgl. s.c. (2× 1 mg/kg KG). Bei gleich definiertem primärem Endpunkt entspricht das Ergebnis der PE-Studie, es zeigt sich wieder ein Trend zugunsten von Fondaparinux (3,9 % vs. 4,1 %) ohne statistische

Signifikanz. Auch die Blutungskomplikationen waren vergleichbar (3,7 % vs. 4,2 %).

Zusammenfassend kann man sagen, daß Fondaparinux gegenüber den NMH sicherlich einen Fortschritt in der Indikation Prophylaxe venöser Thromboembolien im Höchststrisikobereich darstellt. Bei dokumentierter VTE kann die für weite Körpergewichtsbereiche (50–100 kg) ohne Dosisanpassung uniforme 1×-täglich-Dosis eine absolut einheitliche Therapie für TVT und PE ohne hämodynamische Kompromittierung ermöglichen und so die Heimbehandlung solcher Patienten weiter erleichtern, erhöhte Medikamentenkosten sind dabei allerdings zu berücksichtigen.

Synthetischer Thrombinantagonist Ximelagatran (Exanta®)

Ximelagatran entstammt der Forschung der Firma AstraZeneca und ist seit 60 Jahren das erste neu entwickelte oral einnehmbare Antikoagulans. Es wird in fixer Dosierung oral appliziert, die Wirkung ist stabil und vorhersagbar, Gerinnungskontrollen sind nicht notwendig. Viele Autoren gehen deshalb davon aus, daß diese Substanz die bisherigen OAK vom Coumarin-Typ rasch verdrängen wird. Ximelagatran ist eigentlich eine Prodrug, nach oraler Einnahme wird es in die aktive Substanz Melagatran umgewandelt, die auch selbst s.c. appliziert in Studien getestet wurde. Melagatran wirkt durch reversible kompetitive Bindung an das aktive Zentrum des Thrombins als direkter Thrombininhibitor und hemmt so die thrombinmedierte Aktivierung von Schlüsselgerinnungsfaktoren, vor allem des Fibrinogen, und der Thrombozyten. Aufgrund der kleinen Molekülgröße kann es in Thromben diffundieren und inaktiviert so neben freiem auch thrombusgebundenes Thrombin.

Ximelagatran wurde – neben vielversprechenden Studien bei Vorhofflimmern [16] – im Indikationsbereich VTE zuerst ebenfalls in der peri-/postoperativen Prophylaxe über 7–12 Tage getestet. Während in einer Studie nach elektivem Hüftgelenkersatz [17] eine orale Dosis von 2× tgl. 24 mg p.o. gegenüber Enoxaparin 2× tgl. 30 mg s.c. signifikant unterlegen war (höhere Gesamt-VTE-Inzidenz von 7,9 % vs. 4,6 % bei vergleichbaren Blutungsraten), erwies sich die Dosierung von 2× tgl. 36 mg p.o. in einer anderen Studie nach Kniegelenkersatz [18] der oralen Antikoagulation als überlegen (primärer Endpunkt VTE+Mortalität 20,3 % vs. 27,6 %; Blutungsraten äquivalent). In der Therapie von dokumentierten venösen Thromboembolien bietet diese neue Substanz den theoretischen Vorteil gegenüber den bisherigen Gepflogenheiten, nicht mehr zuerst mit NMH s.c. beginnen zu müssen und anschließend überlappend auf OAK umzustellen: Hier kann für die gesamte Therapiedauer ein Medikament peroral verabreicht werden.

Die bisher nur am ISTH-Kongreß vorgestellte THRIVE-Treatment-Studie [19] verglich bei 2491 Patienten mit TVT (37 % mit verifizierter PE) über 6 Monate Ximelagatran 2× tgl. 36 mg p.o. gegen Enoxaparin 2× tgl. 1 mg/kg KG s.c. für mindestens 5 Tage und überlappend Warfarin (Ziel-INR 2,0–3,0). Die Ergebnisse waren gleich hinsichtlich Rezidiv-VTE (2,1 % vs. 2,0 %) sowie schwerer Blutungen (1,3 % vs. 2,2 %), bemerkenswert war jedoch das – auch in anderen Studien mit Ximelagatran beobachtete – hohe Risiko für meist passagere Erhöhungen der Leberenzyme (GPT > 3fach erhöht 9,8 % vs. 2,0 % unter Enoxaparin/Warfarin).

Hochinteressant ist eine weitere, ganz rezent publizierte Studie, in der Ximelagatran bei 1233 Patienten mit VTE im Anschluß an eine „normale“ 6monatige OAK-Therapie in einer Dosis von 2× tgl. 24 mg p.o. über 18 Monate gegen Placebo verglichen wurde [20]. Das Risiko einer symptomatischen Rezidiv-VTE konnte so um 78 % reduziert werden (2,8 % vs. 12,6 %), schwere Blutungen wurden nicht vermehrt beobachtet (1,1 % vs. 1,3 %), wohl aber wieder vermehrt passagere Leberenzymanstiege in den ersten 6 Behandlungsmonaten (6,4 % vs. 1,2 %).

Zusammenfassend ist Ximelagatran zweifellos eine äußerst vielversprechende Substanz; die Markteinführung in Österreich steht unmittelbar bevor. Ob sie wirklich die bisher gebräuchlichen oralen Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ bei Vorhofflimmern und/oder venösen Thromboembolien verdrängen kann, hängt wohl von der noch ungeklärten Frage der tatsächlichen Bedeutung der o. a. Leberenzymanstiege ab. Diesbezüglich sind weitere Studien abzuwarten.

■ Diskussion

Die 1996 eingeführte subkutane Applikation eines NMH in körperegewichtsadaptierter Fixdosis 1–2× tgl. s.c. ohne Notwendigkeit von Gerinnungskontrollen oder Dosisanpassungen in der Therapie venöser Thromboembolien stellt gegenüber der davor üblichen Behandlung mit unfraktioniertem Heparin i.v. oder s.c. einen wesentlichen Fortschritt dar. Dadurch erst wurde die heute in vielen Zentren schon als Standard angewandte ambulante Therapie des Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose oder hämodynamisch unkomplizierter Pulmonalembolie möglich. In den meisten Fällen wird parallel schon ab dem ersten Tag auch oral antikoaguliert, bei Erreichen einer therapeutischen INR (Bereich 2,0–3,0) kann das NMH abgesetzt werden, die OAK-Therapie wird für mindestens 3 Monate weitergeführt. Tabelle 3 gibt Empfehlungen

Tabelle 3: Dauer der Antikoagulationstherapie venöser Thromboembolien (modifiziert nach [1])

Dauer*	Indikation
3–6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Erste VTE unter dem Einfluß eines temporären/reversiblen Risikofaktors* (auch bei heterozygoter F-V-Leiden- od. Prothrombin-G20210-Mutation) • Für isolierte Unterschenkel- oder Waden-TVT 6–12 Wochen ausreichend
≥ 6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Spontane (idiopathische) erste VTE
12 Monate bis lebenslang	<ul style="list-style-type: none"> • Erste VTE bei <ul style="list-style-type: none"> – Malignom (solange aktiv) – Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom – Antithrombin-Mangel – Unklar (Studien fehlen): Protein-C-, Protein-S-Mangel, erhöhter F-VIII, Hyperhomocysteinämie, homozygoter F-V-Leiden, kombinierte Defekte • Rezidivierende VTE <ul style="list-style-type: none"> – Spontan oder – Mit nachweisbarer Thrombophilie – Unklar (Studien fehlen): bei temporärem Risikofaktor

* Alle Empfehlungen sind individuell zu modifizieren unter Berücksichtigung von Alter, Komorbidität, Rezidiv- bzw. Blutungsrisiko sowie Wünschen des Patienten

Operation, Trauma, Immobilisierung, Estrogeneinnahme

zur Dauer der Antikoagulationstherapie, wobei hier die vorliegende Evidenz eingeflossen ist.

Trotz der guten praktischen Erfahrungen mit der Therapie von Patienten mit VTE, wie dargestellt, geht die Forschung weiter, gerade die letzten 2 Jahre brachten eine Fülle neuer, teils hochinteressanter Studien zu verschiedenen Aspekten dieses spannenden Gebiets, von denen ich einige kurz skizzieren durfte. Das „Wie“ bzw. „Wie lange“ der Therapie mit den etablierten Medikamenten, also niedermolekularen Heparinen und oralen Antikoagulantien, wurde in vielen Facetten untersucht. Das Potential zweier erster Vertreter ganz neuer Substanzklassen, des Pentasaccharids Fondaparinux und des synthetischen Thrombin-Antagonisten Ximelagatran, wurde in Studien eindrucksvoll dargestellt. Nichtsdestotrotz: Wir müssen noch viel über diese Verbindungen lernen, um ihren endgültigen Stellenwert beurteilen zu können. Darüber hinaus stehen weitere, noch neuere Substanzen mit ebenfalls bisher unbekanntem Wirkungsmechanismus vor unserer Tür, wie der Faktor-VIIa-Tissue-Faktor-Hemmer NAPc2 [21] oder rekombinantes Thrombomodulin [22]. Es ist also anzunehmen, daß auch die nächsten Jahre weitere Fortschritte in der Therapie venöser Thromboembolien bringen werden.

Literatur

1. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2001; 119: 176S–93S.
2. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solyomoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631–9.
3. Van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of

- symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD002001.
4. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729–35.
5. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; CLOT Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–53.
6. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, Cushman M, Moll S, Kessler CM, Elliott CG, Paulson R, Wong T, Bauer

- KA, Schwartz BA, Mileitch JP, Bounameaux H, Glynn RJ; PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–34.
7. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, Turpie AG, McLoughlin D, Dodd P, Thomas M, Raskob G, Ockelford P. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676–81.
8. Kyrle PA, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism: the Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 471–4.
9. Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Schönauer V, Lechner K, Kyrle PA. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2357–60.
10. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, Stümpflen A, Schneider B, Lechner K, Kyrle PA. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81: 14–7.
11. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosen L, Tormene D, Piccioli A, Simioni P, Girolami A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955–60.
12. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 1071–4.
13. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833–40.
14. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695–702.
15. Büller HR, Matisse Investigators. Fondaparinux in comparison to low molecular weight heparin for the initial treatment of symptomatic deep venous

- thrombosis. Presented at the 44th annual meeting of the American Society of Hematology, Philadelphia, Pennsylvania, USA, Dec 6–10, 2002.
16. Olsson SB; Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–8.
17. Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL, Lotke PA, Ginsberg JS, Lieberman JR, Neubauer J, McElhatten JL, Peters GR, Francis CW. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. A randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2119–30.
18. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, Peters GR, Roth AW, McElhatten J, Colwell CW Jr; EX-ULT A Study Group. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349: 1703–12.
19. Huisman MV on behalf of the THRIVE Treatment Study Investigators. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with current standard therapy for acute symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: a randomized, double-blind, multinational study. *J Thromb Haemost* 2003 (Suppl 1); Abstr. no. OC003.
20. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H; THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713–21.
21. Lee A, Agnelli G, Büller H, Ginsberg J, Heit J, Rote VW, Vlasuk G, Costantini L, Julian J, Comp P, van Der Meer J, Piovella F, Raskob G, Gent M. Dose-response study of recombinant factor VIIa/tissue factor inhibitor recombinant nematode anticoagulant protein c2 in prevention of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement. *Circulation* 2001; 104: 74–8.
22. Kearon C, Comp C, Douketis D, Royds R, Yamada K, Gent M. A dose-response study of a recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) for prevention of venous thromboembolism after unilateral total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2003 (Suppl 1); Abstr. no. OC330.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)