

Bericht über den Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 24. April 2013 in Berlin

„Neue Entwicklungen bei der Prävention sowie Akut- und Langzeitbehandlung von Thrombosen und Embolien“

Prof. Dr. Torsten Strohmeier, Sprecher des Vorstandes der PMS, begrüßt die 75 Teilnehmer, stellt kurz die Stiftung vor und führt in das Thema ein: Nach langer Zeit hat es bei den Gerinnungshemmern und Thrombozytenaggregationshemmern bedeutende Neuerungen gegeben, die die Prävention und Therapie von Thrombosen und Embolien bei zumindest vergleichbarer, z.T. auch besserer Wirksamkeit vereinfachen. Diese Neuentwicklungen bringen aber auch neue Fragen mit sich, z.B. bezüglich Kombination und der Sinnhaftigkeit von Antidot und Blutspiegelmessungen. Daher sollen die Möglichkeiten und Grenzen dieser neuen Therapiemöglichkeiten vorgestellt, das erforderliche Behandlungsmanagement diskutiert und ein Ausblick auf künftige Entwicklungen gegeben werden.

Prof. Dr. Sabine Eichinger, Universitätsklinik Wien, erläutert den „Medical Need: Epidemiologie von venösen Thromboembolien“ (VTE). Tiefe Beinvenenthrombosen (TBVT) gehören zu den häufigsten Thrombosen. Sie entstehen aus einem Thrombus, der sich zu einem Embolus weiterentwickelt und schließlich zu einer Lungenembolie führen kann. TBVT beginnen in den distalen Beinvenen. Bei 70 % der Lungenembolie-Patienten finden sich TBVT. Die Inzidenz der VTE beträgt 1,5 Fälle/1000 Personen, diejenige der TBVT etwa 1 Fall/1000 Personen, wobei im Alter eine starke Zunahme zu verzeichnen ist. Männer sind tendenziell etwas häufiger betroffen als Frauen. Anschließend stellt sie die Vielzahl von Risikofaktoren vor und erläutert Daten zu den Folgen von VTE. Dazu zählen a) Mortalität: Diese steigt bei Lungenembolien von 10 % innerhalb 1 h über 12 % nach 30 Tagen auf 39 % nach 1 Jahr. Bei TBVT beträgt diese 21 % nach 1 Jahr. b) das Rezidivrisiko: Dieses ist gering bei Unterschenkel-Thrombosen, bei anderen Thrombosen wesentlich höher und hoch bei spontaner VTE. Hierfür wurde das Vienna Prediction Modell für recurrent VTE entwickelt, bei dem das Alter gegenüber anderen Risikofaktoren keine Rolle spielt. c) das postthrombotische Syndrom: dieses beträgt 0,2 % bei TBVT-Patienten ≈ 25 %. e) das Malignomrisiko nach VTE (bei Diagnosestellung 4 %;

Seite 1/6

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-
stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

nach 12 Monaten: 6 %; aus Thrombose plus Tumor resultiert wesentlich schlechteres Überleben) sowie e) den chronischen thromboembolischen Lungenhochdruck (CTEPH). Abschließend verweist sie darauf, dass es sich bei VTE um sehr häufige, im Alter zunehmende, folgenschwere, aber eigentlich weitgehend vermeidbare Erkrankungen handelt.

Prof. Dr. Susanne Alban, Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, erläutert in ihrem Vortrag „Neue Antikoagulantien: Profile im Vergleich zu Vitamin K Antagonisten“. Mit den gezielt entwickelten, neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) Dabigatran (Thrombinhemmer) sowie Rivaroxaban und Apixaban (beides Faktor Xa-Hemmer) gibt es nach mehr als 50 Jahren erstmals alternative Optionen zu den Vitamin K-Antagonisten (VKA). Die völlig andere Pharmakologie dieser direkt wirkenden Inhibitoren gegenüber den indirekt und verzögert wirkenden Vitamin K-Antagonisten (VKA) bedingt einige Veränderungen in der praktischen Anwendung und erfordert ein Umdenken,; Bei den VKA Warfarin und Phenprocoumon setzt die Wirkung nach 36-72 Stunden ein und dauert 3-5 bzw. 7-14 Tage, bei den NOAK dagegen nach 2-4 Stunden mit einer Halbwertszeit von ungefähr 12 Stunden. Dadurch ist bei den NOAK weder initial eine gleichzeitige parenterale Antikoagulation noch ein vorzeitiges Absetzen und ein Bridging vor Eingriffen erforderlich, allerdings eine strikte Compliance.

Da die Wirkung der VKA von zahlreichen individuellen Parametern sowie Wechselwirkungen mit Arznei- und Lebensmitteln beeinflusst wird, muss ihre Dosierung individuell eingestellt und wegen des engen therapeutischen Fensters engmaschig kontrolliert werden. Demgegenüber erlauben die NOAK aufgrund verlässlicher Dosis-Wirkungsbeziehungen und einer größeren therapeutischen Breite Fixdosis-Regime ohne Routinemonitoring. Zu berücksichtigen sind pharmakokinetische Interaktionen mit P-Glykoprotein- und CYP3A4-Inhibitoren bzw. Induktoren und besonders die Verstärkung der Wirkung - wie bei allen Antithrombotika - durch ASS, Thrombozytenaggregationshemmer NSAIDs, andere Antikoagulantien und Thrombolytika.

Abschließend weist sie auf die unterschiedlichen zugelassenen Indikationen und Dosierungen der NOAK hin sowie auf die Risikomanagementpläne, zu denen u.a. die Ratgeber/ Leitfaden für Ärzte und Patienten sowie Patientenausweise gehören.

Prof. Dr. Dr. Thomas Renné, Karolinska Institut Stockholm, referiert über „Sichere Antikoagulantien und neue Hämostatika: Ein Blick in die Zukunft“. Ein Thrombus besteht aus Thrombozyten und Fibrinfasern. An der Fibrinbildung im Reagenzglas ist u. a. der in der Leber gebildete Gerinnungsfaktor XII beteiligt, der im Blut zirkuliert und durch Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen wie Glas, Kollagen oder Fremdoberflächen zum Faktor XIIa aktiviert wird. Trotz seiner Rolle für die Gerinnung ex vivo ist seit langem bekannt, dass ein Mangel an Faktor XII keine negativen klinischen Auswirkungen auf die physiologische Blutstillung (Hämostase) hat. Angefangen vom ersten „Patienten“, dem

nachweislich dieser Faktor fehlte, John Hageman, sind inzwischen viele Personen mit Faktor XII-Mangel (auch bezeichnet als Hageman Faktor) bekannt, die nach Verletzungen nicht vermehrt bluten. Daten an genetisch-modifizierten Mausmodellen konnten erstmals zeigen, dass Faktor XII eine essentielle Funktion bei der Thrombus-Bildung in Gefäßen hat, was zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen kann. Eine angeborene Defizienz oder pharmakologische Blockade von Faktor XII schützt vor thrombotischen Erkrankungen, ohne dabei die Blutungsneigung zu erhöhen. Eine Aktivierung des Faktors XII kann durch Polyphosphate erfolgen, die in Granula von Thrombozyten vorhanden sind. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, über eine Hemmung von Faktor XII oder von Polyphosphat künftig eine Thrombenbildung zu verhindern, ohne die physiologische Hämostase zu beeinträchtigen. Inzwischen ist eine Vielzahl von chemisch-synthetischen und biologischen Wirkstoffen in der Entwicklung, die auf dieses Prinzip setzen.

Seite 3/6

Prof. Dr. Sebastian Schellong, Krankenhaus Dresden Friedrichstadt, präsentiert Möglichkeiten zur „Prävention und Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose“. Einleitend fasst er die Entwicklungsprogramme für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban in den verschiedenen Indikationen und deren wichtigste Ergebnisse zusammen. Danach ist zur Thromboseprophylaxe Dabigatran ebenso wirksam wie niedermolekulares Heparin (NMH), Rivaroxaban wirksamer, Apixaban ebenso wirksam bis überlegen, und das noch nicht zugelassene Edoxaban überlegen, wobei alle vier Wirkstoffe vergleichbare Blutungsraten wie NMH aufweisen. Bei der Prüfung der verlängerten Thromboseprophylaxe in der internistischen Medizin ließen sich mit Apixaban und Rivaroxaban zwar vergleichbare Ergebnisse wie mit dem NMH Enoxaparin erzielen, aber mit dem Nachteil von mehr Blutungen. Dieses Ergebnis wurde durch eine Metaanalyse von 3 Studien bestätigt. Daher wird diese Indikation für die NOAK nicht weiter verfolgt.

Bei der Therapie von venösen Thromboembolien (VTE) im Vergleich zu Warfarin schnitten die NOAK wie folgt ab:

- Rivaroxaban: nicht signifikante Senkung der Rezidive bei gleichen Blutungen
- Dabigatran: gleiche Wirksamkeit bei weniger Blutungen
- Rivaroxaban bei verlängerter Prophylaxe: bessere Wirksamkeit, aber mehr Blutungen.
- Apixaban: im Vergleich zu Placebo deutliche Reduktion der Rezidivrate bei einer Blutungsrate der 2,5 mg-Dosierung auf Placebo-Niveau.

Für Krebspatienten fordern die Therapieleitlinien derzeit die Behandlung mit NMH; daher kommen die prinzipiell auch hierfür geeigneten NOAK noch nicht zum Einsatz.

Sebastian Schellong trägt für den erkrankten **Prof. Dr. Stavros Konstantinides**, Universitätsmedizin Mainz, zur „Behandlung von Lungenembolien“ vor. Die Thrombolyse verringert bei Hochrisikopatienten signifikant die Sterblichkeit. Bei den anderen Patienten wurden im Rahmen der „Mainzer Studie“ folgende Ergebnisse erzielt: Thrombolyse mit Tenecteplase im Vergleich zu Placebo: Halbierung des kombinierten Endpunktes, aber wesentlich mehr Blutungen. Dabigatran erbrachte ein vergleichbares Ergebnis, während mit Rivaroxaban weniger Blutungen beobachtet wurden. ASS ist in der Sekundärprophylaxe wirksam, aber nicht besonders gut im Vergleich zu VKA. Rivaroxaban (hierfür bereits zugelassen), Dabigatran und Apixaban sind bei der Akuttherapie und Rezidivprophylaxe mindestens so wirksam wie VKA und wahrscheinlich sicherer und könnten auch ambulante Behandlungen bestimmter Lungenembolie-Patienten ermöglichen. Durch ihr gutes Sicherheitsprofil könnten die NOAK die derzeit empfohlene Dauer der Behandlung nach einer Lungenembolie verlängern.

Seite 4/6

Prof. Hans Christoph Diener, Universitätsklinikum Essen, informiert über den Stand der „Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern“ aus Sicht des Neurologen. Warfarin senkt in der Sekundärprävention nach einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder nach Schlaganfall das Schlaganfallrisiko um 64 % im Vergleich zu Placebo und ist damit eine sehr gut wirksame Maßnahme. ASS erreichte dagegen mit einer Senkung um 14 % keine Signifikanz. Die ACTIVE-W-Studie mit Clopidogrel und ASS musste wegen der guten Ergebnisse vorzeitig abgebrochen werden, ergab aber mehr Blutungen. Allerdings werden lediglich 18 % der Hochrisiko-Patienten mit VKA behandelt, 15 % gar nicht, und 73 % sind unzureichend auf VKA eingestellt oder erhalten ASS.

In großen Studien konnte für die NOAK gezeigt werden, dass diese mindestens ebenso wirksam bei der Schlaganfallverhütung sind wie Warfarin oder sogar besser. Allerdings gibt es bei diesen Wirkstoffen noch eine ganze Reihe von offenen Fragen zu den Punkten Compliance/Adhärenz, Biomarker, Antidot, vorherige Blutungen, Alter, Demenz und Compliance, Zeitpunkt der Behandlung und Kombination mit Plättchenhemmern. Diese Fragen sollten in weiteren Studien oder mit Hilfe von Registern geklärt werden.

Als Fazit sieht Diener keine Notwendigkeit, gut mit VKA eingestellte Patienten umzustellen. Bisher gar nicht oder mit ASS behandelte oder schlecht auf VKA eingestellte Patienten sollten aber unter Beachtung insbesondere der Compliance mit NOAK therapiert werden.

Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last, Universitätsklinikum Frankfurt/Main, beantwortet die Frage „Monitoring bei therapeutischer Gerinnungshemmung mit direkten oralen Antikoagulantien: Sinnvoll? Wann und wie?“. Bei den direkten oralen Antikoagulantien (DOA) ist kein Routinemonitoring erforderlich. Die Routinegerinnungstests wären

dafür nicht geeignet, da die DOA die Faktor II- und Faktor X-abhängigen Gerinnungsteste und insbesondere die analysierten Werte wie INR, aPTT, Thrombinzeit und Antithrombin stören. Wenn Blut für eine Routinegerinnungsdiagnostik abgenommen werden soll, dann sollte die Blutabnahme direkt vor der nächsten Tabletteneinnahme erfolgen, damit die Beeinflussung der Gerinnungsteste durch die DOA gering ist.

Eine Konzentrationsmessung der DOA kann insbesondere bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen, hohem Alter oder Gewicht, zur Abklärung von Medikamenten-Wechselwirkungen und vor invasiven Eingriffen sinnvoll sein. Die Bestimmung von aPTT oder TPZ ist dann aber nicht angezeigt, da diese Tests zu unspezifisch sind. Eine exakte Spiegelbestimmung ist für Rivaroxaban mit der chromogenen Anti Xa-Messung möglich; die klinische Relevanz ist aber bisher nicht belegt. Auch gibt es noch offene Fragen, ob aus den Talspiegeln eine Kumulation abgeleitet werden kann. Bei Dabigatran wurde der ursprüngliche Hinweis in der Produktinformation auf eine aPTT-Messung gestrichen, da die Sensitivitäten der verschiedenen aPTT-Reagenzien gegenüber Dabigatran unterschiedlich sind. Dabigatran-Spiegel können mit dem Hemodot-Thrombininhibitor-Test exakt gemessen werden, wobei Talspiegel größer als 67 ng bei der Prophylaxe und größer als 200 ng bei der Therapie auf ein erhöhtes Blutungsrisiko durch eine mögliche Kumulation hindeuten. Bei Apixaban wurde NMH zur Kalibrierung verwendet; bisher gibt es aber noch keine Kalibratoren und Kontrollen. Offene Fragen bei Notfällen von mit DOA behandelten Patienten betreffen u. a. die Gabe von PPSB, die Lyse und die Notwendigkeit eines Heparinbolus beim akuten Koronarsyndrom.

Seite 5/6

Prof. Dr. Bernd Pötzsch, Universitätsklinikum Bonn, befasst sich mit dem „Blutungs- und Komplikationsmanagement unter der Behandlung mit Antikoagulantien“. Das Risiko für größere Blutungen ist bei den direkten oralen Antikoagulanzen etwa gleich groß wie mit bei den Vitamin-K-Antagonisten, bei intrakraniellen Blutungen geringer. Für eine kurzfristige Unterbrechung der antikoagulatorischen Wirkung stehen für die neuen Antikoagulanzen zur Zeit für den klinischen Einsatz keine spezifischen Antidota zur Verfügung, auch wenn für die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren mit einem rekombinanten inaktiven Faktor Xa ein solches Antidot entwickelt wurde. Im Fall von Dabigatran befindet sich ein neutralisierender Antikörper in Entwicklung. Eine kurzfristige Reduktion der Dabigatran-Plasmaspiegel ist durch Dialyse möglich. Inwieweit dies unter Notfallbedingungen jedoch zu realisieren ist, bleibt fraglich. Durch die Gabe von PPSB kann die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban reduziert werden. Gleiches gilt wahrscheinlich auch für Apixaban. Zum Einfluss von PPSB auf die antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran gibt es unterschiedliche Befunde. Durch die Gabe von rekombinantem FVIIa oder FEIBA ist eine Abschwächung der antikoagulatorischen Wirkung möglich.

Prof. Dr. Andreas Greinacher, Universitätsmedizin Greifswald, stellt das „Blutungs- und Komplikationsmanagement unter der Behandlung von Thrombozytenaggregationshemmern“ vor. Einfluss auf die Blutgerinnung nehmen insbesondere ASS, NSARs, Clopidogrel sowie die neueren Wirkstoffe Prasugrel und Ticagrelor. Am Fallbeispiel eines Patienten, der mit Clopidogrel und ASS behandelt wird und operiert werden muss, erläutert er die Grundlagen einer Thrombozytengabe, die im Rahmen des „Greifswalder Protokolls“ bereits bei 14 Patienten praktiziert wurde, und stellt die bisherigen Ergebnisse vor. Dabei werden bei ASS-Patienten aufgrund des Wirkungsmechanismus (blockiert nicht den TXA₂-Rezeptor) und der kurzen Halbwertszeit relativ wenige Thrombozyten, bei Einsatz von Clopidogrel oder Prasugrel wegen der irreversiblen Bindung dagegen relativ viele Thrombozyten benötigt. Ticagrelor weist zwar eine reversible Plättchenhemmung auf, dennoch wird für elektive OPs ein Zeitabstand von 96 h nach der letzten Einnahme empfohlen (bei Prasugrel: 8-12 h; bei Clopidogrel 4-8 h). Um das Risiko z.B. für ein akutes Koronarsyndrom nach einer OP zu senken, sollte bereits nach 6 h wieder eine Plättchenhemmung erfolgen und die Interaktion von ASS mit Schmerzmedikamenten (NSARs, Metamizol) beachtet werden, die die ASS Hemmung der COX-1 inhibieren können.

Seite 6/6

Prof. Dr. Stefan Endres, Klinikum der Universität München, und wissenschaftlicher Berater der PMS, stellt in seinem Schlusswort einige „Take home messages“ heraus, dankt den Referenten für ihre Vorträge, den Teilnehmern für die regen Diskussionsbeiträge und der PMS-Geschäftsstelle für die gute Organisation.