

Niedrigdosierte orale Antikoagulantien gegen Thromboserezidive

r -- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 (10. April); 348: 1425-34

[\[LINK\]](#)

Studienziele

Nach einer idiopathischen tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie erleiden nach Absetzen der Antikoagulation jährlich 6% bis 9% der Betroffenen ein Rezidiv. Eine Langzeit-Antikoagulation im üblichen therapeutischen Bereich (INR 2-3) verursacht jährlich bei 5% bis 9% der Behandelten schwere Blutungen. In dieser Doppelblindstudie wurden Wirksamkeit und Risiken einer weniger intensiven Antikoagulation (INR 1,5 bis 2,0) geprüft.

Methoden

Personen mit nachgewiesener tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie ohne Zusammenhang mit Unfall, Operation oder Malignom wurden nach Beendigung der konventionellen Antikoagulation entweder weiter antikoaguliert – mit einem INR-Zielwert von 1,5-2,0 – oder mit Placebo behandelt.

Ergebnisse

Auf Grund einer (geplanten) Zwischenauswertung wurde die Studie vorzeitig beendet. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 508 Teilnehmende im Mittel während 2,1 Jahren beobachtet worden. In der Placebogruppe hatten sich bis zu diesem Zeitpunkt 37, in der antikoagulierten Gruppe dagegen nur 14 symptomatische Thromboembolie-Rezidive ereignet. Dieser Unterschied (7,2 gegenüber 2,6 Ereignissen pro 100 Personenjahre, NNT von 22) ist statistisch signifikant und bestand in allen Untergruppen in ähnlichem Ausmass. Schwere Blutungen waren unter Antikoagulation nicht signifikant häufiger als unter Placebo. Der kombinierte Endpunkt (Thromboembolie-Rezidiv, schwere Blutung, Tod oder Schlaganfall) wurde durch die niedrigdosierte Langzeit-Antikoagulation von 8,0 auf 4,1 Ereignisse pro 100 Personenjahre reduziert (NNT von 26).

Schlussfolgerungen

Nach einer venösen Thromboembolie verhütet eine niedrig dosierte Langzeit-Antikoagulation mit einem INR-Zielwert von 1,5 bis 2,0 einen Grossteil der Rezidive und verursacht kaum vermehrte Blutungen oder andere Komplikationen.

Es gibt auch nach dieser Studie meines Erachtens gute Gründe, eine niedrigdosierte Antikoagulation (die in der Schweiz wie in Deutschland überwiegend in hausärztlichen Praxen überwacht wird) nicht zu empfehlen:

1. Im Gegensatz zu Ridker PM et al. können andere Autoren keine Gleichwertigkeit von niedrigdosierter mit «normal-dosierter» Antikoagulation feststellen, z.B. Kearon C et al. 1

2. Das Untersuchungsdesign (28 Tage «open-label run-in»-Phase zur Sicherung der Compliance bzw. zur stabilen Warfarin-Titration) lässt vermuten, dass die Daten in der hausärztlichen Realität schlechter aussehen würden als in der Studie.

3. Selbst wenn man die Ergebnisse als übertragbar ansieht, führt auch die niedrigere Dosierung immer noch zu einer bedenklichen Rate an ernsthaften Blutungen. Dabei ist zu bedenken, dass die kumulative Komplikationsrate u.a. von der Therapiedauer abhängt und zur Vermeidung eines Rezidivs mindestens 2 Jahre lang behandelt werden muss, um die zeitliche «Hochrisiko-Phase» abzudecken. Nach vorliegender wissenschaftlicher Evidenz muss aber damit gerechnet werden, dass der klinische Benefit einer längerfristigen Antikoagulation nach Therapieende nicht aufrechterhalten wird. 2

4. Wir brauchen – nicht nur wegen der unerwünschten Wirkungen, sondern auch aus Gründen des alltäglichen «Handlings» – dringend eine Alternative zu Warfarin bzw. Phenprocoumon (Marcoumar®). Ob die neuen oralen Thrombinhemmer diese Rolle einnehmen werden, lässt sich momentan noch nicht abschätzen. Da es im Gegensatz zu landläufigen Meinungen aber durchaus Hinweise für eine Wirkung der Acetylsalicylsäure auch im venösen Bereich gibt, könnte eine niedrigdosierte Acetylsalicylsäure-Behandlung eine valide Option sein. Über eine dringend benötigte, kontrollierte Untersuchung zu dieser Frage machen wir uns in Göttingen seit geraumer Zeit Gedanken – das Studiendesign ist fast fertig (Kontakt: tfische@gwdg.de).

Michael M. Kochen

1 Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs M et al. Low-intensity (INR 1.5-1.9) versus conventional-intensity (INR 2.0-3.0) anticoagulation for extended treatment of unprovoked VTE: a randomized double blind trial. *Blood* 2002; 100: 150a. Abstract.

2 Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9