

Die neuen Antikoagulantien

Neue Optionen in der Thromboseprophylaxe

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts kennt und wendet man die noch heute am meisten angewendeten Antikoagulantien, die Heparine und die Vitamin-K-Antagonisten, an. Die Wirkung dieser Substanzen erfolgt indirekt, entweder durch die Hemmung der Synthese der Vitamin-K abhängigen Faktoren oder durch die Interaktion mit dem Co-Faktor Antithrombin im Falle der Heparinen.

Trotz evidenzbasiertem Nutzen und langer Anwendungserfahrung zeigen diese Antikoagulantien ebenfalls gewisse Nachteile. Die tägliche subkutane Applikation von Niedermolekularen Heparinen bereitet etlichen Patienten Schwierigkeiten, bergen die Gefahr der gefürchteten Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT) und können bei längerfristiger Applikation zu Osteoporose und Alopezie führen.

Die multiplen Interaktionen der Vitamin-K-Antagonisten mit anderen Medikamenten oder Lebensmitteln, die enge therapeutische Breite sowie die genetische Variabilität der Metabolisierung führen dazu, dass die Suche nach weiteren neuen Antikoagulantien weitergeht.

So sind in den letzten Jahren weitere Substanzen entwickelt worden, welche gezielt ein Enzym der Gerinnungskaskade, so den Faktor X direkt oder indirekt und den Faktor II (Thrombin) inhibieren. Hier möchten wir die wichtigsten neuen alternativen Antikoagulantien, deren klinische Anwendung, Interaktion und das Monitoring vorstellen.

Indirekte Faktor-X-Hemmer

Im Gegensatz zu den direkten Anti-Xa-Inhibitoren, handelt es sich bei den indirekten Anti-Xa-Inhibitoren, um Substanzen welche als Katalysator für das Antithrombin (AT) wirken. So gelingt über die Aktivierung des AT die rasche und selektive Hemmung des aktivierten Faktors X (FXa). Dabei kommt es an dieser Stelle zur Unterbrechung der Gerinnungskaskade, und der Thrombinbildung wird vorgebeugt. Im Gegensatz zu den Heparinen wird das Thrombin nicht beeinflusst.

Aufgrund der fehlenden Affinität zum Plättchenfaktor 4 (PFA), können diese Substanzen nicht zu einer Heparin-induzierten Thrombopenie führen.

Der wichtigste und erste Vertreter dieser Substanzklasse sei hier Fondaparinux (Arixtra®), ein synthetisch hergestelltes Pentasaccha-



Prof. Dr. med.
Dimitrios A. Tsakiris
Basel



Dr. med. Maria Martinez
Basel

rid, erwähnt. Fondaparinux ist für die Prophylaxe von Thrombosen und Lungenembolien bei Patienten nach grösseren orthopädischen und abdominalen chirurgischen Eingriffen, sowie akut internistischen Patienten zugelassen.

Die Applikation erfolgt einmal täglich subkutan. Fondaparinux hat eine Halbwertszeit von 17 Stunden und wird fast ausschliesslich renal ausgeschieden. Somit ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wegen der Gefahr der Akkumulation, Vorsicht geboten.

Ein Monitoring mittels Anti-Xa-Aktivität ist in der Regel nicht notwendig, wird jedoch bei Risikopatienten (ältere Patienten, Niereninsuffizienz, vor Operationen) empfohlen. Die Globaltestes Quick und aPTT können hier nicht verwendet werden. Die lange Halbwertszeit kann sich insbesondere vor chirurgischen Interventionen negativ auswirken.

Direkte Faktor-Xa Inhibitoren

Direkte Faktor Xa-Inhibitoren blockieren den Faktor Xa direkt, ohne Einfluss auf das Antithrombin. Der erste Vertreter dieser Substanzklasse ist das **Rivaroxaban** (Xarelto®) mit einer hohen oralen Bioverfügbarkeit (beinahe 100%) und einer Halbwertszeit von 7-11h; ein Drittel der aktiven Substanz wird renal ausgeschieden.

Bei Patienten mit Hüft- oder Knieprothesenoperation konnte in den RECORD-Studien die Überlegenheit in der Effizienz in der Prävention von symptomatischen Thrombosen von Rivaroxaban ge-

genüber Enoxaparin gezeigt werden. Die bessere Effizienz äusserte sich jedoch auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko.

Die ROCKET-AF Daten zeigen die Ebenbürtigkeit von Rivaroxaban in der Embolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern bei gleichzeitig geringen Blutungskomplikationen. Ebenso als Behandlung von Venenthrombosen zeigte die EINSTEIN Studie die gleichwertige Effizienz von Rivaroxaban gegenüber Enoxaparin und Vitamin-K-Antagonisten. Das in der Schweiz seit 12/2008 zugelassene Rivaroxaban ist für den Einsatz zur Thromboseprophylaxe postoperativ bei grossen orthopädischen Operationen, zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern, zur Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT), sowie zur Prophylaxe einer rezidivierten TVT und Lungenembolie erlaubt.

Ein weiterer Faktor Xa Inhibitor, **Apixaban** (Eliquis®), ist seit 08/2011 als Thromboseprophylaxe bei Knie und Hüftersatzoperationen zugelassen. In der ADVANCE Studie konnte gezeigt werden, dass bei dieser Indikation Apixaban dem Enoxaparin in der Wirkung überlegen ist und keine vermehrte Blutungskomplikation aufweist. Dass Apixaban dem Warfarin bei Vorhofflimmern nicht unterlegen ist, zeigten die Daten von ARISTOTELES, es ist in der Schweiz hierfür jedoch noch nicht zugelassen.

Apixaban hat eine orale Bioverfügbarkeit von etwa 50% und wird nur zu 27% renal ausgeschieden, was erlaubt, diese Substanz auch bei eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden.

Den Faktor-Xa-Inhibitoren gemeinsam ist, dass es keiner Therapieüberwachung bedarf. Wenn nötig, ist das Monitoring über die Anti-Xa-Aktivität vorzunehmen, der Quick/INR ist nicht verwertbar. Alle FXa-abhängigen Gerinnungsteste, werden durch die Faktor-Xa-Inhibitoren negativ beeinflusst. Dazu fehlen noch die spezifischen Antidote. Im Falle einer relevanten Blutung kann die kurze Eliminationshalbwertszeit die Blutstillung beschleunigen, sonst ist man auf hämostatische cocktails angewiesen (aktivierte oder nicht-aktivierte Prothrombinkomplex-Faktoren, rekombinanter aktivierter Faktor VII).

Thrombin-Inhibitoren

Thrombin beendet die prokoagulatorische Wirkung mit der Bildung eines Thrombus. Thrombin besitzt aber noch weitere Eigenschaften, so z.B. die Stimulation zur Proliferation von Muskelzellen und Fibroblasten, welche bedeutsam in der Wiederherstellung der Gefässwand sind. Das im Gerinnsel haftende Thrombin bleibt aktiv. So kann das im grossen Thrombus vorhandene Thrombin durch das Antithrombin nicht gehemmt werden. Daraus entstand das Interesse zur Entwicklung eines direkten Thrombininhibitors

Lepirudin (Refludan®), ein rekombinantes Hirudin, früher eingesetzt bei der Therapie der Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT), da es keine Interaktion mit dem Heparin-Antikörper zeigt, ist seit 4/2012 nicht mehr zugelassen. Im Alltag wurde Lepirudin durch Bivalirudin und Argatroban ersetzt.

Bivalirudin (Angiox®), ein synthetischer Thrombininhibitor, ist seit 1/2007 zugelassen für perkutane Koronarinterventionen. Die intravenöse Applikation wirkt sofort und die Halbwertszeit ist mit 15-30 min kurz. Als Off-label-Indikation wird Bivalirudin in der Therapie der HIT eingesetzt.

Argatroban (Argatra®), durch die europäische Arzneimittelbehörde, jedoch nicht durch die Swissmedic, zugelassen für die Thromboseprophylaxe und Therapie bei Patienten mit HIT

und perkutaner Koronarintervention, ist ebenfalls ein intravenöser direkter Thrombininhibitor. Die Therapie aller intravenösen Thrombininhibitoren wird mittels aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) gesteuert.

Dabigatran (Pradaxa®), ein kleinmolekularer Prodrug, der nach Hydrolyse aktiviert wird, ist seit 05/2012 zur Embolieprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen und ist der erste perorale Thrombininhibitor. In der Re-Ly Studie konnte gezeigt werden, dass Dabigatran in einer Dosierung von 2mal täglich 110mg oder 150mg dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin in der Wirkung nicht unterlegen, und mit weniger intrakraniellen Blutungen verbunden ist. Die Bioverfügbarkeit von Dabigatran ist tief mit 6% und die Halbwertszeit mit 14-17 Stunden lang. Die Elimination erfolgt vorwiegend über die Nieren, so dass es bei Niereninsuffizienz rasch zu einer Akkumulation kommen kann. Dabigatran wurde in grossen Studien für die Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen wie auch für die Therapie der tiefen Beinvenenthrombose ebenfalls mit Erfolg eingesetzt.

Ausblick

Neue Antikoagulantien wurden mittlerweile bereits in den Klinikalltag eingeführt und erfolgreich angewendet. Die Wahl des neuen Antikoagulans muss individuell gestellt werden, die Eliminationsart der Substanz beeinflusst ebenso die Entscheidung der Antikoagulantienwahl.

Der Wunsch nach sicheren, einfach anzuwendenden oralen Antikoagulantien lässt hoffen, dass weitere Produkte in Zukunft auf den Markt gelangen werden. Probleme, wie die fehlende Antagonisierung, sind vorerst noch zu lösen.

Prof. Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris

Dr. med. Maria Martinez

Diagnostische Hämatologie

Universitätsspital Basel, 4031 Basel

dtsakiris@uhbs.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Neue Antikoagulantien richten sich gegen einzelne Gerinnungsenzyme in der Gerinnungskaskade, werden per oral eingenommen und brauchen kein Monitoring zur Steuerung
- ◆ Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) sind direkte Faktor Xa-Inhibitoren (Anti-FXa) und Dabigatran (Pradaxa®) ist ein direkter Thrombinhemmer (Anti-IIa). In grossen Studien weisen sie gleiche oder bessere Effizienz und Sicherheit im Vergleich zu den Vitamin K-Antagonisten oder den Heparinen auf
- ◆ Zugelassene Indikationen sind die postoperative Thromboseprophylaxe bei grossen orthopädischen Eingriffen, die Therapie und Prophylaxe von Thromboembolien, sowie die Hirnschlag-Prophylaxe beim Vorhofflimmern
- ◆ Neben den Vorteilen gibt es auch potentielle Nachteile, wie z.B. die Abhängigkeit von der Nierenfunktion mit Akkumulationsgefahr für alle drei Produkte, die potentiellen Interaktionen mit anderen Medikamenten, welche die Enzymsysteme CYP3A4 und p-Glykoprotein induzieren oder hemmen und das fehlende spezifische Antidot

Literatur:

1. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):453-60.
2. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New Antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e120S-e151S
3. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ.* 2012;344:e3675.
4. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S.