

Neue Antikoagulanzen/Antithrombotika: Wo stehen wir 2010?

Lukas Graf, Dimitrios A. Tsakiris

Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital, Basel

Quintessenz

- Die bislang gebräuchlichen Antikoagulanzen (vorwiegend Heparine und Coumarinderivate) sind mit einigen Nachteilen behaftet. Es besteht daher ein Bedürfnis nach neuen, effizienten, sicheren und einfach zu verabreichenden Antikoagulanzen.
- Für die neuen Antikoagulanzen haben sich zwei sinnvolle Angriffspunkte in der Gerinnungskaskade herauskristallisiert: aktivierter Faktor X (FXa) und Thrombin (FIIa).
- Der Trend geht in Richtung direkt inhibierender Substanzen, die kein Monitoring mehr benötigen, genug lang wirksam bleiben und peroral applizierbar sind.
- Rivaroxaban ist die einzige der neuen oralen Substanzen, die bislang in der Schweiz zugelassen ist. Die Zulassung allerdings beschränkt sich momentan auf die postoperative Prophylaxe nach grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten. In anderen europäischen Ländern ist neben Rivaroxaban auch Dabigatran, ein oraler direkter Thrombinhemmer, für die gleiche Indikation zugelassen.
- Obwohl die neuen Substanzen eindeutige Vorteile mit sich bringen, ist es nicht sicher, dass sie die Vitamin-K-Antagonisten (wie z.B. Phenprocoumon oder Acenocoumarol) oder die Heparine in den nächsten Jahren komplett ablösen werden.

Einführung

Immer noch sind die parenteral verabreichten Heparine und die oral applizierten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) die am meisten gebrauchten Antikoagulanzen. Heparin wurde 1916 von Jay McLean an der Johns Hopkins University in Baltimore entdeckt und bereits 1935 erstmalig klinisch eingesetzt. Seit 1980 sind die niedermolekularen Heparine (NMH), eine Weiterentwicklung des unfraktionierten Heparins (UFH), auf dem Markt.

Die Entdeckung der Coumarine geht in die 1920er und 1930er Jahre zurück, zuerst als pflanzliche Substanz (Süßklee) und später als synthetische Produkte, welche 1948 als Rattengift vermarktet wurden. Erst 1955 wurde das erste Derivat dieser Substanzen als Antikoagulant beim Menschen eingeführt (Warfarin). Daraufhin wurden weitere Coumarinderivate, wie zum Beispiel die hauptsächlich in der Schweiz verwendeten VKA Phenprocoumon (Marcoumar®) und Acenocoumarol (Sintrom®) entwickelt.



Lukas Graf

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Die bislang etablierten Antikoagulanzen sind trotz unzweifelhaftem Nutzen mit einigen Nachteilen behaftet. Heparine (UFH oder NMH) können unter anderem nur parenteral verwendet werden, daher sind sie patientenunfreundlich. Sie haben in der Langzeitanwendung Nebenwirkungen wie Osteoporose und Alopezie (UFH mehr als die NMH), bergen das Risiko einer potentiell lebensbedrohlichen «heparininduzierten Thrombopenie (HIT) Typ II» (UFH mehr als die NMH, Inzidenz 0,5% bzw. <0,01%) und können in ihrer Wirkungsweise fibringebundenes Thrombin nicht inhibieren. Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon oder Acenocoumarol unterliegen einer genetisch bedingten Variabilität der Metabolisierung, besitzen ein enges therapeutisches Fenster, interagieren ungünstig mit einer Vielzahl von Medikamenten sowie Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln und weisen eine lange Halbwertszeit sowie eine lange Latenzzeit bis zur vollen Wirksamkeit auf (160 Stunden für Phenprocoumon und 10 Stunden für Acenocoumarol).

Auf Grund dieser Nachteile wurde und wird weiterhin nach neuen Antikoagulanzen gesucht (Tab. 1 [↔](#)). In den letzten Jahren haben sich zwei vielversprechende Angriffspunkte in der Gerinnungskaskade als effiziente antithrombotische Wirkung herauskristallisiert: der aktivierte Faktor X (FXa) sowie das Thrombin (Faktor IIa) (Abb. 1 [📷](#)). Thrombin konvertiert nicht nur Fibrinogen zu Fibrin, sondern amplifiziert auch seine eigene Bildung durch Feedback-Aktivierung der Faktoren V, VIII und XI. Die Inhibierung von Thrombin bremst somit nicht nur die Fibrinbildung, sondern reduziert gleichzeitig auch die weitere Thrombingenerierung. FXa ist ebenfalls ein sinnvolles Ziel, da ein Molekül mehr als 1000 Thrombinmoleküle bilden kann. Die Hemmung des FXa würde also in eine relevante Hemmung der Thrombinbildung führen.

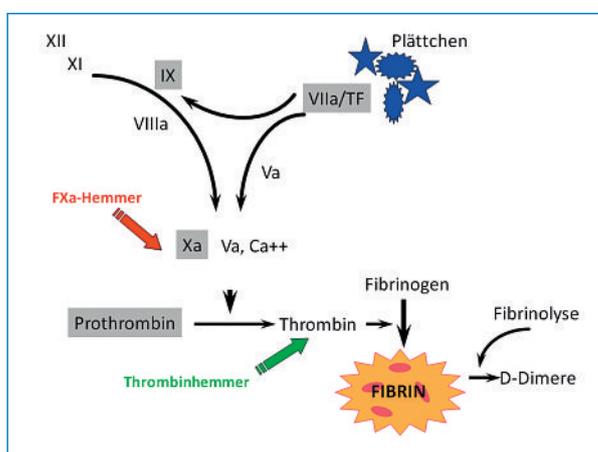
Im Folgenden möchten wir die wichtigsten neueren Substanzen mit hemmender Wirkung in der plasmatischen Gerinnung vorstellen.

Indirekte Faktor-Xa-Inhibitoren

Die neuen indirekten Faktor-Xa-Inhibitoren sind im Prinzip Weiterentwicklungen der niedermolekularen Heparine. Gleich wie unfraktioniertes Heparin und die niedermolekularen Heparine hemmen sie Faktor Xa über Antithrombin, haben jedoch keine hemmende Wirkung gegen Thrombin. Prototyp dieser Gruppe ist das synthetisch hergestellte Pentasaccharid Fondaparinux (Arixtra®).

Tabelle 1. Die in der Schweiz zugelassenen Antikoagulanzen und Thrombozytenhemmer (2010).

Unfraktionierte Heparine (UFH)	Liquemin® → i.v. Calciparin® → s.c.	Vitamin-K-Antagonisten → p.o.	Marcoumar® Sintrom®
Niedermolekulargewicht-Heparine (NMH) → s.c./i.v.)	Fragmin® Clexane® Fraxiparine® Sandoparin®	Antiaggreganzien → p.o./i.v.	Aspirin® Asasantin retard®
Indirekte FXa-Hemmer → s.c.	Arixtra®	Thienopyridinderivate → p.o.	Plavix® Efient®
Direkte FXa-Hemmer → p.o.	Xarelto®	GP-IIb/IIIa-Hemmer → i.v.	ReoPro® Aggrastat® Integrilin®
Heparinoide → i.v./s.c.	Orgaran®		
Direkte Thrombinhemmer → i.v.	Refludan® Angiox®		

**Abbildung 1**

Schematische Darstellung der plasmatischen Gerinnung mit Angriffspunkten der verschiedenen Antikoagulanzen. Grau schattiert: Gerinnungsproteine für die Vitamin-K-Antagonisten; grüner Pfeil für die Thrombinhemmer; roter Pfeil für die Faktor-Xa-Hemmer; Plättchen für die Thrombozytenhemmer. Römische Zahlen = jeweils die Gerinnungsfaktoren; TF = Gewebefaktor; FXa = aktivierter Faktor X.

Fondaparinux

Fondaparinux bindet spezifisch an Antithrombin und wirkt so indirekt hemmend auf Faktor Xa. Wirkung auf Thrombin oder unspezifische Plasmaproteinbindungen bestehen nicht. Bei subkutaner Applikation besteht eine Bioverfügbarkeit von fast 100%, die Elimination erfolgt renal mit einer Halbwertszeit von rund 17 Stunden. Fondaparinux ist aktuell zur Behandlung und Prophylaxe von venösen Thromboembolien sowie zur Behandlung des akuten koronaren Syndroms in der Schweiz zugelassen. Erwähnenswert ist, dass Fondaparinux nicht an «platelet factor 4» (PF4) bindet und somit keine Kreuzreaktionen mit HIT-Antikörpern (Heparin/PF4-Antikörper) aufweist. Der Einsatz als Antikoagulans zur Behandlung der Thrombosen bei einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT Typ II) ist aus pathophysiologischer Sicht sinnvoll, stellt jedoch im Moment eine Off-Label-Anwendung dar. Durch die gute Bioverfügbarkeit und 24-Stunden-Wirkung ist im Normalfall kein Monitoring der Fondaparinux-Therapie

notwendig. Die lang anhaltende Wirksamkeit kann sich allerdings beispielsweise vor operativen Eingriffen limitierend auswirken. Die letzte Gabe von Fondaparinux vor einem operativen Eingriff oder einer invasiven Intervention soll mindestens 36 Stunden zurückliegen. In dieser Situation kann deshalb ein Monitoring sinnvoll sein, ebenso bei Niereninsuffizienz. Dieses Monitoring ist als Anti-FXa-Aktivitätsmessung bekannt und wird in grossen Spital-Laboratorien angeboten. Die übliche aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) oder die Thrombinzeit eignet sich hier nicht als Überwachungsparameter, da sie der wirklichen Anti-FXa-Aktivität im Plasma nicht entspricht und falsch kurze Gerinnungszeiten angibt.

Idraparinux/Idrabiotaparinux

Für die Langzeitanwendung eines parenteralen Antikoagulans besteht der Wunsch nach einem Präparat mit einer langen Halbwertszeit, welches dadurch deutlich weniger oft appliziert werden müsste. Idraparinux ist wie das Fondaparinux ein Pentasaccharid, es ist jedoch stärker sulfatiert und somit deutlich lipophiler. Auf Grund dieser Eigenschaft bindet es praktisch irreversibel an Antithrombin (Affinität 30-mal höher als Fondaparinux) und hat eine Halbwertszeit von rund 130 Stunden. Um eine suffiziente Antikoagulation aufrechtzuerhalten, genügt eine subkutane Anwendung pro Woche. Nach vielversprechenden Phase-II-Studienresultaten zeigte sich im Phase-III-Setting im Vergleich zu den VKA ein häufigeres Auftreten von klinisch relevanten Blutungen. Auf Grund dieser Blutungsgefahr wurde in der Folge mit dem Idrabiotaparinux (SSR126517E) eine leicht modifizierte Substanz entwickelt. Wie der Name schon suggeriert, enthält diese neue Substanz einen zusätzlichen Biotin-Rest. Avidin, ein Glykoprotein, kann Biotin mit hoher Affinität binden, und der Avidin-Idrabiotaparinux-Komplex wird rasch über die Nieren ausgeschieden. Der gerinnungshemmende Effekt von Idrabiotaparinux kann daher rasch und zuverlässig durch die intravenöse Gabe von Avidin aufgehoben werden. Zwei grosse Phase-III-Studien zur Prüfung von Idrabiotaparinux in der Behandlung von Lungenembolien (CASSIOPEA) und zur Prophylaxe bei Vorhofflimmern (BOREALIS-AF) sind mittlerweile gestartet.

Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren

Als erster Vertreter aus einer Reihe von verschiedenen direkten Faktor-Xa-Inhibitoren, welche sich teilweise noch in der Entwicklung befinden, erhielt 2009 Rivaroxaban (Xarelto®) in der Schweiz die Zulassung. Diese beschränkt sich allerdings zunächst noch auf die Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten (wie Hüft- und Knieprothesen).

Rivaroxaban

Rivaroxaban wird peroral verabreicht und erreicht so eine Bioverfügbarkeit von 80 bis 90%. Die Halbwertszeit beträgt 7 bis 11 Stunden, die Elimination erfolgt zu zwei Dritteln über die Leber und zu rund einem Drittel über die Nieren. Rivaroxaban wird einmal täglich eingenommen und hemmt sowohl freien FXa als auch FXa, welcher im Prothrombinasekomplex oder im Fibrinthrombus gebunden ist. Auf Grund der hohen Bioverfügbarkeit und einer vorhersagbaren Pharmakokinetik ist kein routinemässiges Monitoring der antikoagulatorischen Wirkung notwendig. Achtung soll der Bestimmung und Interpretation des Quick/INR, der aPTT oder der Gerinnungsfaktoren unter der gewöhnlichen Einnahme von Rivaroxaban geschenkt werden. Die direkte FXa-Hemmung bewirkt im Labor ein Artefakt und führt zu einer künstlichen Verlängerung der Gerinnungszeiten. Dies hat eine Abnahme der oben erwähnten Parameter von bis zu 10–20% zur Folge. Interaktionen mit anderen Medikamenten wären auch denkbar, z.B. CYP3A4-Inhibitoren oder P-Glykoprotein-Hemmer können die Elimination der Substanz verlängern.

Verschiedene weitere Studien wurden bereits abgeschlossen und werden aktuell durchgeführt zur Prüfung der antithrombotischen Wirkung dieser Substanz und Erweiterung des Indikationsspektrums. Das sogenannte EINSTEIN-Studien-Programm, welches in einem Phase-III-Setting die Wirksamkeit von Rivaroxaban in der Behandlung der tiefen Beinvenenthrombosen (EINSTEIN-DVT), der Lungenembolien (EINSTEIN-PE) und in der Langzeitprophylaxe rezidivierender Thromboembolien (EINSTEIN-Extension) prüft, ist praktisch abgeschlossen, und die bislang kommunizierten Daten sind vielversprechend. Eine grössere Studie zur Prüfung der Thromboseprophylaxe beim internistischen Patienten wurde gerade abgeschlossen (MAGELAN-Studie). Daneben wird Rivaroxaban zurzeit auch für einen Einsatz beim akuten koronaren Syndrom (ATLAS-Studie) und bei Vorhofflimmern (Rocket-AF-Studie) evaluiert.

Zukunftsperspektiven mit den direkten FXa-Inhibitoren

Weitere direkte orale FXa-Inhibitoren, welche jedoch bislang die Marktreife noch nicht erlangt haben, sind Apixaban und Edoxaban. Beide Substanzen haben ähnliche Halbwertszeiten wie Rivaroxaban, unterscheiden sich aber in der Bioverfügbarkeit (Apixaban 60%, Edoxaban 50%). Apixaban ist am weitesten vorn in der Entwicklung und weist ein ausgedehntes Studienprogramm für primäre und sekundäre Thromboseprophy-

laxe vor (ADVANCE-1, -2, -3, ADOPT, AMPLIFY), die Zulassung bei FDA und EMA wurde beantragt. Edoxaban durchläuft momentan ein ausführliches Phase-III-Studienprogramm. Andere FXa-Inhibitoren wie Betrixaban, YM150 und TAK442 sind noch weniger weit entwickelt und durchlaufen erst ein Phase-II-Studienprogramm. Erwähnenswert ist hier vor allem das Betrixaban, welches mit 15 Stunden eine längere Halbwertszeit als die übrigen Substanzen aufweist und dessen Clearance vollständig extrarenal erfolgt.

Direkte Thrombininhibitoren

Der erste «moderne» direkte Thrombininhibitor, das Lepirudin (Refludan®), wurde 1997 für die Behandlung der Thrombosen im Rahmen der HIT II zugelassen. Lepirudin ist ein rekombinantes Hirudin, das aus Hefezellen gewonnen wird. Bivalirudin (Angiox®) ist ein weiteres rekombinantes Hirudin-Analogon. Natürliches Hirudin wird vom Blutegel (*Hirudo medicinalis*) als eine Familie weitgehend homologer Isopolypeptide in Spuren produziert. Natürliches Hirudin ist seit langem nicht mehr kommerziell erhältlich. Das Konzept der direkten Thrombinhemmung als antithrombotische Therapie wurde weiter verfolgt, und bereits 2008 konnte ein oraler Thrombinhemmer seine Zulassung für die Thromboembolieprophylaxe nach Gelenkersatzoperationen durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) erreichen, das Dabigatranetexilat (Pradaxa®).

Lepirudin/Bivalirudin

Lepirudin bindet selektiv und mit einer hohen Affinität an Thrombin und hemmt es so direkt und irreversibel. Es interagiert nicht mit Heparin/PF4-Antikörpern und ist deshalb ideal zur Behandlung der Thrombosen im Rahmen der HIT II. Die Zulassung in der Schweiz beschränkt sich momentan auf diese Indikation. Lepirudin wird intravenös verabreicht, und die Steuerung der Therapie erfolgt über die aPTT oder die Bestimmung der Lepirudin-Konzentration im Plasma. Bivalirudin, ein weiteres rekombinantes Hirudin-Analogon, bindet Thrombin reversibel und hat somit eine kürzere Halbwertszeit als Lepirudin. Formal ist es zugelassen für die Antikoagulation bei einer perkutanen Koronarintervention, kann aber auch Off-Label als Antikoagulum bei HIT II eingesetzt werden.

Dabigatranetexilat

Die Zulassung in der Schweiz für Dabigatranetexilat steht allerdings nach wie vor noch aus. Dabigatranetexilat hat eine orale Bioverfügbarkeit von rund 6% und wird nach oraler Einnahme in der Leber rasch und komplett durch Esterasen zu Dabigatran konvertiert. Der Plasmapeak wird etwa 2 Stunden nach Einnahme erreicht, die Halbwertszeit beträgt 14 bis 17 Stunden. Ähnlich wie beim Rivaroxaban ist auf Grund der stabi-

Die direkte FXa- und FIIa-Hemmung bewirkt im Labor ein Artefakt und führt zu einer künstlichen Verlängerung der Gerinnungszeiten

len, vorhersagbaren Pharmakokinetik kein routinemässiges Gerinnungsmonitoring erforderlich. Die direkte thrombinhemmende Wirkung führt ebenfalls zu einer Laborinterferenz bei den Tests mit Gerinnungsendpunkt. Unter der Therapie mit Dabigatran werden der INR und die aPTT erhöht, die funktionellen Bestimmungen der Gerinnungsfaktoren nehmen um 10–20% künstlich ab. Die INR- oder aPTT-Verlängerung kann aber nicht als Monitoring-Methode für die Wirkung der Substanz verwendet werden. Medikamenteninteraktionen sind auch möglich, P-Glykoprotein-Inhibitoren erhöhen die Bioverfügbarkeit der Substanz um 50–60%. In Analogie zum Rivaroxaban wurde Dabigatranetexilat einem ausgedehnten Studienprogramm unterzogen. Die RE-NOVATE-, RE-MOBILISE- und RE-MODEL-Studien haben die Wirksamkeit als Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen (Hüft- und Knieprothesen) gezeigt. Die RELY-Studie, in der zwei verschiedene Dabigatranetexilat-Dosen zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern gegen Warfarin verglichen wurden, ist bereits abgeschlossen, die Daten wurden im Herbst 2009 publiziert. Es konnte gezeigt werden, dass Dabigatranetexilat in beiden verwendeten Dosierungen (110 mg/Tag und 150 mg/Tag) in dieser Indikation dem Warfarin zumindest ebenbürtig ist. Im Sinne eines Extension-Trials läuft aktuell noch die RELY-ABLE-Studie, welche die Langzeitanwendung von Dabigatranetexilat bei Vorhofflimmern untersucht. Daneben wurden Phase-III-Studien zur Behandlung venöser Thromboembolien durchgeführt (RE-COVER I und II), die Resultate werden in naher Zukunft erwartet.

Ausblick

Im klinischen Alltag besteht das Bedürfnis nach sicheren und einfach anzuwendenden Antikoagulanzen. Eines der grössten Probleme der klassischen parenteralen Antikoagulanzen (UFH und NMH) ist das Risiko für HIT II. Dieses Risiko kann mit den neuen synthetischen Produkten wie Fondaparinux umgangen werden. Fondaparinux kann allerdings nicht antagonisiert werden, hier könnten jedoch möglicherweise neue innovative Produkte wie zum Beispiel das Idrabiotaparinux eine Behandlungsindikation finden.

Der grösste Wunsch (auch vieler Patienten) sind orale Antikoagulanzen, die einfacher anwendbar sind als die

bekanntesten VKA. Die bisherigen Erfahrungen mit Rivaroxaban und Dabigatranetexilat lassen diesbezüglich hoffen. Trotzdem ist nicht anzunehmen, dass die VKA sehr schnell aus dem klinischen Alltag zurückgezogen werden. Die VKA haben sich seit Jahrzehnten bewährt, ihre Anwendung ist insgesamt doch relativ problemlos, und sie sind vor allem sehr kostengünstig. Im Gegensatz dazu sind die Kosten der neuen Antikoagulanzen deutlich höher, Erfahrungen in der jahrelangen Langzeitanwendung liegen noch keine vor, und die bislang zugelassenen Produkte sind formal nicht antagonistisierbar.

Bislang offen bleibt die Frage, welche der beiden Wirkungsmechanismen, die Thrombin- oder die FXa-Hemmung, bessere Resultate erzielt. Die Antwort dazu könnten wohl nur «Head-to-Head»-Vergleiche der neuen Substanzen bringen. Dass solche Studien in naher Zukunft durchgeführt werden, scheint aber doch eher unwahrscheinlich, wenn nicht fraglich.

Insgesamt kann jedoch trotz aller noch ungelösten Fragen konstatiert werden, dass die Palette an verschiedenen Antikoagulanzen noch nie so breit war wie heute und dass dadurch für fast jeden Patienten ein gangbarer Weg in der Antikoagulation gefunden werden kann.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. Edy Riesen, Facharzt FMH für Allgemeinmedizin, Hauptstrasse 79, CH-4417 Ziefen, herzlichst für seine kritische Durchsicht und Kommentare.

Korrespondenz:

Prof. Dimitrios A. Tsakiris
 Diagnostische Hämatologie
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
dtsakiris@uhbs.ch

Empfohlene Literatur

- Bauersachs RM. Neue Antikoagulanzen. *Hämostaseologie*. 2008;1–2: 21–6.
- Eikelboom JW, Weitz JI. Update on antithrombotic therapy: new anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523–32.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133: S141–59.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133:S234–56.