

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Neue orale Antikoagulanzen: endlich ein Antidot?

Fragestellung

Die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) wie Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®) sind direkte Faktor-Xa-Inhibitoren. Ihr Nutzen zur Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und der Behandlung venöser Thromboembolien ist erwiesen. Ihre Wirksamkeit ist mindestens genauso gut wie die von Vitamin-K-Antagonisten, und ihre einfache Verabreichung, bei der keine Laborkontrollen erforderlich sind, stellt einen bedeutenden Vorteil dar. Bis dato war jedoch das Fehlen eines Antidots bei starken Blutungen oder Notfalloperationen ein grosses Problem. Andexanet ist ein rekombinantes Protein, das dem Faktor-Xa ähnelt, jedoch nicht katalytisch aktiv ist. Es bindet im Verhältnis von 1:1 an die NOAK, wodurch ihre antikoagulierende Wirkung aufgehoben wird. Wie wirksam ist Andexanet tatsächlich?

Methode

Es wurden zwei doppelblinde, plazebokontrollierte Studien an gesunden Freiwilligen durchgeführt: ANNEXA-A mit Apixaban und

ANNEXA-R mit Rivaroxaban. Die Probanden waren 50–75 Jahre alt, die Altersgruppe, die am häufigsten Antikoagulanzen erhält. In der ANNEXA-A-Studie erhielten die Teilnehmer 3,5 Tage lang 2× täglich 5 mg Apixaban. Anschliessend erhielten sie 400 mg Andexanet i.v. als Bolus bzw. 400 mg i.v. als Bolus sowie eine anschliessende 120-minütige Infusion mit 4 mg/min oder Plazebo. In der ANNEXA-R-Studie erhielten die Probanden 4 Tage lang 20 mg Rivaroxaban und anschliessend 800 mg Andexanet als Bolus bzw. 800 mg und eine anschliessende 120-minütige Infusion mit 8 mg/min oder Plazebo. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Faktor-Xa-Aktivität, eines Markers für die Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung der NOAK.

Resultate

48 Patienten erhielten Apixaban, anschliessend 24 Andexanet als Bolus allein und 24 Bolus + Infusion. 53 erhielten Rivaroxaban, anschliessend 27 Andexanet als Bolus allein und 26 Bolus + Infusion; 44 Patienten erhielten ein Plazebo. In den Gruppen, die Andexanet erhielten, war die Anti-Faktor-Xa-Aktivität 2–5 Minuten nach der Bolusgabe bzw. der Bolusgabe + Andexanet-Infusion um >90% verringert. In den Plazebogruppen war die Anti-

Faktor-Xa-Aktivität um ca. 20% verringert. Der Plasmaspiegel von freien (aktiven) NOAK wurde signifikant reduziert, was bestätigt, dass sich Andexanet an die NOAK bindet.

Probleme und Kommentar

Es handelt sich um eine stark kontrollierte Studie, da die Patienten eine Woche lang im Studienzentrum blieben, was selbstverständlich nicht den klinischen Umständen bei Blutungen oder Notfalloperationen unter NOAK entspricht. Entsprechende Studien werden derzeit durchgeführt. Es scheint jedoch eindeutig erwiesen zu sein, dass die antikoagulierende Wirkung der NOAK nun innerhalb weniger Minuten aufgehoben werden kann. Diese gute Nachricht wird die letzten Hindernisse (abgesehen vom Preis) für einen flächendeckenden Einsatz der NOAK ausräumen. Übrigens hebt Andexanet auch die antikoagulierende Wirkung von Enoxaparin (Clexane®) auf. Zu Bewundern gilt es die Fähigkeit der Forscher, durch Rekombination ein Molekül entwickelt zu haben, das dem Faktor-Xa faktisch gleicht und als Köder für die NOAK fungiert. Wahrlich beeindruckend!

Siegal DM, et al. *N Engl J Med.*

2015 Dec 17;373(25):2413–24.

Ultrasensitives Troponin bei Thoraxschmerzen?

Bei >6300 Patienten, die mit Thoraxschmerzen, die auf ein akutes Koronarsyndrom hinwiesen, in die Notaufnahme kamen, wurde der Troponinwert mit einem ultrasensitiven Assay bestimmt. Bei einem Wert von <5 ng/l – der etwa innerhalb 1 Stunde vorliegt – konnte bei zwei Dritteln der Patienten ein Myokardinfarkt ausgeschlossen werden. Bei Patienten ohne Myokardinfarktdiagnose betrug der negative Vorhersagewert eines Troponinwerts von <5 ng/l 99,6%. Nach einem Jahr hatten Patienten mit einem Wert von <5 ng/l ein Myokardinfarktrisiko von 0,6%, gegenüber 3,3% bei Patienten mit einem Wert = oder >5 ng/l. Somit könnten viele Patienten ruhigen Gewissens früher nach Hause entlassen werden ...

Shah AS, et al. *Lancet.*

2015 Dec 19;386(10012):2481–8.

Solarien: baldige Abschaffung?

Die FDA (Food and Drug Administration) hat vor kurzem empfohlen, den Besuch von Solarien durch unter 18-Jährige zu verbieten und über 18-Jährige ein Dokument unterschreiben zu

lassen, das sie vor den entsprechenden Gefahren warnt. Natürlich ist bekannt, dass übermässiges künstliches oder natürliches Sonnenbaden mit einem erhöhten Melanomrisiko assoziiert ist. In den USA finden jährlich über 3000 Notfallkonsultationen aufgrund von Hautverbrennungen durch übermässige Solarienutzung statt. Und alles nur, um gesund auszusehen ...

Physician's First Watch. December 21, 2015, nach FDA News Release, December 18, 2015.

Fett, aber fit: tatsächlich?

Es existiert die Vorstellung, dass Fettleibigkeit mit guter körperlicher Fitness assoziiert sein kann, wodurch die gesundheitlichen Nachteile des Übergewichts etwas verringert würden. In einer schwedischen Studie wurden 1,2 Millionen Schweden ab ihrer Armeeinberufung von 1969–1996 beobachtet. Während des fast 30-jährigen durchschnittlichen Follow-up traten 44 000 Todesfälle auf. Die Personen im Quintil mit der besten körperlichen Fitness hatten ein um 40% geringeres Sterberisiko als diejenigen im untersten Quintil. Dieser Nutzen nahm jedoch mit steigendem BMI ab und war

bei einem BMI >35 nicht mehr vorhanden. Also doch kein «Fett-aber-fit»-Paradoxon ...

Högström G, et al. *Int J Epidemiol.*

2015 Dec 20. pii: dyv321 [Epub ahead of print].

Urogenitale Infektionen mit

Chlamydia trachomatis: Azithromycin oder Doxycyclin?

In einer Studie an Jugendlichen in Gefängnissen, die an einer urogenitalen Infektion mit *Chlamydia trachomatis* litten, wurde die 7-tägige Behandlung mit 100 mg/d Doxycyclin (n = 283) mit der 1-tägigen Behandlung mit 1 Tablette à 1 g Azithromycin verglichen. Die Wirksamkeit der Doxycyclinbehandlung betrug 100%, die der Azithromycinbehandlung 97%. In einer Population von Jugendlichen mit zweifelhafter Compliance ist wahrscheinlich, trotz der etwas geringeren Wirksamkeit, der eintägigen Behandlung der Vorzug zu geben. Eine weitere Möglichkeit bestünde in der umfassenden Aufklärung der Patienten über die Wichtigkeit der Compliance!

Geisler WM, et al. *N Engl J Med.*

2015 Dec 24;373(26):2512–21.