

Prävention und Therapie venöser Thromboembolien

## Die neuen oralen Antikoagulanzen

In den vergangenen 60 Jahren waren die wichtigsten Substanzen in der antithrombotischen Behandlung das unfraktionierte Heparin und Vitamin K-Antagonisten (VKAs). Die neuen oralen Antikoagulantien haben das Potential dramatische Veränderungen in der Behandlung von Patienten mit venösen Thromboembolien herbeizuführen.

**Au cours des 60 dernières années, les substances les plus importantes dans le traitement antithrombotique étaient l'héparine non fractionné et les antagonistes de la vitamine K. Les nouveaux anticoagulants oraux ont le potentiel d'apporter des changements considérables dans le traitement des patients atteints de la maladie thromboembolique veineuse.**



**Dr. med. Nazanin Sedille-Mostafaie**  
St. Gallen



**Prof. Dr. med. Wolfgang Korte**  
St. Gallen

Die langfristige orale Antikoagulation ist eine häufig verwendete Behandlung von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, so bei der Vorbeugung von Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), mechanischen Herzklappen und akutem Myokardinfarkt (MI), sowie in der Sekundärprävention der venösen Thromboembolie (VTE).

Diabetes im Alter wird oft relativ spät diagnostiziert, da er meist keine Symptome verursacht.

Akute venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE)) sind relativ häufige Erkrankungen mit einer jährlichen Inzidenz von 1–2 Fällen pro 1000 Personen in der Allgemeinbevölkerung. Die kurzfristige (Akut-)Behandlung reduziert in den ersten 6 bis 12 Monaten nach Beginn der Therapie das Rezidivrisiko von geschätzten 25% auf etwa 3%.

Orale Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Acenocoumarol oder Phenprocoumon), welche in den vergangenen 60 Jahren verwendet wurden, haben mehrere Einschränkungen:

- ▶ Vitamin-K-Antagonisten zeigen einen verzögerten Beginn und ein verzögertes Abklingen der Wirkung
- ▶ Die grosse interindividuelle Variabilität der Dosis-Wirkungs-Beziehung bedingt ein enges therapeutisches Fenster und die Notwendigkeit einer regelmässigen Überwachung der International Normalized Ratio (INR).
- ▶ Trotz sorgfältiger Anpassung der Dosierung ist die INR häufig ausserhalb des Zielbereiches, was das Risiko von Thromboembolien und Blutungen erhöht.

- ▶ Es besteht ein relevantes Interaktionspotential mit Medikamenten und Nahrungsmitteln.

Bei der Durchführung einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten beträgt nach dem ersten Jahr das Risiko einer schweren Blutung 1 bis 2%. Daher bleibt es dauernd abzuwägen, ob das Risiko der Verhinderung eines Rezidivs das Risiko einer Blutungskomplikation aufwiegt.

Neue orale Antikoagulantien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zeigen ein hohes Potential unsere Strategien bei der Betreuung von Patienten in der Primär- oder Sekundärprophylaxe von venösen und/oder arteriellen Thromboembolien zu verändern.

Dies ergibt sich bereits aus den unterschiedlichen Wirkmechanismen: während VKAs die Aktivierbarkeit von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren durch deren Modulation verändert und somit die Menge an aktivierbaren Faktoren reduziert, inhibieren Heparine (indirekt) und die NOACs (direkt) die bereits aktivierten Faktoren Xa und/oder IIa.

### Neue orale Antikoagulantien

Diese neuen oralen Medikamente erreichen den Spitzenspiegel einer Dosis innerhalb weniger Stunden. Dies erlaubt möglicherweise zukünftig auf eine Behandlung mit zwei verschiedenen Substanzen, wie dies bisher notwendig war (Heparine und VKA), zu verzichten. Die neuen Substanzen zeigen in der Regel eine vorhersagbare Pharmakokinetik, wodurch die Notwendigkeit für die Anwendung

in Routinesituationen entfällt. Auch bestehen keine häufigen Interaktionen mit Nahrungsmitteln, das Interaktionspotential mit anderen Medikamenten ist gering (muss aber berücksichtigt werden wo eine solche Interaktionsmöglichkeit besteht). Zu berücksichtigen sind aber unterschiedliche Eliminationsmechanismen, hier ist die Unterscheidung zwischen renaler und hepatischer Elimination wichtig.

Die drei neuen oralen Antikoagulantien mit am weitesten fortgeschrittener klinischer Entwicklung sind Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban.

### Dabigatranetexilat

Dabigatranetexilat ist ein Prodrug, welches durch Hydrolyse in das wirksame Dabigatran umgewandelt wird. Dabigatran ist ein direkter Thrombinhemmer, der an das aktive Zentrum bindet und damit sowohl Fibrin-gebundenes als auch ungebundenes Thrombin inhibiert. Indirekte Thrombin-Inhibitoren, wie unfractioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine, inhibieren Fibrin-gebundenes Thrombin nicht. Diese Eigenschaft (Inhibition von Fibrin-gebundenem Thrombin) ist ein wichtiger theoretischer Vorteil von Dabigatran, weil thrombus-assoziiertes, nicht inaktiviertes Thrombin weiterhin eine Thrombus Expansion vermitteln kann. Die Hemmung von Thrombin durch Dabigatran interagiert mit verschiedenen Prozessen, so die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, positive Feedback-Mechanismen der Gerinnungsaktivierung, die Vernetzung von Fibrin-Monomeren, die Thrombozyten-Aktivierung wie auch die Hemmung der Fibrinolyse.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Dabigatranetexilat nach oraler Verabreichung beträgt nur 6.5%, so dass relativ gesehen hohe Dosen gegeben werden müssen, um sicherzustellen, dass angemessene Plasmakonzentrationen erreicht werden. Die Dabigatran-Plasmakonzentration und die entsprechende gerinnungshemmende Wirkung sind dosisabhängig und in der Regel vorhersehbar, mit einem Peak innerhalb bis 2 Stunden (Durchschnitt 1,5 Stunden).

Bei Patienten mit nur leichter Einschränkung der Leberfunktion ist die Konzentration (Fläche unter der Kurve, AUC) nach einer einmaligen oralen Gabe von Dabigatranetexilat vergleichbar mit jener von gesunden Kontrollpersonen, und die biologische Umwandlung des Prodrugs ist nur gering reduziert. Die mittlere terminale Halbwertszeit von Dabigatran nach oraler Gabe beträgt ca. 8 Stunden nach einer einzelnen Dosis bzw. 12–14 Stunden nach Mehrfachdosen.

Die Halbwertszeit ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min (14) deutlich erhöht (> 24 h), da die renale Elimination von Dabigatran den wichtigsten Exkretionsmechanismus darstellt. Dies könnte Nebenwirkungen erklären die vor kurzem zu einer sog. „Box-Warnung“ in Australien führte.

Daher ist für Patienten unter Dabigatran mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen eine regelmässige Überwachung der Nierenfunktion bei Langzeittherapien zwingend erforderlich.

Die Zulassung von Dabigatran zur Schlaganfallprophylaxe beim Vorhofflimmern wird demnächst erwartet.

Der RECOVER Studie ist eine randomisierte, doppel-blinde Studie die als Äquivalenz-Studie („Nichtunterlegenheit“) bei 2539

Patienten mit akuter symptomatischer venöser Thrombose oder Lungenembolie durchgeführt wurde, wobei randomisiert wurde zwischen sechsmonatiger Behandlung mit Dabigatran 150 mg zweimal täglich oder monitrierter Warfarin-Therapie einmal täglich nach anfänglicher parenteraler Antikoagulation.

Bei 2.4% der Dabigatran-behandelten Patienten und 2.1% der Warfarin-behandelten Patienten kam es zu Thrombembolie-Rezidiven. Dieser Unterschied war hinsichtlich Nichtunterlegenheit hochsignifikant bzw., anders ausgedrückt, beide Substanzen waren hinsichtlich Verhinderung eines Thrombembolie-Rezidivs vergleichbar effizient.

Auch hinsichtlich ausgeprägten (Dabigatran 1.6%, Warfarin 1.9%) bzw. allen Blutungen (Dabigatran 16.1%, Warfarin 21.9%) fanden sich keine relevanten Unterschiede. Die Anzahl an Todesfällen, akutem Koronarsyndrom und abnormen Leber-Funktionstesten waren in den beiden Gruppen vergleichbar. Eine Dyspepsie trat signifikant häufiger in der Dabigatran-Gruppe auf, was mit der Formulierung als Etxilat zusammenhängen dürfte; wichtig ist dabei dass es sich hierbei wohl um eine lokale Unverträglichkeit und nicht um Blutungen gehandelt haben dürfte.

Die RECOVER-II-Studie mit 2568 Patienten untersuchte ebenfalls den primären kombinierten Endpunkt von rezidivierenden Thrombembolien. Diese Studie wurde durchgeführt um die Ergebnisse der ersten RECOVER

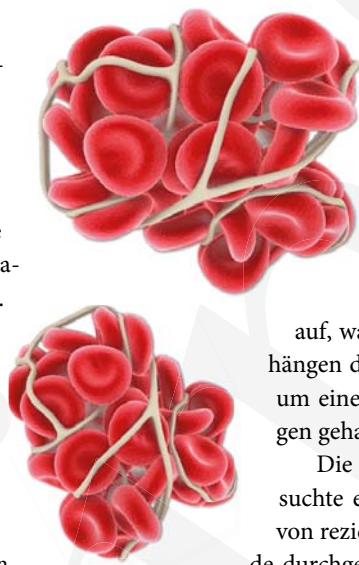
Studie erneut zu kontrollieren, insbesondere da in der ersten RECOVER Studie die Frequenz der beobachteten Endpunkte sehr tief war. Die Ergebnisse der initialen RECOVER Studie konnten repliziert werden, auch im Hinblick auf Blutungen; die Gesamtzahl an Blutungen waren in der Dabigatran-Gruppe der RECOVER-II Studie sogar signifikant geringer als unter Warfarin (Hazard Ratio 0.67, 95% KI 0.56-0.81), entsprechend einer 33% igen Risikoreduktion für Blutungen unter Dabigatran.

### Apixaban

Apixaban ist ein weiterer neuer, oraler direkter Faktor Xa-Inhibitor. Apixaban weist eine orale Bioverfügbarkeit von mehr als 50% auf. Die Spitzenkonzentration wird nach etwa 3 h erreicht, seine Halbwertszeit beträgt ca. 12 h. Apixaban wird zu ca. 2/3 durch die Leber und zu ca. 1/3 durch die Niere ausgeschieden. Eine relevante Interaktion mit Nahrungsmitteln besteht nicht, auch hier ist eine Interaktion mit anderen Medikamenten selten, muss aber berücksichtigt werden wenn sie vorliegt.

Auch Apixaban zeigt positive Ergebnisse in der Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern, wie dies in den AVEROSE und Aristotele Studien gezeigt wurde.

Die beiden grossen Studien, die den Einsatz von Apixaban in der Behandlung der TVT und LE untersuchen sind derzeit noch im Gange: AMPLIFY untersucht bei rund 4800 Patienten mit akuter tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie die Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin plus Warfarin. Die AMPLIFY-EXT-Studie untersucht nach der initialen Antikoagulation über 6 Monate bei ca. 2430 Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten ob die fortgesetzte Behandlung mit Apixaban 2.5 mg oder 5 mg zweimal täglich im Vergleich zu



Placebo als Sekundärprophylaxe sinnvoll ist. Diese Ergebnisse sind nicht vor Mitte 2013 zu erwarten.

### Weitergehende Überlegungen

Die aktuelle Standardtherapie zur Behandlung der tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie wird durch die Notwendigkeit zur parenteralen Heparin-Therapie mit überlappender Coumarin-Gabe limitiert. Die neuen Antikoagulantien zeigen viele potenzielle Vorteile gegenüber den Coumarinen, einschliesslich ihres raschen Wirkungseintritts, der vorhersehbaren therapeutischen Wirkung und begrenzten Arzneimittelinteraktionen.

Da mit den neuen Antikoagulantien im Regelfall keine Überwachung der Medikamentenwirkung nötig ist, ist anzunehmen dass sich diesbezüglich eine Verminderung der Interaktion zwischen Patient und Hausarzt ergibt, was theoretisch zur einer verzögerten Erkennung von Komplikationen und/oder Rezidiven führen könnte. Allerdings gab es hierfür in den entsprechenden Studien keine Anhaltspunkte, die Situation im „real life“ bleibt abzuwarten.

Allerdings gilt es dennoch andere, erst sekundär medikamenten-bezogene Kontrollen nicht aus den Augen zu verlieren; so sind Dosisanpassung bei renalen und/oder hepatischen Funktionsstörungen in Betracht zu ziehen.

Coumarine sind sehr kostengünstig und die eigentlichen Medikamentenkosten der neuen oralen Antikoagulantien werden deutlich höher sein. Andererseits werden Sekundärkosten wie das Monitoring reduziert und es bedeutet durchaus auch eine höhere Lebensqualität bei landauernder oraler Antikoagulation unabhängig von einem Monitoring sein zu können.

Allerdings werden die Coumarine mindestens vorläufig die primäre Behandlungsoption für Patienten mit mechanischen Herzklappen bleiben bis entsprechende Studien durchgeführt worden sind. Auch für Patienten mit der Notwendigkeit die Compliance überprüfen zu können sind Coumarine weiterhin eine gut Option.

Zusammenfassend zeigen gegenwärtig verfügbare Daten, dass die neuen oralen Antikoagulantien wahrscheinlich die Art und Weise der antithrombotischen Therapie bei tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie in naher Zukunft drastisch ändern werden.

Bereits hat die postoperative Thromboseprophylaxe mit den neuen oralen Antikoagulantien zu einer relevanten Veränderung des Vorgehens geführt. Ähnliches ist in naher Zukunft auch für die Behandlung und sekundäre Prophylaxe von venösen Thromboembolien und allenfalls die Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern zu erwarten.

Weitere Studien werden bei Patienten mit Herzklappen, Krebspatienten und Patienten mit nicht-orthopädischer Chirurgie benötigt, bevor endgültige Schlussfolgerungen über den Wert der neuen oralen Antikoagulation in diesen Indikationen gezogen werden können. Unabhängig davon scheinen wir aber einem eigentlichen Umbruch der antithrombotischen Therapie entgegen zu gehen.

**Dr. med. Nazanin Sedille-Mostafaie**

**Prof. Dr. med. Wolfgang Korte**

Zentrum für Labormedizin St. Gallen

9007 St. Gallen

nazanin.sedille-mostafaie@zlmsg.ch

wolfgang.korte@zlmsg.ch

Weiterführende Literatur bei den Autoren

#### Take-Home Message

- ◆ Thrombin und Faktor Xa spielen eine wesentliche Rolle in der Hämostase, weshalb sich antikoagulatorische Strategien auf die direkte oder indirekte Hemmung von Thrombin oder Faktor Xa konzentrieren
- ◆ Die wichtigsten Substanzen in der antithrombotischen Behandlung waren in der Vergangenheit das unfraktionierte Heparin und die Vitamin K Antagonisten
- ◆ Die neuen oralen Antikoagulantien erreichen den Spitzenspiegel einer Dosis innerhalb weniger Stunden. Dies erlaubt möglicherweise zukünftig auf eine Behandlung mit zwei verschiedenen Substanzen, wie dies bisher notwendig war (Heparine und VKA), zu verzichten
- ◆ Ein Vorteil der neuen Antikoagulantien ist sicherlich, dass keine Dosisüberwachung beziehungsweise kein Therapiemonitoring erforderlich ist
- ◆ Auch bestehen keine häufigen Interaktionen mit Nahrungsmitteln, das Interaktionspotential mit anderen Medikamenten ist gering (muss aber berücksichtigt werden wo eine solche Interaktionsmöglichkeit besteht)
- ◆ Zu berücksichtigen sind aber unterschiedliche Eliminationsmechanismen, hier ist die Unterscheidung zwischen renaler und hepatischer Elimination wichtig

#### Messages à retenir

- ◆ La thrombine et le facteur Xa joue un rôle essentiel dans l'hémostase, mettant ainsi l'accent sur l'inhibition anticoagulant direct ou indirect de la thrombine ou du facteur Xa
- ◆ Les substances les plus importantes dans le traitement antithrombotique dans le passé étaient l'héparine non fractionnée et les antivitamines K
- ◆ Les nouveaux anticoagulants oraux atteignent des pics dans quelques heures suivant une dose. Cela peut permettre à l'avenir de renoncer à un traitement par deux substances différentes, comme cela a été précédemment requis (héparines et AVK)
- ◆ Un avantage des nouveaux anticoagulants est sûrement qu'aucune surveillance de la dose ou un suivi du traitement est nécessaire
- ◆ En outre, il n'y a pas d'interactions fréquentes avec la nourriture, le potentiel d'interaction avec d'autres médicaments est faible (mais les interactions doivent être considérées dans les cas où elles sont possibles)
- ◆ Cependant, les mécanismes d'élimination différentes doivent être tenu en compte. Ici la distinction entre l'élimination rénale et hépatique est importante