

AMB 2008, 42, 09

Neue Antikoagulanzen

Zusammenfassung: Die so genannten neuen Antikoagulanzen haben erstaunlich schnell den Weg in aktuelle Behandlungsrichtlinien für das Akute Koronarsyndrom gefunden. Für eine Beurteilung des Stellenwerts - speziell in der Kardiologie - müssen jedoch die Ergebnisse weiterer Phase-III-Studien abgewartet werden. Aber auch dann kann man ihre Sicherheit noch nicht beurteilen, wie das Beispiel Ximelagatran gezeigt hat. Gegen einen Routine-Einsatz der zurzeit zugelassenen neuen Substanzen sprechen auch die hohen Kosten.

In einem kürzlich in der Zeitschrift Circulation erschienenen Review-Artikel mit dem Titel „Beyond Unfractionated Heparin and Warfarin“ geben die Autoren (alle vom kanadischen Hamilton General Hospital, Ontario) einen lesenswerten Überblick über neue Antikoagulanzen und deren Anwendung im kardiologischen Bereich sowie über klinische Anforderungen an Antikoagulanzen im allgemeinen (1).

Sowohl unfraktioniertes Heparin (UFH) als auch Kumarine wurden vor mehr als 60 Jahren entdeckt und waren - bei lange Zeit unbekanntem Wirkmechanismus - Jahrzehnte lang die einzig verfügbaren antikoagulatorisch wirksamen Substanzen. Die niedermolekularen Heparine (LMWH) wurden in den späten 1970er und frühen 1980er Jahren entwickelt und waren ebenfalls bereits mehr als ein Jahrzehnt in klinischem Gebrauch, bevor ihre pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften im Vergleich mit UFH identifiziert wurden. Heute sind Vor- und Nachteile von Kumarinen, UFH und LMWH eingehend untersucht und in ihrer praktischen Relevanz auch jedem praktisch tätigen Arzt vertraut.

Durch Einsatz moderner Technologien (Isolierung natürlicher tierischer Antikoagulanzen, rekombinante Techniken) steht mittlerweile jedoch eine Reihe neuer Antikoagulanzen zur Verfügung, die die Gerinnung auf nahezu jeder gewünschten Ebene beeinflussen können.

Der antithrombotische Effekt bereits in klinischer Anwendung oder in Entwicklung befindlicher Antikoagulanzen beruht im wesentlichen auf der Inhibition der Bildung oder Aktivität von Thrombin oder beidem. Sowohl Faktor IIa als auch Faktor Xa sind Ansatzpunkte für Antikoagulanzen, wobei es keine Evidenz gibt, dass einer dieser beiden oder andere Ansatzpunkte innerhalb der Gerinnungskaskade hinsichtlich Effizienz und Sicherheit besser wären. Die Bedeutung neuer im Vergleich zu herkömmlichen Antikoagulanzen wird daher wahrscheinlich nicht so sehr durch die Inhibition eines speziellen Gerinnungsfaktors bestimmt, sondern durch andere Eigenschaften:

- weniger nicht-hämorrhagische UAW,
- günstigere Pharmakokinetik,
- vorhersagbare Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Notwendigkeit einer Gerinnungskontrolle,
- Möglichkeit zur differenzierteren Dosierung,
- sichere Anwendung auch bei renaler oder hepatischer Insuffizienz,
- das Vorhandensein von Antidotem,
- die Kosten.

Da die Aufwendungen für klinische Studien im kardiologischen Bereich hoch sind, werden erste klinische Daten häufig an wenigen Patienten und zur Indikation venöse Thromboseprophylaxe erhoben, da hierbei in kürzerer Zeit Ergebnisse zu erhalten sind. Zur klinischen Anwendung sind bisher nur parenterale Antikoagulanzen in unterschiedlichen Indikationsgebieten zugelassen. Die Suche nach oralen Antikoagulanzen als Ersatz für die Kumarine wird daher mit besonderem Nachdruck betrieben. Tab. 1 gibt einen Überblick über die in Deutschland und Österreich zugelassenen und nicht zugelassenen Substanzen (letztere ohne Vollständigkeit). Die Literaturzitate im ARZNEIMITTELBRIEF sind Übersichten oder Referate, die Abonnenten auch auf unserer Website zur Verfügung stehen.

Akutes Koronarsyndrom (AKS): Bivalirudin: Mehrere Phase-III-Studien belegen, dass Bivalirudin ein effizientes und sicheres Antikoagulans für Patienten mit AKS ist, insbesondere im Zusammenhang mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI). Reduzierte Blutungsraten (verglichen mit UFH), wie sie in ersten Studien berichtet wurden (Bivalirudin Angioplasty Study: 4312 Patienten [2]; REPLACE-2-Studie: 6010

Patienten [3]), wurden in späteren Studien aber nicht bestätigt (HERO-2-Studie: 17073 Patienten [4]; ACUITY-Studie: 13819 Patienten [5]).

Die neuen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC [6]) geben eine Klasse-I-B-Empfehlung (Klasse I-B heißt: Empfehlung Klasse I, Evidenzlevel B) für Bivalirudin im Rahmen einer „urgent invasive strategy“ bei AKS (nota bene: UFH: Klasse I-C, Enoxaparin: IIa-B!).

Fondaparinux: Die OASIS-Studien (insgesamt 32170 Patienten) zeigten eine gute Wirksamkeit im Vergleich zu UFH beim Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Elevation und beim AKS (7) sowie im Vergleich zu „standard care“ beim Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Elevation (8). In beiden Studien fanden sich jedoch überproportional häufig Katheterthrombosen, was diese Substanz für den Gebrauch während der PCI ungeeignet macht. Die unerwartet signifikant niedrigeren Blutungsraten in der OASIS-5-Studie sind nach Meinung der Autoren des Reviews auf die relativ geringe Dosierung von Fondaparinux zurückzuführen und werden von ihnen als Hinweis auf eine möglicherweise unnötig hohe Standarddosierung von UFH bzw. LMWH beim AKS gesehen. Bemerkenswerterweise bekam aber Fondaparinux in den aktuellen ESC-Leitlinien nur auf Basis der OASIS-5-Studie (!) eine Klasse-I-A-Empfehlung in der Indikation „non-urgent acute coronary syndrome“ (UFH und LMWH: IIa-B!).

Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern (VHF): Die hohe Prävalenz von VHF und die erwiesene Wirksamkeit der oralen Antikoagulation einerseits sowie die Nachteile der Kumarine andererseits (geringe therapeutische Breite, multiple Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln) machen diese Indikation besonders interessant für neue Antikoagulanzen.

Ximelagatran: Die kombinierten Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien SPORTIF III und V (7329 Patienten [9]) ergaben eine 16%ige relative Risikoreduktion des kombinierten Endpunkts aller Schlaganfälle (ischämisch und hämorrhagisch), systemischer embolischer Ereignisse, schwerer Blutungen und Tod (Vergleich von Ximelagatran in fixer zweimal täglicher Einnahme p.o. vs. Kumarin nach INR). Obwohl Ximelagatran in den USA nicht von der FDA zugelassen wurde und in Deutschland wegen Hepatotoxizität vom Markt genommen werden musste (s. 10,

11), haben die Studien doch gezeigt, dass grundsätzlich eine effiziente orale Antikoagulation ohne die Notwendigkeit eines Gerinnungsmonitorings möglich ist.

Dabigatran: Zwei Studien zur Prophylaxe von Thromboembolien nach totaler Endoprothese der Hüfte bzw. des Knies ergaben eine gleiche Wirksamkeit wie Enoxaparin (16, 17). Es läuft eine Phase-III-Studie (12) an 14 000 Patienten mit VHF. In Phase-II-Studien fand sich eine geringe Hepatotoxizität. *Rivaroxaban*, *Apixaban*: Es laufen Phase-III-Studien.

Literatur

1. Hirsh, J., et al.: *Circulation* 2007, **116**, 552.
2. Bittl, J.A., et al. (Bivalirudin Angioplasty Study): *Am. Heart J.* 2001, **142**, 952.
3. Lincoff, A.M., et al. (REPLACE-2 = **R**andomized **E**valuation in **P**CI **L**inking **A**ngiomax to reduced **C**linical **E**vents): *JAMA* 2003, **289**, 853.
4. White, H., et al. (HERO-2 = **H**irulog and **E**arly **R**eperfusion or **O**ccusion-2): *Lancet* 2001, **358**, 1855.
5. Stone, G.W., et al. (ACUITY = **A**cute **C**atheterization and **U**rgent **I**ntervention **T**riage strategy): *N. Engl. J. Med.* 2006, **355**, 2203.
6. Bassand, J.P., et al.: *Eur. Heart J.* 2007, **28**, 1598.
7. Yusuf, S., et al. (OASIS-5 = **O**rganization to **A**ssess **S**trategies for **I**schemic **S**yndromes-5): *N. Engl. J. Med.* 2006, **354**, 1464.
8. Yusuf, S., et al. (OASIS-6 = **O**rganization to **A**ssess **S**trategies for **I**schemic **S**yndromes-6): *JAMA* 2006, **295**, 1519.
9. Diener, H.C. (SPORTIF III und V = **S**troke **P**revention using **O**Ral **T**hrombin **I**nhibition in atrial **F**ibrillation): *Cerebrovasc. Dis.* 2006, **21**, 279.
10. *AMB* 2006, **40**, 24a.
11. *AMB* 2004, **38**, 17.
12. RELY = **R**andomized **E**valuation of **L**ong-term anticoagulant therapY: 2007 laufende Studie.
13. *AMB* 1998, **32**, 25.
14. *AMB* 2007, **41**, 1.
15. *AMB* 2002, **36**, 84.
16. Eriksson, B.I., et al. (RE-MODEL): *J. Thromb. Haemost.* 2007, **5**, 2178.
17. Eriksson, B.I., et al. (RE-NOVATE): *Lancet* 2007, **370**, 949.

Tabelle 1
Neuere Antikoagulanzen und ihre Ansatzpunkte. In Deutschland zugelassene und (in Klammern) nicht zugelassene Substanzen

Ansatzpunkt	INN und Handelsnamen	Indikation	Bemerkungen (Literatur)	Tagesdosis*	Tagestherapiekosten in EUR
Faktor IIa (Thrombin)	Desirudin = Revasc®	Thromboseprophylaxe bei TEP und Knie-OP	Reserve bei HIT. Kein Antidot (13)	2 x 15 mg/d s.c. (DDD = 30 mg)	Ca. 125 (30 mg)
	Lepirudin = Refludan®	HIT Typ II	Kein Antidot (13)	Initial 0,4 mg/kg i.v., dann 0,15 mg/kg/h (DDD = 0,25 g)	Ca. 310 (250 mg)
	Bivalirudin = Angiox®	Koronarintervention	Kein Antidot (2, 3, 4, 5)	Initial 0,75 mg/kg i.v., dann 1,75 mg/kg/h (DDD = 0,25 g)	Ca. 500 (250 mg)
	Argatroban = Argatra®	HIT Typ II	Keine sicheren klinischen Vorteile. Kein Antidot (14)	Initial 2 µg/kg/min i.v., dann nach PTT	Ca. 200 (250 mg)
	(Ximelagatran oral)	Erster oraler Thrombinantagonist	Musste wegen Lebertoxizität vom Markt (9, 10)		
	(Dabigatran oral)	Thromboseprophylaxe bei TEP und Knie-OP	Etwas gleich wirksam wie Enoxaparin (16, 17)		
	(Odiparcil oral)		Bisher Phase-II-Studien		
Faktor Xa	Fondaparinux = Arixtra®	Thromboseprophylaxe und -therapie, akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt	(7, 8, 15)	1 x 2,5 mg/d bis 1 x 10 mg/d s.c.	Ca. 6-25
	(Idraparinux)	Thromboseprophylaxe	Wegen häufiger Blutungen nicht weiter entwickelt		
Faktor IXa	(Factor IXa RNA aptamer; TTP889)		Noch in Entwicklung		
Protein-C-Pathway	Protein C = Ceprotrin®	Protein-C-Mangel		60-80 IE/kg je nach Protein-C-Aktivität i.v.	Ca. 10 000-13 300 bei 70 kg KG
	Drotrecogin alfa = Xigris®	Schwere Sepsis mit multipl. Organversagen	(11)	24 µg/kg/h i.v.	Ca. 2 300 bei 70 kg KG

* DDD = Defined Daily Doses (definierte Tagesdosen; nicht als generelle Dosierungsanweisung zu verstehen!)