

Jan Steffel, Thomas F. Lüscher

Herz-Kreislaufzentrum,
Klinik für Kardiologie,
UniversitätsSpital, Zürich

Neue Antikoagulantien – «confused at a higher level»?

Zusammenfassung

Die Langzeitantikoagulation zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen erfolgt heute zum grössten Teil mittels Vitamin-K-Antagonisten («Coumarinen»). Obwohl diese Therapie unter optimalen Bedingungen wirksam ist, bestehen zahlreiche Probleme in der Langzeitbehandlung wie engmaschiges Monitoring und Rezidiv- vs. Blutungsrisiko, welche in erster Linie auf die geringe therapeutische Breite der Coumarine zurückzuführen sind. Aufgrund dessen wurden neue Antikoagulantien entwickelt; im Unterschied zu den Coumarinen, welche die Vitamin-K-abhängige Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X hemmen, setzen diese spezifisch und selektiv an zentralen Punkten der Gerinnungskaskade an. Sowohl für selektive FXa-Inhibitoren (z.B. Fondaparinux, Idraparinux, Idrabiotaparinux, Rivaroxaban, Apixaban), als auch für direkte Thrombininhibitoren (z.B. *Lepirudin*, *Bivalirudin*, *Dabigatran*) liegen in der Zwischenzeit zahlreiche Studien vor, welche grösstenteils die Effektivität und Sicherheit für die «klassischen» Indikationen der Coumarine (Therapie und Prophylaxe venöser Thromboembolien sowie Prophylaxe atrialer Thromben beim Vorhofflimmern) sowie zum Teil auch für weitere Anwendungsgebiete (Akutes Koronarsyndrom, heparininduzierte Thrombozytopenie) belegen. Während die meisten dieser neuen Antikoagulantien aktuell noch in klinischen Studien untersucht werden, sind andere in der Entwicklung bereits fortgeschritten und auch in der Schweiz zugelassen (z.B. Fondaparinux, Bivalirudin). Trotz zumeist positiver Resultate erster Untersuchungen haben die Erfahrungen der Vergangenheit jedoch gezeigt, dass erst der breitere Einsatz über längere Zeit zeigen kann, wie sich diese neuen Präparate bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungen mit den etablierten Vitamin-K-Antagonisten vergleichen lassen. Die vorliegende Übersichtsarbeit fasst sowohl die Ergebnisse kürzlich erschienener bzw. noch lau-

fender Studien, als auch die aktuellen Indikationen zur Anwendung dieser neuen Antikoagulantien zusammen.

Einleitung

Die Aktivierung der Gerinnungskaskade ist der zentrale pathophysiologische Mechanismus der arteriellen und venösen Thrombusbildung. Der durch Kontakt von «Tissue Factor» (Gewebefaktor III) mit dem im Blut zirkulierenden Faktor VIIa entstehende TF-FVIIa-Komplex konvertiert Faktor IX zu IXa, welcher wiederum Faktor X zu Xa aktiviert (alternativ kann die Konversion von FX zu FXa auch direkt durch den TF-FVIIa-Komplex erfolgen). Im Komplex mit Faktor Va, Phospholipiden und Kalzium katalysiert FXa die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, welches schliesslich Fibrinogen zu Fibrin aktiviert und ultimativ die Formation eines Thrombus bewirkt [1]. Zusätzlich, und für die anhaltende Gerinnung von entscheidender Bedeutung, erfolgt die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems durch das während dieser Initialphase gebildete Thrombin, welches im Sinne einer positiven Feedback-Schleife via Aktivierung von FXIa, FVIIIa und FIXa die Konversion von grossen Mengen Faktor X zu FXa katalysiert (Abb. 1).

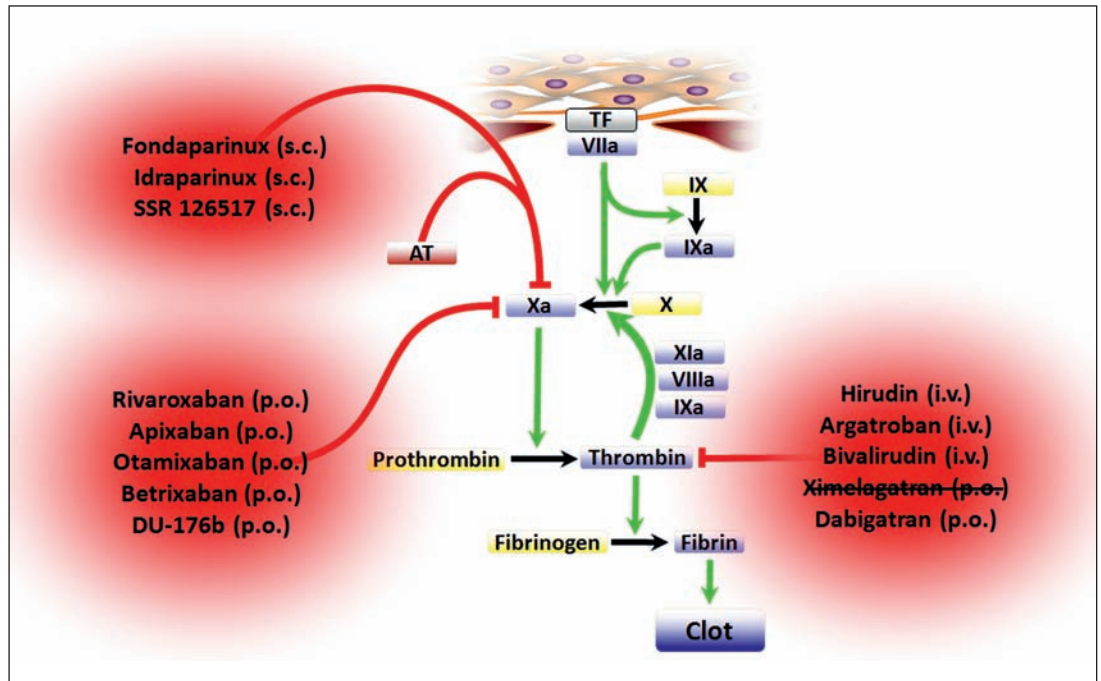
Die Langzeitantikoagulation zur Therapie und Prophylaxe venöser Thromboembolien, zur Prophylaxe atrialer Thromben bei Vorhofflimmern sowie zur Prophylaxe der Thrombenbildung nach Implantation mechanischer Herzklappen erfolgt zumeist mittels Vitamin-K-Antagonisten («Coumarinen») [2]. Coumarine hemmen die Blutgerinnung durch Hem-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher
Klinikdirektor, Klinik für Kardiologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
karlue@usz.unizh.ch

Es besteht kein
Interessenkonflikt.

Abbildung 1

Koagulationskaskade und Ansatzpunkte von Antikoagulantien. Siehe Text für Details. p.o. = per os (orales Präparat); s.c. = subkutan; i.v. = intravenös.



mung der Bildung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren; die verschiedenen auf dem Markt erhältlichen Präparate unterscheiden sich in erster Linie durch ihre Halbwertszeit, welche von 9 Stunden (Acenocoumarol [Sintrom®]) über 30–40 Stunden (Warfarin [Coumadin®]) bis zu 120–160 Stunden (Phenprocoumon [Marcoumar®]) reicht [3].

Obwohl die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten unter optimalen Bedingungen für ihre Indikationen effektiv ist, bestehen zahlreiche Probleme in der Langzeitbehandlung, welche in erster Linie auf die geringe therapeutische Breite der Coumarine zurückzuführen sind [2, 4]. Diese macht zum einen eine ständige (initial 2–3mal wöchentliche, im stabilen Langzeitverlauf mindestens einmonatliche) Kontrolle der Einstellung erforderlich. Zum anderen besteht bei ungenügend starker Antikoagulation (subtherapeutischem Quick bzw. INR) das Risiko eines Rezidivereignisses, bei exzessiver Antikoagulation (supratherapeutischer Quick bzw. INR) hingegen steigt das Risiko von therapiebedingten Komplikationen, speziell das einer Blutung bzw. Hirnblutung.

Bei akuten Ereignissen werden in der Initialphase der Behandlung in der Regel unfractioniertes (UFH) oder niedermolekulares Heparin (LMWH) eingesetzt, wobei die Therapie mit letzterem den Vorteil der besseren Steuerbarkeit sowie der lediglich einmaligen täglichen subkutanen Injektion ohne Notwendigkeit eines Monitorings (in Abwesenheit einer Niereninsuffizienz) besitzt. Während

insbesondere niedermolekulare Heparine somit klare Vorteile gegenüber der oralen Antikoagulation mit Coumarinen besitzen, macht vor allem die subkutane Applikation die Langzeitanwendung problematisch.

Aufgrund dessen wurden zahlreiche neue Substanzen zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen entwickelt; die vorliegende Übersichtsarbeit fasst sowohl Ergebnisse kürzlich erschienener bzw. noch laufender Studien als auch die aktuellen Indikationen zur Anwendung dieser neuen Präparate zusammen (Tab. 1).

Neue Antikoagulantien

Im Unterschied zu den Coumarinen, welche die Vitamin-K-abhängige Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X hemmen, setzen die hier besprochenen Antikoagulantien der neuen Generation spezifisch an den zentralen Proteinen dieser Kaskade an (Abb. 1).

Faktor-Xa-Inhibitoren

Bei den Faktor-Xa-Hemmern unterscheidet man «indirekte» FXa-Inhibitoren (z.B. Fondaparinux, Idraparinux, Idrabiotaparinux), welche den Faktor Xa über eine Bindung an seinen «physiologischen» Inhibitor Antithrombin hemmen, und «direkte» FXa-Inhibitoren (z.B. Rivaroxaban, Apixaban), welche den Faktor Xa durch direkte Bindung an die katalytische Einheit und unabhängig von Antithrombin

bin blockieren (Abb. 1). Durch die Inhibition von Faktor Xa wird die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin und somit die Thrombusbildung verhindert.

Fondaparinux

Das Pentasaccharid Fondaparinux (Arixtra®) unterscheidet sich von den niedermolekularen Heparinen in so fern, als dass es eine wesentlich grössere Affinität zu Antithrombin (und somit indirekt zu FXa) aufweist. Fondaparinux wird nach subkutaner Verabreichung von 2,5 mg vollständig und in vorhersagbarer Art und Weise resorbiert und fast vollständig über die Nieren ausgeschieden [5].

Die Effektivität von Fondaparinux in der Prävention und Behandlung venöser Thromboembolien bei orthopädischen Patienten wurde in 4 Studien untersucht (EPHESUS, PENTATHLON, PENTAMAKS, PENTHIFRA). In einer Metaanalyse dieser Studien zeigte sich, dass verglichen mit Enoxaparin das Auftreten venöser Thromboembolien um über 50% reduziert werden konnte; zwar traten Blutungskomplikationen signifikant häufiger auf, die Rate «klinisch relevanter» Blutungskomplikationen war jedoch nicht verschieden [6]. In der ARTEMIS-Studie wurde die Effektivität von Fondaparinux ebenfalls in der TVT-Prophylaxe bei medizinischen Pa-

Tabelle 1

Überblick über die wichtigsten Studien der im Text diskutierten Substanzen.

Substanz	Indikation				Kommentar
	TVT-Prophylaxe	TVT- / LE-Behandlung	Vorhofflimmern	ACS	
Fondaparinux (GlaxoSmithKline)	Phase III (EPHESUS, PENTATHLON, PENTAMAKS, ARTEMIS usw.), publiziert [6, 7]	Phase III (MATISSE), publiziert [8, 9] Pilot (long-term), publiziert [10]	–	Phase III (OASIS-5, OASIS-6 etc.), publiziert [11, 12]	In CH zugelassen zur TVT Prophylaxe, Initialtherapie TVT/LE, ACS
Idraparinux (Sanofi-Aventis)	–	Phase III (VAN GOGH, includ. Long-term), publiziert [15, 16]	Phase III (AMADEUS), publiziert (abgebrochen) [17]	–	Entwicklung wegen Blutungskomplikationen eingestellt
SSR126517E (Sanofi-Aventis)	Phase III (EQUINOX), beendet [51]	Phase III (CASSIOPEA), laufend [18]	Phase III (BOREALIS-AF), laufend [19]	–	
Rivaroxaban (Bayer)	Phase III (RECORD 1–3), publiziert [21, 22, 52]	Phase III (ODIXa-DVT, EINSTEIN-DVT, publiziert [23, 24]; Phase III (long-term), laufend [25]	Phase III (ROCKET-AF), laufend [26]	Phase II (ATLAS ACS TIMI 46), laufend [27]	
Apixaban (Pfizer/BMS)	Phase II (APROPOS), publiziert [28]; Phase III, beendet (ADVANCE-1)29 / laufend [32]	Phase III, laufend [53]	Phase III (AVERROES, ARISTOTLE), laufend [33, 34]	Phase III (APPRAISE-1), präsentiert [54]	
Bivalirudin (Nycomed)	–	–	–	Bei Koronarintervention (Phase III; REPLACE-2, ISAR-REACT 3 usw.), publiziert [36, 38, 39] ACS (Phase III; ACUITY, HORIZONS-AMI usw.), publiziert [40, 41]	In CH zugelassen i.R.v. Koronarintervention
Dabigatran (Boehringer)	Phase III (RE-NOVATE, RE-MODEL), publiziert [44, 45] Phase III (RE-MEDY, RE-COVER), laufend [46, 47]		Phase II (PETRO), publiziert [48]; Phase III (RE-LY), laufend [49]	Phase II (Sekundärprophylaxe, RE-DEEM), laufend [50]	

ACS = Akutes Koronarsyndrom; TVT = Tiefe Venenthrombose; LE = Lungenembolie

tienten gezeigt (bei nicht erhöhter Rate schwerer Blutungen) [7]. In den MATISSE-Studien wurde darüber hinaus die Effektivität und Sicherheit von Fondaparinux in der initialen Behandlung der Lungenembolie [8] sowie der tiefen Venenthrombose [9] demonstriert; in einer Pilotstudie zeigten sich auch in der Langzeitbehandlung thromboembolischer Ereignisse positive Resultate [10].

Bei 20 078 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom wurde in der OASIS-5-Studie Fondaparinux mit Enoxaparin (1 mg/kg KG zweimal täglich) verglichen. Der primäre Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt oder therapieresistente Ischämie nach 9 Tagen) wurde in beiden Gruppen gleichermaßen erreicht. Schwere Blutungen traten unter Fondaparinux jedoch markant seltener auf (2,2% vs. 4,1%); ausserdem zeigte sich eine signifikante Reduktion in der Anzahl von Todesfällen nach 30 (295 vs. 352) sowie nach 180 Tagen (574 vs. 638) [11]. In der gleichzeitig erschienenen und von dem selben Team durchgeführten OASIS-6-Studie wurde bei 12 092 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) Fondaparinux mit UFH oder mit Placebo (bei Patienten, bei denen UFH als nicht indiziert angesehen wurde) verglichen [12]. Tod oder Reinfarkte traten in signifikant geringerer Masse in der Fondaparinux-Gruppe (9,7%) als in der Kontrollgruppe (11,2%) bei ähnlicher Blutungshäufigkeit auf; ebenso zeigte sich (wie in OASIS-5) eine reduzierte Gesamtmortalität unter Fondaparinux [12]. In den Subgruppen, welche eine Thrombolyse oder keine Reperfusionstherapie erhielten, konnte ein deutlicher Benefit unter Fondaparinux gezeigt werden, während bei Patienten, welche eine perkutane Koronarintervention erhielten, kein Unterschied zur Standardtherapie bestand [12]; letzteres wurde vor allem auf die erhöhte Zahl von Katheterthrombosen während der Intervention unter Fondaparinux zurückgeführt, welche jedoch durch die gleichzeitige Anwendung von UFH verhindert werden kann.

Fondaparinux ist daher in der Schweiz zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse ebenso wie zur Initialtherapie venöser Thromboembolien (mit nachfolgender Behandlung mit OAK) sowie bei instabiler Angina pectoris oder NSTEMI zugelassen; bei Patienten mit STEMI ist Fondaparinux aufgrund der Ergebnisse von OASIS-5 und -6 nur in Situationen, in denen eine Thrombolyse oder keine Therapie durchgeführt wird bzw. wurde, nicht jedoch im Rahmen einer Herzkatheterbehandlung, zugelassen.

Idraparinux

Idraparinux ist ein synthetisches Pentasaccharid, welches eine derart starke Affinität zu Antithrombin besitzt, dass seine Halbwertszeit ca. 80 Stunden beträgt und es somit nur einmal wöchentlich subkutan verabreicht werden muss [13]. Aufgrund seiner gut vorher-sagbaren Bioverfügbarkeit schien ein Monitoring nicht notwendig. Die Elimination erfolgt über die Niere, weshalb es bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min kontraindiziert ist [14].

In der Phase-III-VAN-GOGH-Studie wurden die Effizienz und Sicherheit von Idraparinux (2,5 mg, einmal wöchentlich) versus Heparin plus OAK (Ziel-INR 2–3) bei 2904 Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose und 2215 Patienten mit Lungenembolie für 3 bzw. 6 Monate verglichen [15]. Nach 3 Monaten war die Behandlung von Patienten mit TVT mit Idraparinux «non inferior», verglichen mit der Standardtherapie bezüglich Rethrombose (2,9% vs. 3,0%) bei jedoch signifikant weniger Blutungen (4,5% vs. 7,0%); nach 6 Monaten war die Blutungshäufigkeit in beiden Gruppen gleich. Bei Patienten mit Lungenembolie hingegen wurde ein erneute Embolie in 3,4% der mit Idraparinux-behandelten Fälle verglichen mit lediglich 1,6% der mit OAK-behandelten Patienten beobachtet, welches den gesetzten Endpunkt der «non inferiority» nicht erfüllte [15]. In der Folgestudie wurden 1215 Patienten, bei denen eine prolongierte Antikoagulation indiziert war, randomisiert mit Idraparinux (2,5 mg einmal wöchentlich, ohne Monitoring) versus OAK (Ziel-INR 2–3) behandelt [16]. Ein erneutes thromboembolisches Ereignis wurde bei 1,0% der Patienten unter Idraparinux-Therapie sowie bei 3,7% der Patienten unter OAK beobachtet ($p = 0,002$); schwere Blutungskomplikationen waren jedoch häufiger unter Idraparinux (11 Episoden, davon 3 tödliche intrakranielle Blutungen, vgl. mit keiner schweren Blutung unter OAK) [16].

Ein ähnliches Bild fand sich bei Patienten mit Vorhofflimmern; eine Studie (AMADEUS) mit 4576 Patienten, welche randomisiert entweder Idraparinux oder OAK erhielten, musste aufgrund erhöhter Blutungshäufigkeit unter Idraparinux (19,7 vs. 11,3 pro 100 Patientenjahre) vorzeitig beendet werden [17]. Die Entwicklung von Idraparinux wurde als Folge der offenbar erhöhten Blutungsneigung eingestellt. Die genauen Ursachen wurden indessen intensiv diskutiert; es scheint am wahrscheinlichsten, dass speziell die lange Halbwertszeit sowie das Fehlen eines Antidots massgeblich zu der erhöhten Blutungsneigung beigetragen haben.

SSR 126517

SSR126517 (Idrabiotaparinux), das biotinylierte Äquivalent des Idraparinux, ist seinem Vorgänger pharmakokinetisch ähnlich, erlaubt jedoch durch die Einführung der Biotindomäne eine rasche Antagonisierung seiner Wirkung mittels Avidin. Phase-III-Studien zur Effektivität und Sicherheit von SSR126517 verglichen mit konventioneller OAK in der Behandlung von Patienten mit venöser Thromboembolie (CASSIOPEA [18]) bzw. Vorhofflimmern (BOREALIS-AF [19]) werden gegenwärtig durchgeführt.

Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein oraler FXa-Hemmer, welcher FXa sowohl in Lösung als auch komplexiert mit Prothrombin inhibiert (Abb. 1). Aufgrund seiner Halbwertszeit von 6–9 Stunden muss die Einnahme täglich (bis zweimal täglich) erfolgen [20]. Die Elimination erfolgt zu $\frac{2}{3}$ über die Niere und zu $\frac{1}{3}$ über den Stuhl. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist somit Vorsicht geboten, bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Rivaroxaban wegen seiner hepatischen Metabolisierung und dem Risiko der Akkumulation kontraindiziert.

In einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie mit 2531 orthopädischen Patienten, welche sich einer elektiven Implantation einer totalen Knieendoprothese unterzogen (RECORD-3), wurde die konventionelle Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (Enoxaparin [Clexane®] 40 mg einmal täglich subkutan) mit Rivaroxaban (10 mg täglich p.o.) verglichen. Der primäre Endpunkt (TVT, nicht-tödliche LE oder Tod) wurde bei 9,6% der Patienten mit Rivaroxaban und bei 19,9% der Patienten unter Enoxaparin erreicht (relative Risikoreduktion 49%, absolute Risikoreduktion 9,2%) [21]. Schwere Blutungen traten in beiden Gruppen gleichhäufig auf (0,6% vs. 0,5%). In einer ähnlichen Studie, in der Rivaroxaban und Enoxaparin zur Thromboseprophylaxe bei 4541 Patienten mit elektiver Hüftendoprothesen-Operation verglichen (RECORD-1) wurde, erreichten 1,1% der Patienten unter Rivaroxaban und 3,7% unter Enoxaparin den primäre Endpunkt (TVT, nicht-tödliche LE oder Tod an venöser Thromboembolie), schwere Blutungen traten bei 0,3% bzw. 0,1% der Fälle auf ($p = 0,18$) [22].

In der Behandlung der TVT wurde in zwei Phase-IIb-Studien (ODIXa-DVT, EINSTEIN-DVT) bei über 1150 Patienten eine vergleichbare Effektivität von Rivaroxaban mit der Standardtherapie bei niedriger Blutungsrate und Nebenwirkungen nachgewiesen [23, 24].

Phase-III-Studien zur Behandlung sowie zur Langzeitprävention der TVT sind unterwegs [25].

Die Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban (verglichen mit OAK) zur Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern wird gegenwärtig in der Phase-III-ROCKET-AF-Studie mit über 14 000 Patienten untersucht [26]. In der ebenfalls laufenden Phase-II-ATLAS-ACS-TIMI-46-Studie wird die Wirkung mit Rivaroxaban zusätzlich zu Aspirin (\pm Clopidogrel) bei ca. 3600 Patienten mit kürzlich aufgetretenem Akutem Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI, instabile Angina pectoris) untersucht [27].

Apixaban

Apixaban ist, ähnlich wie Rivaroxaban, ein oraler selektiver Faktor-Xa-Hemmer (Abb. 1), welcher FXa sowohl in Lösung als auch in Verbindung mit dem Prothrombinasekomplex hemmt; die Elimination erfolgt zu 70% über den Stuhl.

In der Phase-II-APROPOS-Studie bei 1238 Patienten mit elektiver Knieendoprothesenimplantation wurde die Thromboseprophylaxe mit Apixaban (5, 10, oder 20 mg/Tag, 1× oder 2× täglich), mit Enoxaparin (30 mg 2× täglich) oder OAK (Ziel-INR 1,8–3,0) verglichen; hierbei konnte kein Unterschied im Auftreten des primären Endpunktes (VTE und Tod) zwischen den drei Behandlungsarten festgestellt werden, es fand sich jedoch ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko in den Apixaban-Gruppen verglichen mit Enoxaparin und OAK [28]. In der ersten Phase-III-Studie zur Prävention thromboembolischer Ereignisse nach elektivem Knieersatz (ADVANCE-1) wurde der primäre Endpunkt (TVT, LE oder Tod) in ähnlichem Masse unter Apixaban und Enoxaparin erreicht; aufgrund der unerwartet niedrigen Eventraten (9,0% vs. 8,9%) reichte dies jedoch für die kalkulierte statistische «non-inferiority» nicht aus [29, 30]. Weitere Phase-III-Studien zur Thromboseprophylaxe sowie zur Therapie der TVT und LE werden aktuell durchgeführt [31, 32].

In einer am ESC 2008 präsentierten Phase-II-Studie (APPRAISE-1) bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem ACS wurde sowohl ein Trend zur Reduktion klinisch-ischämischer Ereignisse als auch eine dosisabhängige Zunahme von Blutungskomplikationen unter Apixaban (plus Aspirin oder duale Plättchenhemmung) beobachtet; Phase-III-Studien für diese Indikation sind in Planung.

Die Effektivität und Sicherheit von Apixaban zur Schlaganfallprävention bei Vorhoff-

flimmern wird aktuell in zwei Phase-III-Studien untersucht: In der AVERROES-Studie werden Patienten, welche nicht für eine OAK in Frage kommen, entweder mit Apixaban oder Aspirin behandelt [33], während in der wesentlich grösser angelegte ARISTOTLE-Studie (geplant ist die Rekrutierung von ca. 16 000 Patienten) Apixaban direkt mit einem Vitamin-K-Antagonisten verglichen wird [34].

Mit einer Reihe weiterer oraler Faktor-Xa-Inhibitoren (*LY 517717*, *PRT-054021* [*Betrixaban*], *Otamixaban*, *YM150*, *DU-176b* und andere) sind Phase-II-Studien zur TVT-Prophylaxe oder bei Vorhofflimmern abgeschlossen bzw. unterwegs.

Direkte Thrombininhibitoren

Direkte Thrombininhibitoren blockieren selektiv die Aktivität der Protease Thrombin (sowohl in Lösung, als auch gebunden an Fibrin), wodurch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und somit die Thrombusbildung verhindert wird (Abb. 1).

Der parenterale direkte Thrombininhibitor *Lepirudin* (Refludan®) wird bereits seit längerem zur Behandlung von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombopenie (HIT) verwendet. Für den ersten in der klinischen Erprobung schon weit fortgeschrittenen oralen direkten Thrombininhibitor *Ximelatan* (*Exanta*®) lagen bereits positive Resultate in der Prävention thromboembolischer Ereignisse bei orthopädisch operierten Patienten sowie in der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern vor, als das Präparat wegen hepatotoxischen Nebenwirkungen im Februar 2006 vom Markt genommen wurde [35]. Eine Reihe weiterer parenteraler wie oraler direkter Thrombininhibitoren befinden sich jedoch weiterhin in klinischer Anwendung (z.B. *Bivalirudin*) bzw. Erprobung (z.B. *Dabigatran*)

Bivalirudin

Das parenteral verabreichte Hirudinderivat *Bivalirudin* (*Angiox*®) hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 25 Minuten nach i.v.-Applikation [36]. In der bereits vor über 10 Jahren erschienenen *Bivalirudin*-Angioplastie-Studie konnte für *Bivalirudin* (verglichen mit UFH) sowohl eine bessere Effizienz als auch eine geringere Blutungsrate bei 4098 Patienten mit PTCA wegen instabiler oder Postinfarkt-Angina demonstriert werden [37]. In der acht Jahre später publizierten REPLACE-2-Studie wurde *Bivalirudin* (\pm Gp-IIb/IIIa-Inhibitor) mit Heparin plus einem Gp-IIb/IIIa-Inhibitor bei Patienten, welche eine geplante

oder dringende perkutane Intervention erhielten, verglichen; der primäre Endpunkt (Mortalität, Myokardinfarkt, dringende Revaskularisation oder schwere Blutung) wurde zu 9,2% in der *Bivalirudin*- und zu 10,0% in der Kontrollgruppe erreicht ($p = 0,32$), womit die «non-inferiority» von *Bivalirudin* erreicht wurde (bei zwar geringerer Blutungsrate, 2,4% vs. 4,1%) [38]. In der kürzlich erschienenen ISAR-REACT-3-Studie zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen *Bivalirudin* und Heparin im kombinierten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, dringende Revaskularisation und schwere Blutung) trotz reduziertem Blutungsrisiko unter *Bivalirudin* mit einem Trend in Richtung einer höheren Rate an Myokardinfarkten unter Heparin [39].

Bei 13 819 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris oder NSTEMI) wurde kürzlich in der ACUITY-Studie die Therapie mit *Bivalirudin* versus *Bivalirudin* plus einem Gp-IIb/IIIa-Inhibitor im Vergleich zur Standardtherapie (UFH oder Enoxaparin, jeweils + Gp-IIb/IIIa-Inhibitor) untersucht. Der primäre «ischämische» Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, ungeplante Revaskularisation wegen Ischämie) sowie das Gesamt-Outcome («ischämischer Endpunkt» plus Blutung) waren ähnlich bei den mit *Bivalirudin*- + Gp-IIb/IIIa-Inhibitor-behandelten Patienten verglichen mit der Standardgruppe; bei den nur mit *Bivalirudin*-behandelten Patienten hingegen zeigte sich (bei ähnlichen «ischämischen» Eventraten) eine deutlich reduzierte Blutungshäufigkeit (3,0% vs. 5,7%) und besserer Gesamt-Outcome (10,1% vs. 11,7%) verglichen mit der Standardgruppe [40]. In der HORIZONS-AMI-Studie schliesslich konnte bei 3602 Patienten mit STEMI unter *Bivalirudin* das Auftreten von Komplikationen von 12,1% (unter Standardtherapie Heparin + Gp-IIb/IIIa-Inhibitor) auf 9,1% reduziert werden. Dieses Ergebnis kam durch eine deutlich geringere Blutungsrate (8,3% vs. 4,9%) unter *Bivalirudin* zustande, wodurch sogar die 30-Tage-Gesamt mortalität von 3,1% auf 2,1% gesenkt werden konnte [41]. Obgleich vor allem wegen der in ACUITY hohen «non-inferiority»-Marge von 25% teils heftig diskutiert, legen die genannten Studien nahe, dass *Bivalirudin* der konventionellen Antikoagulation im Rahmen des Akuten Koronarsyndroms bezüglich Wirksamkeit – bei deutlich reduzierter Blutungsneigung – gleichwertig ist. In der Schweiz ist *Bivalirudin* daher aktuell im Rahmen der perkutanen Koronarintervention zugelassen. Studien zur Anwendung von *Bivalirudin* zur Prävention oder Therapie throm-

Neue Antikoagulantien

Die «ideale» Substanz

Gute Wirksamkeit
Niedriges Blutungsrisiko
Fixe Dosis
Sichere Anwendung ohne Monitoring
Orale Verfügbarkeit
Antagonisierbarkeit
Grosse Langzeitstudien vorhanden

Aktuell offene Fragen

Anwendbarkeit in weiteren «Standard» Indikationen (Vorhofflimmern, ACS)?
Anwendbarkeit in speziellen Situationen (Schwangerschaft, Malignom)?
Monitoring? Welcher Wert für welche Substanz? Zielwerte?
Kosten/Nutzen?
Grosse Langzeitstudien zu Wirksamkeit und Sicherheit fehlen!

Abbildung 2

Neue Antikoagulantien – Die «ideale» Substanz und offene Fragen.

boembolischer Ereignisse (TVT, LE, Vorhofflimmern) liegen nicht vor; durch seine kurze Halbwertszeit und der dadurch nötigen kontinuierlichen i.v.-Applikation erscheint die Substanz hierfür auch nicht geeignet. Phase-III-Studien zur Anwendung bei Patienten mit HIT und Koronarintervention [42] oder HIT und koronarer Bypassoperation [43] hingegen sind unterwegs bzw. bereits abgeschlossen.

Dabigatran

Die Bioverfügbarkeit des oralen Thrombininhibitors Dabigatran-Etexilate (welches als Prodrug absorbiert und in der Folge in die aktive Form umgewandelt wird) beträgt lediglich 6%, so dass zum Erreichen adäquater Plasmalevels relativ hohe orale Dosen zugeführt werden müssen. Die Ausscheidung erfolgt zu 80% renal, so dass Dabigatran bei Patienten mit Niereninsuffizienz kontraindiziert ist.

In einer Studie mit 3493 Patienten mit elektiver totaler Hüftendoprotheseneinlage (RE-NOVATE-Studie) wurde die Effizienz von Dabigatran (220 mg bzw. 150 mg, einmal täglich) mit der Standardtherapie zur Thromboseprophylaxe (Enoxaparin, 40 mg s.c. einmal täglich) verglichen. Der primäre Endpunkt (VTE oder Tod) wurde bei 6,7% der Patienten mit Enoxaparin, bei 6,0% mit 220 mg Dabigatran und bei 8,6% mit 150 mg Dabigatran erreicht, womit Dabigatran im Vergleich zu Enoxaparin «non-inferior» erschien [44]. In der ähnlich aufgebauten RE-MODEL-Studie wurde bei 2076 Patienten mit elektiver Knieendoprotheseneinlage der primäre Endpunkt (VTE oder Tod) bei 37,7% unter Enoxaparin, bei 36,4% unter Dabigatran 220 mg und bei 40,5% unter Dabigatran 150 mg erreicht, wo-

mit beide Dabigatran-Dosen verglichen mit dem Standard «non-inferior» waren [45]. In beiden Studien traten schwere Blutungen oder ein Anstieg der Leberenzyme in allen 3 Gruppen in gleichem Masse auf. In den laufenden Phase-III-Studien RE-COVER und RE-MEDY wird die Anwendung von Dabigatran zur Sekundärprävention venöser Thromboembolien untersucht [46, 47].

In einer Phase-II-Studie (PETRO) bei 502 Patienten mit Vorhofflimmern wurde Dabigatran (50, 150 oder 300 mg zweimal täglich) alleine oder in Kombination mit Aspirin oder Warfarin zur Prävention von Schlangenanfällen untersucht [48]. Es zeigte sich eine ähnliche Effizienz und Sicherheit von Dabigatran 2 × 150 mg verglichen mit der Standardtherapie (Warfarin), so dass in der aktuell laufenden Phase-III-Studie (RE-LY) Dabigatran 110 mg und 150 mg mit OAK bei etwa 15 000 Patienten mit Vorhofflimmern verglichen wird [49]. Eine plazebokontrollierte Phase-II-Studie (RE-DEEM) zur Untersuchung von Dabigatran (plus Aspirin und Clopidogrel) als Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt ist ebenfalls unterwegs [50].

Schlussfolgerungen

Auf der Suche nach Alternativen zu der oralen Antikoagulation mit Coumarinen sind über die letzten Jahre eine Vielzahl neuer Antikoagulantien entwickelt worden. Am intensivsten untersucht wurden die selektiven Faktor-Xa-Hemmer sowie die direkten Thrombininhibitoren, von denen viele aktuell noch in klinischen Studien weiter getestet werden, während andere in der Entwicklung bereits fortgeschritten und auch in der Schweiz zugelassen wurden (z.B. Fondaparinux, Bivalirudin). Idealerweise sollten die Antikoagulantien der neuen Generation eine Reihe Anforderungen erfüllen (Abb. 2); vor allem eine Verbesserung der Effizienz und des Sicherheitsprofils, die orale Anwendbarkeit (was prinzipiell für Ximelagatran demonstriert wurde und aktuell z.B. für Rivaroxaban und Dabigatran untersucht wird), sowie die fehlende Notwendigkeit einer Monitorisierung (wie es bereits bei niedermolekularen Heparinen erfolgreich praktiziert wird) wäre wünschenswert. Trotz zu meist positiver Resultate erster Untersuchungen haben die Erfahrungen mit Ximelagatran gezeigt, dass erst der breitere Einsatz über längere Zeit zeigen kann, wie sich diese neuen Präparate bezüglich Effektivität, Sicherheit und Nebenwirkungen mit den etablierten ora-

len Antikoagulantien vergleichen. Blutungskomplikationen sind eine gefürchtete Komplikation der Antikoagulantien, auf die ein besonderes Augenmerk speziell in der bisher naturgemäß nur spärlich untersuchten Langzeitanwendung dieser neuen Substanzen gelegt werden muss. Abgesehen von SSR 126517 besitzt keines der genannten Präparate ein Antidot, welches sich ungünstig auf die Steuerbarkeit im Fall von Blutungskomplikationen auswirken könnte. Speziell in diesem Zusammenhang wäre ein Monitoring der Gerinnung wünschenswert; jedoch ist bisher nicht geklärt, welcher Wert (aPTT, anti-Faktor Xa Aktivität, INR, direkter Substanznachweis?) für welche Substanz klinisch am geeignetsten ist und in welchem Bereich sich die Zielwerte bewegen sollten. Darüber hinaus werden Kosten-Nutzen-Analysen zeigen müssen, ob der breite Einsatz dieser neuen (und dadurch teureren) Substanzen kosteneffektiv ist verglichen mit den (relativ kostengünstigen) Vitamin K-Antagonisten bzw. Heparin, welches zuletzt im Rahmen der ISAR-REACT 3 Studie erneut heftig diskutiert wurde. Die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Substanzen in besonders herausfordernden Situationen wie der Thromboembolieprophylaxe und -therapie bei Malignompatienten sowie der Antikoagulation in der Schwangerschaft ist ebenfalls erst in wenigen Studien untersucht.

Gesamthaft erscheint es in Anbetracht der bisher grösstenteils positiven Erfahrungen wahrscheinlich, dass eine (wenn nicht mehrere) der genannten Antikoagulantien eines Tages die Coumarine für deren aktuelle Indikationen ablösen wird. Bis es soweit ist, bedarf es jedoch weiterer, grosser Langzeitstudien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Substanzen im Vergleich zu dieser seit Jahrzehnten etablierten Standardtherapie belegen.

Literatur

- Steffel J, Luescher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2006;113(5):722–31.
- Steffel J, Beer JH. Orale Antikoagulation. *Cardiovasc*. 2007(6):10–5.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3. Suppl):S204–33.
- Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6. Suppl):S110–2.
- Turpie AG. Fondaparinux in the management of patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(4):371–8.
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1833–40.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325–9.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1695–702.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):867–73.
- Shetty R, Seddighzadeh A, Parasuraman S, Vallurupalli NG, Gerhard-Herman M, Goldhaber SZ. Once-daily fondaparinux monotherapy without warfarin for long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2007;98(6):1384–6.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464–76.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519–30.
- Prandoni P, Tormene D, Perlati M, Brandolin B, Spiezia L. Idraparinix: review of its clinical efficacy and safety for prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(5):773–7.
- Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):380–6.
- Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, et al. Idraparinix versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1094–104.
- Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinix. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1105–12.
- Boussier MG, Bouthier J, Buller HR, Cohen AT, Crijns H, Davidson BL, et al. Comparison of idraparinix with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371(9609):315–21.
- Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345618>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00580216>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59–7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005;3(3):514–21.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776–86.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765–75.

- 23 Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation*. 2007;116(2):180-7.
- 24 Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor Rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis. The EINSTEIN-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008;112(6):2242-7.
- 25 Website: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00439725>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 26 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00403767>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 27 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00402597>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 28 Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2368-75.
- 29 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00371683>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 30 Bristol-Myers Squibb and Pfizer provide update on apixaban clinical development program [press release]. Available at website: www.pfizer.com (accessed Sep. 10th, 2008).
- 31 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00643201>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 32 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00633893>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 33 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00496769>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 34 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412984>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 35 Website: <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5217.aspx>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 36 Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood*. 2005;105(2):453-63.
- 37 Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333(12):764-9.
- 38 Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289(7):853-63.
- 39 Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;359(7):688-96.
- 40 Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-16.
- 41 Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2218-30.
- 42 Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, Berkowitz SD, Oliverio RM, Turco MA, et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol*. 2003;15(11):611-6.
- 43 Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, 2nd, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thoracic Surg*. 2007;83(2):572-7.
- 44 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-56.
- 45 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-85.
- 46 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00291330>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 47 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00680186>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 48 Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagraakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*. Nov 1 2007;100(9):1419-26.
- 49 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262600>. Accessed Aug. 22nd, 2008.
- 50 Website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00621855>. Accessed Aug. 22nd, 2008.