

Adriana Méndez¹, Michael Nagler²

Neue orale Antikoagulantien

Nach mehr als 50 Jahren Erfahrung mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und Heparinen als Antikoagulantien stehen in der Schweiz nun mehrere neue Substanzen zur Verfügung. Diese haben gegenüber den bekannten Medikamenten folgende Vorteile: Sie sind einfach in der Handhabung, es ist kein Routine Monitoring notwendig, die Dosierung ist für fast alle Patienten einheitlich, die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ist gut vorhersehbar, und die Interaktion zwischen Medikamenten und Lebensmitteln ist gering.

Im Hinblick auf die Anwendung in der täglichen Praxis sind jedoch einige Fragen offen:

1. Im Falle von Blutungen steht kein gut wirksames und getestetes «Anti-dot» zur Verfügung.
2. Laborverfahren zur Bestimmung der Wirkstoffspiegel sind noch nicht überall und rund um die Uhr verfügbar.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit in Spezialsituationen (Tumorpatienten, Antiphospholipid-Antikörper-syndrom usw.) ist nur ungenügend gezeigt.
4. Im Gegensatz zu herkömmlichen Antikoagulantien werden nicht alle Indikationen gedeckt (z.B. bei mechanischen Herzklappen).
5. Eine Akkumulation (zum Beispiel durch eine sich verschlechternde Nierenfunktion) wird unter Umständen nicht erkannt.
6. Eine Kontrolle der Einnahme (wie bei VKA über den INR-Wert) findet nicht statt, die Compliance wird daher in der täglichen Praxis niedriger sein.
7. Die Qualität der Antikoagulation in der Kontrollgruppe (unter VKA) der Phase III-Studien ist nur mässig bis schlecht gewesen. Wie die neuen Antikoagulantien gegenüber einer gut eingestellten Antikoagulation mit VKA abschneiden, ist daher weitgehend unklar.
8. Daten aus der täglichen Praxis («real-life») sind nur sehr eingeschränkt verfügbar, und mögliche Langzeit-Nebenwirkungen sind noch nicht untersucht.

In der Schweiz wurde der direkte Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®) 2009 für die Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen und 2012 für die Behandlung und Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) zugelassen, zusätzlich dazu zur Prophylaxe von ischämischen Schlaganfällen bei Vorhofflimmern. Hinsichtlich Vorhofflimmern steht seit 2012 zusätzlich Dabigatran (Pradaxa®) und seit September 2013 Apixaban (Eliquis®) zur Verfügung. Apixaban ist bereits seit 2010 für die Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Eingriffen (Hüft- oder Knieersatzoperation) erhältlich.

Prophylaxe von Thromboembolien in der Orthopädie

Rivaroxaban wurde in Rahmen von vier Phase II bzw. III-Studien im Vergleich zu Enoxaparin bei 12379 Patienten für die Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Knieprothesen getestet. Hinsichtlich des primären Endpunktes venöse Thromboembolien war Rivaroxaban mindestens so effektiv wie Enoxaparin (weniger Thromboembolien) bei vergleichbaren Blutungskomplikationen. Das gleiche Bild zeigte sich bei Apixaban (11659 Patienten in drei Phase II/III-Studien). Dabigatran zeigte in dieser Indikation (8164 Patienten in vier Studien) vergleichbare thromboembolische und Blutungskomplikationen.

Therapie von akuten Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie Sekundärprophylaxe

Die Behandlung der akuten TVT und LE wurde sowohl im Falle von Rivaroxaban als auch Dabigatran in mehreren grossen Phase III-Studien un-

tersucht. Sowohl thromboembolische Komplikationen als auch Blutungskomplikationen waren vergleichbar zur Therapie mit VKA. Apixaban zeigte bei vergleichbaren thromboembolischen Komplikationen sogar eine niedrigere Rate an Blutungskomplikationen. Auffallend ist, dass die Rate schwerer Blutungen und insbesondere intrazerebraler Blutungen mindestens zum Teil niedriger ist als die vergleichbare Therapie mit VKA. Für alle drei Medikamente wurde ausserdem eine verlängerte Therapie im Sinne einer Sekundärprophylaxe geprüft.

Prophylaxe ischämischer thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern

Sehr überzeugende Ergebnisse erbrachten die Phase III-Studien hinsichtlich der Prophylaxe ischämischer thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern. Insbesondere im Falle von Apixaban zeigte die im New England Journal of Medicine publizierte Phase III-Studie nicht nur eine niedrigere Rate von thromboembolischen Komplikationen, sondern weniger Blutungskomplikationen und ein höheres Gesamtüberleben. Europäische wissenschaftliche Guidelines empfehlen daher, die neuen Antikoagulantien im Falle des Vorhofflimmerns als Therapie erster Wahl einzusetzen. Einschränkend gilt hinzuzufügen, dass die oben genannten Daten und Empfehlungen nur für das nicht-valvuläre Vorhofflimmern gelten.

Benötigen die neuen Antikoagulantien ein Monitoring?

Die Therapie mit herkömmlichen Antikoagulantien wie Marcoumar® oder unfraktioniertes Heparin ist ohne ein

1 Dr. med. Adriana Méndez, Abteilungsleiterin Diagnostische Hämatologie, Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau, Aarau

2 Dr. med. Michael Nagler, Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Bern

Monitoring nicht denkbar. Ausgeprägte inter-individuelle Unterschiede im Metabolismus, umfassende Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln sowie mit körpereigenen Substanzen lassen die benötigte Dosis nicht voraussagen. Vor dem Hintergrund des schmalen «therapeutischen Fensters» ist die individuelle Dosisanpassung auf der Basis von explizit dafür etablierten Laborwerten zwingend notwendig. Demgegenüber haben neue Antikoagulantien deutlich Vorteile. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind voraussagbar, Interaktionen sind geringer und das therapeutische Fenster breit. Alle Phase III-Studien wurden daraufhin mit fixer Dosis und ohne Monitoring durchgeführt. Die gute Wirksamkeit und Sicherheit bestätigen dieses Konzept, kritische Subgruppen wurden nicht gefunden. Ein Monitoring mit dem Ziel der individuellen Dosisanpassung bedingt ferner, dass durch entsprechende Studien Zielbereiche etabliert wurden. Dies ist bei den neuen Antikoagulantien nicht der Fall. Die Frage, ob neue Antikoagulantien ein Monitoring benötigen, kann daher zweifach verneint werden: Weil es nicht notwendig ist und weil die dafür notwendigen Daten nicht vorliegen.

Wie können die Wirkstoffspiegel der neuen Antikoagulantien bestimmt werden?

Demgegenüber gibt es jedoch Situationen im klinischen Alltag, in denen die Kenntnis des Wirkstoffspiegels nützlich sein kann. Nicht nur vor Notfalloperationen und Interventionen, sondern auch im Falle von Blutungen und unklarer Einnahme von Antikoagulantien. Zusätzlich dazu können eine deutliche Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder möglicherweise auch andere schwere Krankheitszustände zu einer Akkumulation

führen (diese Patienten wurden in klinischen Studien ausgeschlossen). Wie auch bei den herkömmlichen Antikoagulantien muss zur Bestimmung der Wirkstoffspiegel auf Laborverfahren zurückgegriffen werden, welche spezifisch für diesen Zweck entwickelt wurden (Tabelle 1). Für die Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban wird eine modifizierte Bestimmung der anti-Xa-Aktivität benutzt und für den Thrombininhibitor Dabigatran eine entsprechend kalibrierte Thrombinzeit. Zum Ausschluss einer erheblichen Akkumulation bzw. Intoxikation kann im Notfall jedoch auch eine herkömmliche anti-Xa-Aktivität (auf Heparinpräparate kalibriert) bzw. Thrombinzeit genutzt werden. Zur Abgrenzung einer Akkumulation sollten die Bestimmungen im «Peak» erfolgen (2–4 Stunden nach Einnahme) oder im Talspiegel.

Wie beeinflussen die neuen Antikoagulantien Parameter der Hämostase?

Für die Beurteilung der üblichen Hämostaseparameter unter dem Einfluss der neuen Antikoagulantien sind drei Punkte wichtig: die Änderungen der Wirkstoffspiegel im Tagesverlauf, eine unterschiedliche Sensitivität verschiedener Reagenzien, und dass unsere Vorstellungen der Blutungsneigung bei bestimmten Laborparametern in diesem Fall nicht anwendbar sind. Vergleichbar mit niedermolekularen Heparinen kommt es nach 2–3 Stunden nach Einnahme neuer Antikoagulantien zu einem «Peak» (100%) und anschliessend zu einem raschen Abfall. Nach 12 Stunden betragen die Wirkstoffspiegel noch etwa 20%, und nach 24 Stunden weniger als 10%. Eine Beurteilung der Hämostaseparameter setzt also die Kenntnisse des Abstandes zur Einnahme des Medikamentes voraus. Da die üblichen Reagenzien zur Bestimmung der aPTT, des

Antikoagulans	Empfohlene Tests
Rivaroxaban (Xarelto®)	Anti-Xa Aktivität*
Dabigatran (Pradaxa®)	Thrombinzeit* Haemoclot®
Apixaban (Eliquis®)	Anti-Xa Aktivität*

Tabelle 1: Bestimmung der Wirkstoffspiegel neuer Antikoagulantien. *spezielles, hinsichtlich dem zu messenden Antikoagulans kalibriertes Testverfahren.

Une nouvelle classe d'anticoagulants oraux

Après plus d'un demi-siècle de recours aux substances classiques comme les héparines ou les antivitamines K (Marcoumar®), l'arsenal thérapeutique des anticoagulants s'est enrichi de nouvelles options, au nombre desquelles figurent deux inhibiteurs directs du facteur Xa, le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®), ainsi qu'un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran (Pradaxa®). Plusieurs grandes études de phase III sur des indications importantes ont montré qu'en matière de prévention des événements thromboemboliques et de complications hémorragiques, les nouveaux anticoagulants sont au moins aussi sûrs et efficaces que les précédents. Le présent article en expose les indications actuelles et les avantages, et il aborde certains points restés en suspens. Il se penche également sur des questionnements afférents au laboratoire, notamment le suivi, la détermination des taux de substances actives et l'influence sur les paramètres de l'hémostase.

Quick-Wertes, der Thrombinzeit und des Fibrinogens nicht für die Bestimmung der Wirkstoffspiegel neuer Antikoagulantien konstruiert sind, ist die Sensitivität sehr unterschiedlich. Nach Einnahme von Rivaroxaban kann die Bestimmung des Quick-Wertes in einem Labor zu erheblichen Veränderungen führen, während sie in einem anderen Labor noch normal ist. Ein dritter Punkt betrifft die Blutungsneigung. Über die Therapie mit herkömmlichen Antikoagulantien haben wir eine Vorstellung über die Blutungsneigung bei bestimmten Laborwerten entwickelt («der Chirurg will einen Quick von 50% für diese Operation»). Wir müssen jedoch beachten, dass diese Vorstellung im Bezug auf die neuen Antikoagulantien trägt. Bei einem Quick-Wert von 50% kann noch ein erheblicher Wirkstoffspiegel von Rivaroxaban vorliegen, welcher mit einem hohen perioperativen Blutungsrisiko verbunden ist. Eine Übersicht über die approximativen Veränderungen zeigt Tabelle 2.

Korrespondenz:
Adriana.Mendez@ksa.ch

Antikoagulans	Quick-Wert	aPTT	Thrombinzeit	Fibrinogen
Rivaroxaban (Xarelto®)	vermindert	verlängert	-	-
Dabigatran (Pradaxa®)	vermindert	verlängert	stark verlängert	-
Apixaban (Eliquis®)	vermindert	(verlängert)	-	-

Tabelle 2: Einfluss neuer Antikoagulantien auf häufig benutzte Hämostaseparameter. Zu beachten ist: a) der Zeitpunkt nach der Einnahme; b) die unterschiedliche Sensitivität verschiedener Reagenzien (ausgeprägte Variabilität zwischen verschiedenen Laboratorien) und: c) dass die Vorstellungen des Ausmasses der Blutungsneigung bei bestimmten Laborwerten nicht auf die neuen Antikoagulantien übertragbar sind.