

NEUE ANTIKOAGULANTIEN

VON HERBERT WATZKE

Warum neue orale Antikoagulantien?

Seit vielen Jahrzehnten wird eine Antikoagulantientherapie im Wesentlichen mit zwei Substanzen bestritten: Den Vitamin K-Antagonisten (Marcoumar®, Sintrom®) und den Heparinen. Dabei sind die Vitamin K-Antagonisten seit ihrer Einführung vor mehr als 70 Jahren pharmakologisch völlig unverändert geblieben. Was sich seither offensichtlich verändert und verbessert hat, ist der praktische Umgang mit ihnen: Es wurden regelmäßige und verbesserte Kontrollen der Therapieintensität eingeführt, welche die Sicherheit ihrer Anwendung gehoben hat. So konnten zum Beispiel durch Computer-unterstützte Dosierungen ein signifikanter Rückgang von Blutungskomplikationen und eine signifikant bessere Wirksamkeit hinsichtlich von Thromboembolien erreicht werden. Desgleichen konnte durch die Einführung des Patienten-Selbstmanagements in der Messung und Dosierung oraler Antikoagulantien eine signifikante Verbesserung der Komplika-

tionsraten gezeigt werden. Beide Verbesserungen haben aber aus nicht ganz erklärbaren Gründen keinen breiten Eingang in die praktische Medizin gefunden. Es bleibt vielmehr offensichtlich eine gewisse Aversion der Ärzteschaft gegenüber den oralen Antikoagulantien bestehen, die allgemein mit der durch sie verursachten Blutungsneigung begründet wird. Außer Acht wird dabei gelassen, dass sie mit einer Risikoreduktion thromboembolischer Ereignisse im Ausmaß von 60–80 % eine extrem gute Wirksamkeit zeigen.

Eine Verbesserung von Antikoagulantien würde darin liegen, dass sie oral verfügbar sind, dabei eine gute Bioverfügbarkeit haben, die die Testung der antithrombotischen Wirkung überflüssig macht und keine Interaktion mit Lebensmitteln oder Medikamenten aufweisen.

Ist dies mit einer größeren therapeutischen Breite verbunden, die bewirkt, dass sich kleinere Dosisschwän-

kungen nicht dramatisch auf die Intensität der Wirkung und der Nebenwirkungen auswirken, könnten sich derartige Präparate auf breiter Basis am Markt durchsetzen. Darüber hinaus sollten aber neue Antithrombotika eine verbesserte antithrombotische Wirksamkeit und/oder eine verringerte Rate an Therapie-induzierten Blutungen im Vergleich mit den jetzt gebräuchlichen Antithrombotika aufweisen.

Gemeinsame Charakteristika neuer oraler Antikoagulantien

Die bisher in Studien getesteten neuen oralen Antikoagulantien wirken nun nicht mehr über einen Vitamin K abhängigen Mechanismus, sondern inaktivieren den entsprechenden Gerinnungsfaktor durch Blockierung seines aktiven Zentrums direkt. Sie sind in oraler Darreichungsform verfügbar und weisen im Gegensatz zu den ebenfalls oral eingenommenen Vitamin K-Antagonisten (Marcoumar®,

Sintrom®) eine gute und von Medikamenten und Nahrungsmitteln weitgehend unbeeinflusste Bioverfügbarkeit und Metabolik auf. Sie benötigen für die tägliche Anwendung keine Laborkontrolle, können aber im Bedarfsfall (z.B.: vor Operationen) mit einem Labortest erfasst werden.

Als Ansatzpunkt in der Hemmung der Blutgerinnung haben sie vor allem die Hemmung entweder von Faktor IIa (Thrombin) oder von Faktor Xa. Ob einer der beiden Ansätze dem jeweils anderen überlegen ist, werden die laufenden Studien zeigen. Rein theoretisch wirkt sich die Hemmung von Faktor Xa in der Gerinnungskaskade ausschließlich dadurch aus, dass weniger Thrombin entsteht und dadurch einen „überschaubaren“ Effekt hat. Die direkte Hemmung von Thrombin, das in der Gerinnungskaskade selbst viele Eingriffspunkte hat und darüber hinaus auch viele Funktionen außerhalb der plasmatischen Gerinnung übernimmt (z.B.: Plättchenaktivierung), die von einem an Thrombin bindenden Molekül mit beeinflusst werden könnten, ist da wesentlich „unüberschaubarer“. Dies kann ein Nachteil sein, kann sich aber durchaus im Sinn eines pleotropen Effektes auch als Vorteil erweisen.

Inhibitoren von Faktor Xa

Rivaroxaban im Vergleich mit Vitamin K-Antagonisten

In der bisher noch nicht voll publizierten EINSTEIN-Extended Studie wurden ca. 1.200 Patienten entweder mit Riva-

roxaban oder mit Vitamin K-Antagonisten über einen Zeitraum von sechs Monaten behandelt. Anschließend wurden sie in randomisierter Weise einer Behandlung entweder mit Rivaroxaban 20 mg täglich oder Placebo für eine Dauer von 6–12 Monaten zugeordnet. In diesem Zeitraum traten in der behandelten Gruppe bei 1,3 % und in der unbehandelten Gruppe bei 7,1 % der Patienten eine Rezidiv-Thromboembolie auf, ein hoch signifikanter Unterschied. Drei Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe (0,7 %) entwickelten eine schwere Blutung.

Apixaban im Vergleich mit Vitamin K-Antagonisten

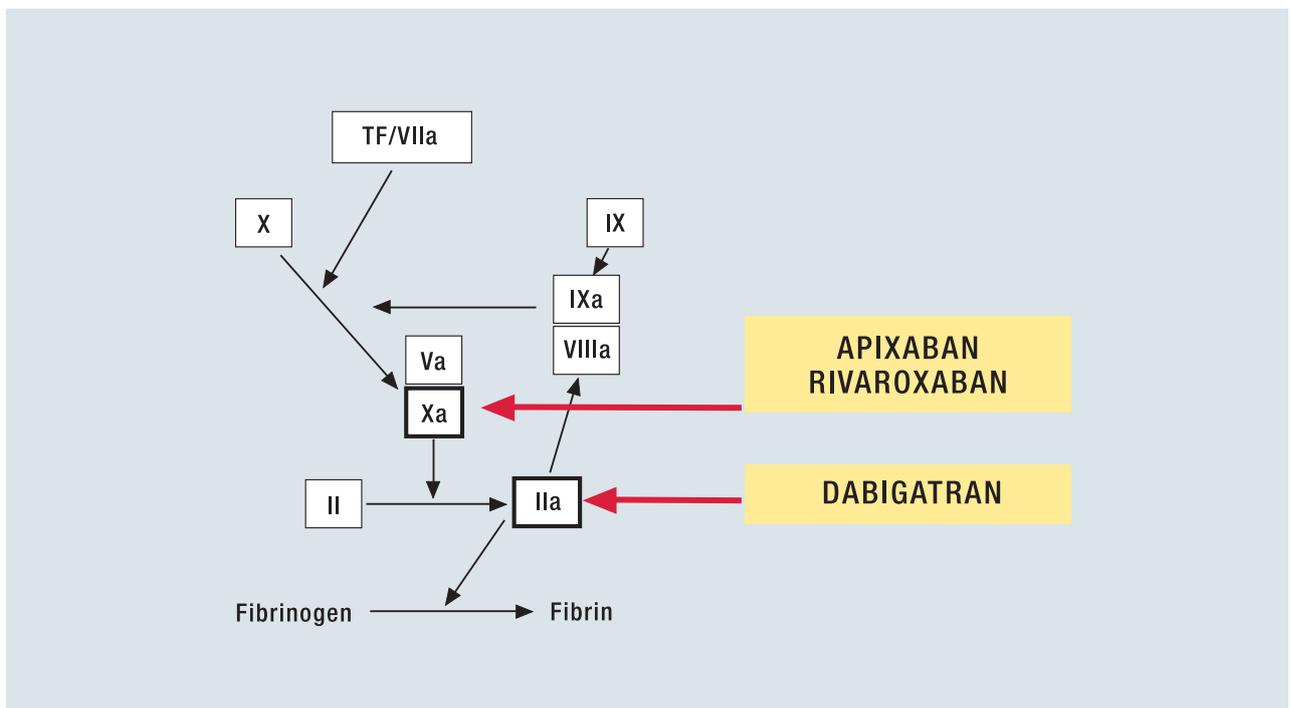
Apixaban wird zurzeit in einer Phase-III-Studie zur VTE Prophylaxe und zur Schlaganfallprophylaxe beim Vorhofflimmern untersucht. Die Substanz wird gut resorbiert, in der Leber oxidiert, wobei der Metabolismus über Zytochrom P 450 eine untergeordnete Rolle spielt. Die Elimination erfolgt überwiegend biliär, die Halbwertszeit beträgt 9–14 Stunden. Interaktionen mit anderen Medikamenten dürften gering sein.

Inhibitoren von Faktor IIa (Thrombin)

Dabigatran im Vergleich mit Vitamin K-Antagonisten

In der RELY Studie wurde die Wirksamkeit und die Sicherheit von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin®, einem Vitamin K-Antagonisten, bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern

in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht. Die Studie war bezüglich der Evaluierung der Endpunkte verblindet. Es wurden drei Gruppen zu je ca. 6.000 Patienten gebildet, die entweder Warfarin® mit einer Ziel-INR von 2,0-3,0, Dabigatran 110 mg 2 x tgl. oder Dabigatran 150 mg 2 x tgl. erhielten. Die Beobachtungszeit betrug bis zu 2,5 Jahre. Die INR-Werte der Patienten lagen bei den Patienten, die schon vorher auf Vitamin K-Antagonisten eingestellt waren, zu 67 % der Zeit im therapeutischen Bereich, bei denen, die das nicht waren, zu 61 % der Zeit. Als primärer Endpunkt wurde die Summe der Ereignisse an cerebraler Ischämie und cerebraler Blutung gewertet, also eine Verknüpfung des wesentlichsten Wirkungsparameters mit dem wesentlichsten Nebenwirkungsparameter. Da sich diese beiden Endpunkte klinisch nicht unterscheiden, erscheint diese Vorgangsweise gerechtfertigt und sinnvoll. Sekundärer Endpunkt waren schwere Blutungen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die geringere Dosis von Dabigatran hinsichtlich des primären Endpunktes nicht von Warfarin® unterscheidet, dass aber unter ihr signifikant weniger schwere Blutungen auftreten. Die höhere Dosis von Dabigatran hingegen ist dem Warfarin® im primären Endpunkt des Insults aus ischämischer oder hämorrhagischer Genese signifikant überlegen, unterscheidet sich aber nicht hinsichtlich der Rate an schweren Blutungen. In der RECOVER Studie wurde Dabiga-



Angriffspunkte neuer oraler Antikoagulantien

tran in einer Dosis von 2 x 150 mg mit Warfarin® INR 2,0–3,0 in der Langzeitbehandlung der akuten venösen Thromboembolie verglichen. Nach einer initialen Behandlung mit niedermolekularem Heparin wurden 1.274 Patienten mit Dabigatran und 1.265 Patienten mit Warfarin® über 6–12 Monate weiter behandelt. Dabei traten neuerliche thromboembolische Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen mit gleicher Häufigkeit auf. Auch die Rate an schweren Blutungen war in beiden Gruppen gleich. Wurden schwere Blutungen und „klinische relevante nicht schwere Blutungen“ zusammengezählt, ergab sich ein signifikanter Vorteil für Dabigatran.

Bisher erkennbare Vorteile und Nachteile der neuen oralen Antikoagulantien im Vergleich mit Vitamin K-Antagonisten

Wirksamkeit

Bei Patienten mit Vorhofflimmern traten unter Dabigatran hochsignifikant weniger intracerebrale und auch intrakranielle Blutungsereignisse auf als in der Warfarin® Gruppe. Hinsichtlich der Verhinderung cerebral ischämischer Ereignisse war die höhere Dabigatran Dosis signifikant besser als Warfarin®.

Bei Patienten mit venöser Thromboembolie war Warfarin® gleich effektiv wie Dabigatran, hatte die gleiche Rate an schweren Blutungen, aber

eine signifikant höhere Rate an schweren plus klinisch relevanten Blutungen.

Rivaroxaban zeigte bei diesen Patienten im Vergleich mit Placebo naturgemäß eine bessere Wirksamkeit und nur eine nicht signifikant erhöhte Rate an schweren Blutungen.

Qualität der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten

Die Wirksamkeit der neuen oralen Antikoagulantien in Studien wird naturgemäß auch durch die Qualität der Therapie in der Kontrollgruppe bestimmt. In der Kontrollgruppe waren ca. 60 % der INR-Werte im Zielbereich. Dies entspricht einem durch-

schnittlich guten Ergebnis unter Studienbedingungen.

Es lässt sich auf der Basis verfügbarer Studien allerdings errechnen, dass der Vorteil der neuen oralen Antikoagulantien in Hinsicht auf Sicherheit und Wirksamkeit durch ein Anheben der INR-Werte im Zielbereich auf >80 % egalisiert werden könnte. Aus Studien ist bekannt, dass dies u.a. mit dem Patienten-Selbstmanagement erreichbar ist. Zudem gibt es Patienten, deren Werte auf dem üblichen Weg kontrolliert und eingestellt werden, die aber dennoch wesentlich mehr als 80 % ihrer INR-Werte im Zielbereich haben. Auch wenn es direkte Vergleiche der neuen oralen Antikoagulantien mit dem Selbstmanagement der Vitamin K-Antagonisten nicht gibt, stellt das Selbstmanagement weiterhin eine attraktive, sichere und wirksame Alternative zu diesen dar.

Aus gleichem Grund ist es wahrscheinlich nicht sinnvoll Patienten, die eine gute Einstellung ihrer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten aufweisen (z.B.: >80 % der INR-Werte im Zielbereich), auf neue Antikoagulantien umzustellen.

Compliance der Patienten

Die Bereitschaft von Patienten eine medikamentöse Primärprophylaxe einzunehmen ist generell – und nicht nur im Bereich der oralen Antikoagulation – niedrig. Dies zeigt sich daran, dass zum Beispiel Aspirin in der Indikation einer kardiovaskulären Primärprophylaxe nach sechs Jahren nur

noch von 10 % der Patienten eingenommen wird.

Der Prozentanteil derer, die in der gleichen Indikation Vitamin K-Antagonisten einnehmen, ist aber doppelt so hoch. Eigene Daten zeigen, dass die Gruppe der Selbstmanager, die zweifelslos selektioniert, aber in dieser Form in jeder Patientenpopulation vorhanden ist, zu über 80 % nach vier Jahren noch ihre Primärprophylaxe einnehmen. Dies zeigt unter anderem, dass das Vorhandensein einer Kontrolle (INR-Testung beim Arzt) und deren Intensität (Selbsttestung) die Compliance stark beeinflussen.

Da für die Einnahme der neuen oralen Antikoagulantien, ähnlich der Situation bei Aspirin, eine Kontrolle der Intensität der Therapie nicht notwendig ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Compliance ähnlich wie bei Aspirin sein wird. Würden nach einigen Jahren nur halb so viele Patienten die neuen oralen Antikoagulantien statt der Vitamin K-Antagonisten einnehmen, wäre deren vergleichsweise geringe Überlegenheit in Wirksamkeit und Sicherheit aus sozialmedizinischer Sicht nutzlos.

Compliance der Ärzteschaft

Positiv für die neuen Antikoagulantien könnte sich auswirken, dass ihr Sicherheitsprofil günstiger ist als das der Vitamin K-Antagonisten. Gelingt es dadurch die Ärzteschaft zu motivieren, auch jenem Drittel der Patienten, dem sie bisher trotz etablierter Indikation und fehlender Kontraindikation

eine Prophylaxe vorenthalten haben, eine solche zu verordnen, würde das alleine reichen, um den Einsatz der neuen oralen Antikoagulantien zu rechtfertigen.

Antidot

Für die Aufhebung der Wirkung von Vitamin K-Antagonisten steht Vitamin K zur Verfügung und in Akutsituationen Prothrombin Komplex-Präparate. Auf Grund der langen Halbwertszeit mancher dieser Präparate sind diese unabdingbar.

Neue orale Antikoagulantien haben eine relativ kurze Halbwertszeit. Dennoch sind klinische Situationen denkbar (Überdosierung, akute Operation kurz nach Tabletteneinnahme etc.), in denen ein Antidot verfügbar sein muss. Derzeit ist dies nicht der Fall.

Zusammenfassung

Insgesamt stellen die neuen oralen Antikoagulantien somit eine sinnvolle und prinzipiell wünschenswerte Alternative zu den derzeit verwendeten Vitamin K-Antagonisten dar. Ob und in welchem Ausmaß sie in der Lage sein werden sich am Markt durchzusetzen, werden weitere Studien und die praktischen Erfahrungen, die sich aus einer breiten Anwendung im täglichen Gebrauch ergeben, zeigen.

Univ.-Prof. Dr. H. Watzke, Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität und AKH Wien.