

Plättchenhemmer und Antikoagulanzen

Eine Übersicht zu neuen Substanzen

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Thrombozytenhemmer und Antikoagulanzen entwickelt, einige Substanzen sind in der Schweiz bereits zugelassen. Die Möglichkeiten der antiaggregatorischen Therapie sind hierdurch effektiver geworden, allerdings oft um den Preis erhöhter Blutungsraten. Die differenzierte individuelle Einschätzung der Patienten im Hinblick auf demonstrierte Risikogruppen sowie die Wahl und Kombination der richtigen Präparate, die Gabe zum richtigen Zeitpunkt und die Auswahl der passenden Therapiedauer sind essenziell beim Einsatz gerinnungshemmender Substanzen geworden und stellen eine Chance und Herausforderung zugleich für den Kliniker dar.

CATHÉRINE GEBHARD UND JÜRIG H. BEER

Die Entwicklung neuer Antikoagulanzen und Thrombozytenhemmer erfolgt in einer rasanten Geschwindigkeit, und ihre Anwendung unterliegt einem steten Wandel. Zahlreiche neue gerinnungshemmende Substanzen sind in den letzten Jahren in klinischen Studien getestet worden, einige davon sind in der Schweiz bereits für den klinischen Einsatz zugelassen, hierunter Prasugrel (Efient®), Rivaroxaban (Xarelto®), Dabigatran (Pradaxa®), Bivalirudin (Angiox®), Fondaparinux (Arixtra®) und Lepirudin (Refludan®) (Tabelle 1). Der alte Traum, vermehrte Gerinnungshemmung von einer erhöhten Blutungsgefahr zu entkoppeln, ist trotz vielversprechender Substanzen noch nicht Wirklichkeit geworden. Deswegen ist das gemeinsame Ziel aller neuen Strategien, die Therapie zu intensivieren, jedoch unter Einhaltung eines adäquaten Sicherheitsprofils. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, die neuen Präparate vorzustellen und einen Überblick über deren aktuelle Evidenz zu geben.

1. Grundlagen der Blutgerinnung

Bei einer Endothelläsion kommen subendotheliale Gefässbestandteile mit prokoagulant Substanzen an der Oberfläche in Kontakt und führen zur Aktivierung von Thrombozyten und plasmatischer Gerinnung (Abbildung 1). Aktivierte Thrombozyten degranulieren und sezernieren gerinnungsaktive Mikropartikel sowie Adenosin-5'-diphosphat (ADP) und Thromboxan A₂, die wiederum an ihre Plättchenrezeptoren binden und zur Stimulation der Thrombozyten führen (Abbildung 1 und 2). Gleichzeitig wird die plasmatische Gerinnung durch die Freisetzung von Tissue-Faktor (Gewebefaktor III) aus der Gefässwand initiiert, was schliesslich zur Aktivierung von Prothrombin und zur Bildung von Fibrin führt (Abbildung 2). Die aktivierten Thrombozyten vernetzen sich über zirkulierendes Fibrinogen, was letztlich zur Plättchenaggregation und Bildung eines okkludierenden Thrombus an der Endothelläsion führt. Zahlreiche Präparate greifen an unterschiedlichen Stellen in diesen Prozess ein: Thienopyridine wie Clopidogrel (Plavix®), Prasugrel (Efient®) und Ticagrelor blockieren selektiv die Bindung von ADP an den P2Y₁₂-Rezeptor auf Thrombozyten (Abbildung 1 und 2), Acetylsalicylsäure (Aspirin®) hemmt die Cyclooxygenase (COX) der Thrombozyten und somit indirekt die Thromboxan-A₂-Bildung (Abbildung 1 und 2), und GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Eptifibatid, Tirofiban,

..... Merksätze

- Verschiedene neue Antikoagulanzen und Thrombozytenhemmer lassen auf eine vereinfachte, effektivere und besser individualisierte Therapie hoffen.
- Sicherheit, Anwendbarkeit und Kosteneffektivität werden sich erst noch in Real-World-Registern beweisen müssen.
- Essenziell ist die sorgfältige Auswahl der Patienten im Hinblick auf demonstrierte Risikogruppen, sowie die Anpassung der Therapie unter Abwägung des Risikos eines thromboembolischen Ereignisses einerseits und des Blutungsrisikos andererseits.
- Eine grosse Herausforderung für den täglichen klinischen Einsatz der neuen Gerinnungshemmer stellt die fehlende laborchemische Monitorisierbarkeit der individuellen Substanzwirkung dar.

Tabelle: Synopsis der neueren Substanzen im Studienprogramm, Applikationsart, Indikation und Wirkort der Substanz, Angaben der wichtigsten im Text erwähnten abgeschlossenen und noch laufenden Studien. Erstellungsdatum 01/2010.

| Substanz | Wirkung | Entwicklungsphase | Indikation | Studien (beendet) | Studien (laufend) |
|------------------------------|---|-------------------------|---|--|---------------------------------|
| SCH530348 p.o. | Thrombininhibitor | Phase III | ACS | TRA-PCI (26); | TRA 2P-TIMI 50; TRACER |
| E5555 i.v. | PAR-1-Rezeptor-Antagonist | Phase II | ACS | Serebruany et al., 2009 (27) | NCT00619164 |
| Lepirudin (Refludan®) i.v. | Thrombininhibitor | zugelassen | HIT | OASIS-2 (28) | |
| Bivalirudin (Angiox®) i.v. | Thrombininhibitor | zugelassen | ACS vor PCI | ACUITY (16); HORIZONS-AMI (17); ISAR-REACT-3 (18) | |
| Dabigatran (Pradaxa®) p.o. | Thrombininhibitor | zugelassen* | Postoperative Thromboembolieprophylaxe nach Hüft-/Kniegelenkersatz | BISTRO I (19); BISTRO II (20); RE-NOVATE (21); RE-MODEL (22); RE-MOBILIZE (23); RE-LY (24); RECOVER (25) | RE-SOLVE, RE-MEDY, RE-DEEM |
| AZD0837 p.o. | Thrombininhibitor | Phase II | Vorhofflimmern | Lip et al., 2009 (15) | |
| Clopidogrel (Plavix®) p.o. | P ₂ Y ₁₂ -Rezeptor-Antagonist | zugelassen | ACS | PCI-CURE (1); CREDO (2) | |
| Prasugrel (Efient®) p.o. | P ₂ Y ₁₂ -Rezeptor-Antagonist | zugelassen | ACS | TRITON-TIMI 38 (3) | TRILOGY ACS |
| Ticagrelor p.o. | P ₂ Y ₁₂ -Rezeptor-Antagonist | Phase III | ACS | DISPERSE (7, 8); PLATO (9) | |
| Cangrelor i.v. | P ₂ Y ₁₂ -Rezeptor-Antagonist | Phase III | ACS | CHAMPION-PCI (11); CHAMPION-PLATFORM (12) | |
| Fondaparinux (Arixtra®) s.c. | indirekter FXa-Inhibitor | zugelassen | Postoperative Thromboembolieprophylaxe AP | EPHESUS (35); PENTATHALON (36); PENTAMAKS (37); PENTHFRA (38) OASIS 5/6 (40) | |
| Ildraparinux s.c. | indirekter FXa-Inhibitor | Entwicklung eingestellt | | van Gogh (41); van Gogh Extension (42); AMADEUS (43) | |
| Idrabiotaparinux s.c. | indirekter FXa-Inhibitor | Phase III | Therapie und Prophylaxe von Thromboembolien | | CASSIOPEA; BOREALIS-AF |
| Rivaroxaban (Xarelto®) p.o. | direkter FXa-Inhibitor | zugelassen | Postoperative Thromboembolieprophylaxe nach Hüft-/Kniegelenkersatz | RECORD I-III (29); ATLAS ACS TIMI 46 (30) | ROCKET-AF |
| Apixaban p.o. | direkter FXa-Inhibitor | Phase III | Postoperative Thromboembolieproph. nach Hüft-/Kniegelenkersatz, ACS | APROPOS (32); APPRAISE-1 (33); Lassen et al.; 2009 (34) | APPRAISE-2; AVERROES; ARISTOTLE |
| Betrixaban p.o. | direkter FXa-Inhibitor | Phase II | Postoperative Thromboembolieprophylaxe nach Hüft-/Kniegelenkersatz | EXPERT (31) | |
| Terutroban p.o. | Thromboxanrezeptor-Antagonist | Phase III | Sekundärprävention CVI | Belhassen et al., 2003 (13) | PERFORM (14) |

* in der Schweiz noch nicht verfügbar

Abciximab) verhindern die Interaktion von Fibrinogen mit dem GP-IIb/IIIa-Rezeptor und damit die Vernetzung der Plättchen (Abbildung 1 und 2). Die plasmatische Gerinnung wird durch Inhibitoren der Faktoren der Gerinnungskaskade ge-

hemmt, hierzu zählen die unfractionierten (UFH) und niedermolekularen (LMWH) Heparine, welche über eine Bindung an Antithrombin III zu einer Hemmung von FX und Thrombin führen (Abbildung 1 und 2), die Faktor-Xa-Hemmer (Fondapa-

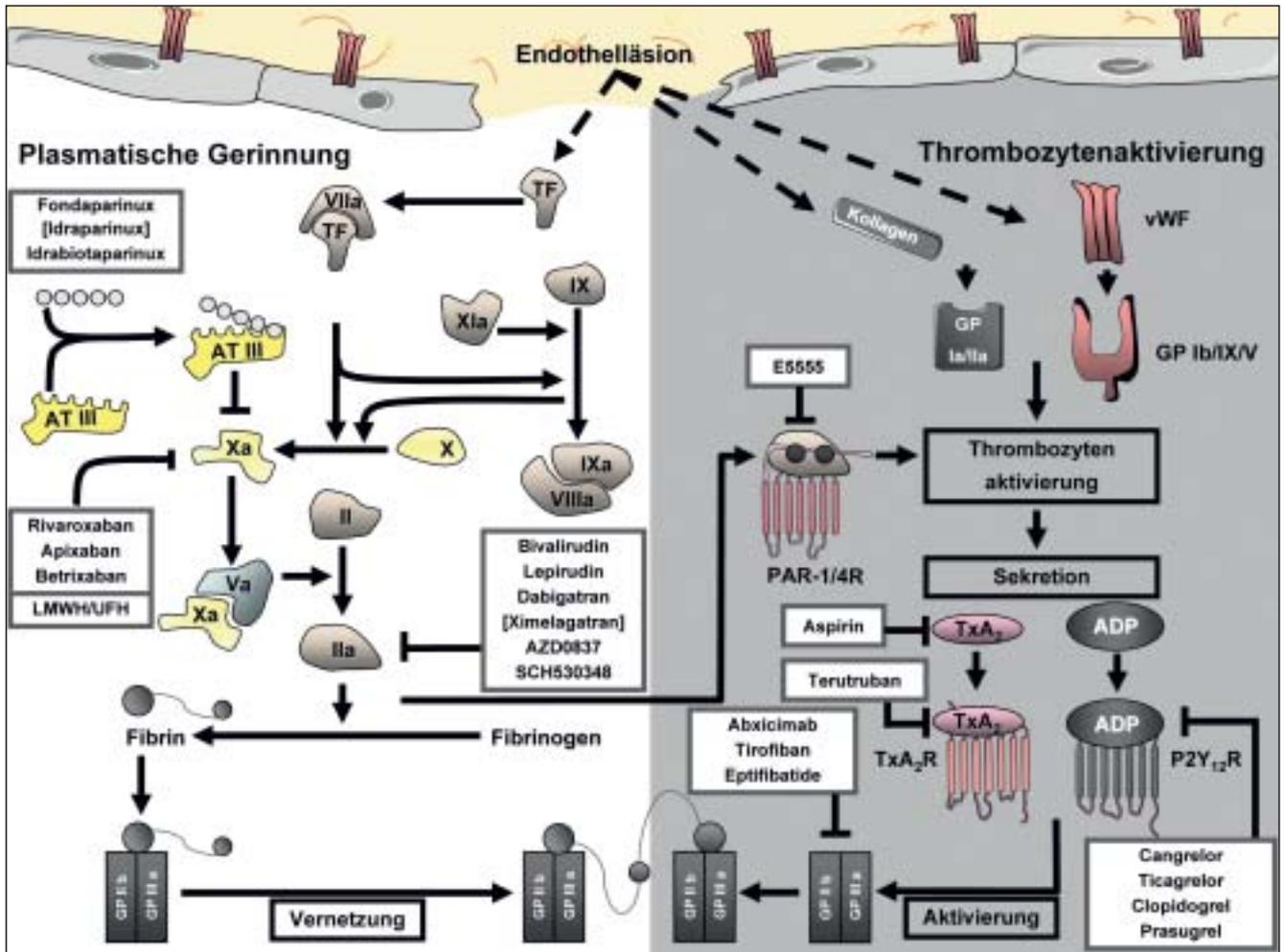


Abbildung 2: Thrombozyten-Signaltransduktion, plasmatische Blutgerinnung und deren Interaktionen, Wirkort der Plättchenhemmer und Antikoagulanzen. TxA₂, ThromboxanA₂; ADP, Adenosin-Diphosphat; ATIII, Antithrombin III; R, Rezeptor; PAR-1/4, protease-activated receptor 1/4 (Thrombinrezeptor); vWF, von-Willebrand-Faktor; GP, Glykoprotein; II-XII, Faktoren der Blutgerinnungskaskade; a, aktiviert; TF, Tissue-Faktor (Gewebefaktor III).

Effizienz und Sicherheit einer niedrigeren Prasugrel-Dosierung (5 mg/Tag Erhaltungsdosis) evaluiert, bleiben abzuwarten. Mit Cangrelor (intravenöse Gabe) und Ticagrelor (orale Verabreichung) stehen reversible und kurz wirksame ADP-Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung, die in der akuten Phase eine effektive und reproduzierbare Plättchenhemmung zeigen. Ticagrelor (früher AZD6140) ist ein neuer ADP-P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor, der sich durch eine besonders potente, schnelle und reversible Hemmung der Thrombozyten auszeichnet. Seine Wirksamkeit wurde in Phase-II-Studien (DISPERSE; 7,8) gezeigt und nun in der Phase-III-PLATO-Studie an 18 624 Patienten mit akuten Koronarsyndromen untersucht (9). Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion (9,8 vs. 11,7%) des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Re-Infarkt, zerebrovaskulärer Insult) unter Ticagrelor (180 mg Ladedosis/90 mg bid Erhaltungsdosis) im direkten Vergleich mit Clopidogrel (300 mg bzw. 600 mg Ladedosis, 75 mg qd Erhaltungsdosis), ohne Zunahme des Blutungsrisikos. Zu bemerken ist jedoch, dass unter Ticagrelor bei 1,9 Prozent der Patienten Asthmaexazerbationen auftraten, was zu einem vermehrten Drop-out führte. Der Vorteil von Ticagrelor besteht

in der Reversibilität seiner Wirkung, die diese Substanz besonders für potenzielle Kandidaten einer Bypass-Operation attraktiv erscheinen lässt. Zudem benötigt Ticagrelor im Gegensatz zu Clopidogrel und Prasugrel keine Aktivierungsschritte und zeigt dementsprechend einen schnelleren Wirkeintritt. Cangrelor (früher AR-C69931) ist ein parenteraler ADP-P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist mit schnellem Wirkungseintritt und einer sehr kurzen Plasma-Halbwertszeit von 3 bis 6 Minuten (10). Wie Ticagrelor benötigt auch Cangrelor keine hepatischen Aktivierungsschritte. Dieses Profil macht diese Substanz vor allem attraktiv für den periprozeduralen Einsatz bei Patienten, die einer Koronarintervention zugeführt werden. Cangrelor wurde in zwei grossen Phase-III-Studien bei über 13 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom vor Koronarangiografie untersucht (CHAMPION-PCI, 11, und CHAMPION-PLATFORM, 12). Beide Studien wurden jedoch aufgrund einer erhöhten Inzidenz von leichten und mittelschweren Blutungskomplikationen im Cangrelor-Arm vorzeitig beendet. Aufgrund der vorteilhaften Pharmakokinetik der Substanz bleibt jedoch in zukünftigen Studien zu evaluieren, ob Subpopulationen von dieser Substanz profitieren können.

2.2 Thromboxan-Inhibitor: Terutroban

Terutroban (früher S18886) ist ein oraler, reversibler Inhibitor des Thromboxan-Rezeptors auf Thrombozyten und zeigt demnach ein ähnliches Wirkprofil wie Aspirin®, welches die Thromboxan-Synthese über Inhibierung der Cyclooxygenase hemmt. In Phase-II-Studien konnte ein inhibitorischer Effekt von Terutroban auf die Plaque-Progression und endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit Arteriosklerose gezeigt werden (13). Derzeit wird in der Phase-III-PERFORM-Studie (14) die Effizienz von Terutroban auf die Sekundärprävention eines zerebrovaskulären Insults im Vergleich mit Aspirin untersucht. Ergebnisse dieser Studie werden im Jahr 2011 erwartet.

3. Hemmung der plasmatischen Gerinnung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Antikoagulantien entwickelt, die einfacher anzuwenden, leichter zu monitorisieren sind und ein besseres Sicherheitsprofil aufweisen als die etablierten Vitamin-K-Antagonisten Acenocoumarol (Sintrom®), Warfarin (Coumadin®) und Phenprocoumon (Marcoumar®). Hierzu zählen die Faktor-Xa-Inhibitoren Fondaparinux (s.c.), Idraparinux (s.c.), Idrabiotaparinux (s.c.), Rivaroxaban (p.o.) und Apixaban (p.o.) sowie die direkten Thrombininhibitoren Lepirudin (i.v.), Bivalirudin (i.v.) und Dabigatran (p.o.). Die Effizienz und Sicherheit dieser Substanzen wurden in zahlreichen Studien untersucht. In der Entwicklung am weitesten vorangeschritten und in der Schweiz und in der EU bereits zugelassen sind Fondaparinux (Arixtra®), Bivalirudin (Angiox®) und Dabigatran (Pradaxa®).

3.1 Thrombininhibitoren

Nachdem der orale Thrombininhibitor Ximelagatran wegen Hepatotoxizität vom Markt genommen und laufende Studien mit dieser Substanz beendet wurden, untersucht man derzeit weitere Mitglieder mit diesem Wirkungsmechanismus, hierunter Bivalirudin, Dabigatran und Lepirudin. Diese Hirudin-Derivate haben biologische und pharmakokinetische Eigenschaften, die ihren klinischen Einsatz attraktiv erscheinen lassen, zeigen aber bezüglich Blutungskomplikationen variable Ergebnisse.

3.1.1 AZD0837

AZD0837 ist ein Prodrug, das zu dem selektiven und reversiblen Thrombininhibitor AR-H067637 konvertiert wird. Das Nachfolgepräparat von Ximelagatran zeigte kürzlich in einer Phase-II-Studie an 955 Patienten mit Vorhofflimmern gute pharmakokinetische Eigenschaften sowie ein akzeptables Wirk- und Sicherheitsprofil (15). Das Präparat wurde in allen 4 verwendeten Dosierungen gut toleriert und zeigte keinen Hinweis für eine Hepatotoxizität. Aufgrund der Erfahrungen mit Ximelagatran waren Patienten mit erhöhten Transaminasen jedoch vorgängig ausgeschlossen worden. Diese positiven Resultate müssen sich nun in Phase-III-Studien bestätigen.

3.1.2 Bivalirudin (Angiox®)

Das parenteral verabreichte Hirudinderivat Bivalirudin (Angiox®) hat eine Plasma-Halbwertszeit von etwa 25 Minuten nach

i.v.-Applikation und ist somit für den Akuteinsatz geeignet. Seine Wirksamkeit (+/- GpIIb/IIIa-Inhibitor) wurde in der Phase-III-ACUITY-Studie an 13819 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris oder NSTEMI) im Vergleich zur Standardtherapie (UFH oder Enoxaparin, jeweils + GpIIb/IIIa-Inhibitor) untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten einen Netto-Benefit unter Bivalirudin, bedingt durch eine reduzierte Blutungshäufigkeit (3,0 vs. 5,7%, [16]). In der Schweiz ist Bivalirudin daher im Rahmen der perkutanen Koronarintervention bei Patienten mit NSTEMI und instabiler AP zugelassen. Die Ergebnisse der Phase-III-HORIZONS-AMI-Studie wurden im Jahre 2009 publiziert und zeigten nach 30 Tagen eine signifikante Verringerung von Gesamt- und kardiovaskulärer Mortalität von 3,8 Prozent auf 2,1 Prozent sowie weniger schwere Blutungskomplikationen unter Bivalirudin (5,8 versus 9,2%) bei 3602 Patienten mit STEMI, die einer primären PCI zugeführt wurden (17). Diese Daten bewirkten, dass Bivalirudin im Dezember 2009 auch für die Anwendung im primären PCI-Verfahren bei Patienten mit STEMI die Zulassung erhielt. Angiox® soll im europäischen Wirtschaftsraum ab Januar 2010 für diese neue Indikation zur Verfügung stehen. In der kürzlich erschienenen ISAR-REACT-3-Studie zeigte sich hingegen trotz reduziertem Blutungsrisiko unter Bivalirudin kein Unterschied zwischen Bivalirudin und Heparin im kombinierten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation und schwere Blutung) bei Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris (18). Auch wurden vielfach die underpowered Endpunkte der ACUITY- und HORIZON-AMI-Studie sowie die hohe «non-inferiority»-Marge von 25 Prozent in der ACUITY-Studie kritisiert. Somit werden also erst Real-World-Register zeigen können, welche Subpopulationen tatsächlich von Bivalirudin profitieren können.

3.1.3 Dabigatran (Pradaxa®)

Nachdem Phase-II- und Phase-III-Studien (BISTRO I [19]; BISTRO II [20]; RE-NOVATE [21]; RE-MODEL [22]; RE-MOBILIZE [23]; RE-LY [24]; RECOVER [25]) Effizienz und Sicherheit dieser Substanz gezeigt hatten, wurde der oral verabreichbare, direkte Thrombinhemmer Dabigatran im März 2008 von der EMEA zur Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten nach Knie- oder Hüftgelenkersatz zugelassen. Daten der RE-LY Studie, die bei 18113 Patienten mit Vorhofflimmern die Effizienz und Sicherheit von Dabigatran (110 mg bzw. 150 mg bid) mit Warfarin verglich, wurden im September 2009 publiziert (24). Dabigatran wurde in dieser Indikation 2-mal täglich eingenommen und zeigte in der niedrigeren Dosierung (110 mg bid) bei der Prävention thromboembolischer Ereignisse die gleiche Effektivität wie Warfarin, bot jedoch ein um relative 20 Prozent reduziertes Blutungsrisiko, hingegen zeigte sich in der höheren Dosierung (150 mg bid) bei höherer Effizienz auch eine erhöhte Anzahl schwerer Blutungen (3,11%/Jahr vs. 3,26%/Jahr im Warfarin-Arm). Im Dezember 2009 wurden die Ergebnisse der RECOVER-Studie publiziert (25), die die Nichtunterlegenheit von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin bei der Behandlung der akuten venösen

Thromboembolie demonstrierte. Zudem zeigte sich 6 Monate nach Randomisierung ein um 29 Prozent reduziertes Blutungsrisiko im Dabigatran-Arm der Studie. Zwei weitere Phase-III-Studien, RE-SOLVE (NCT00558259) und RE-MEDY (NCT00680186, www.clinicaltrials.gov), untersuchen derzeit die Langzeitanwendung von Dabigatran zur Sekundärprävention venöser Thromboembolien. Erste Ergebnisse der RE-DEEM-Studie (NCT00621855, www.clinicaltrials.gov), einer plazebo-kontrollierten Phase-II-Studie, die die Sicherheit von Dabigatran (plus Aspirin und Clopidogrel) in unterschiedlichen Dosierungen (50–150 mg bid) bei der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt untersuchte, wurden im November 2009 am Jahreskongress der American Heart Association (AHA) in Orlando präsentiert. Es zeigten sich hierbei in den Dabigatran-Armen mit den Dosierungen 150 mg beziehungsweise 110 mg bid bis zu 23 Prozent leichte und bis 6 Prozent schwere Blutungskomplikationen. Um die Effektivität von Dabigatran in dieser Indikation beurteilen zu können, werden weitere Studien mit ausreichend Power benötigt. Der Nachteil des fehlenden Antidots für Dabigatran wird durch die kurze Halbwertszeit der Substanz relativiert. Auch sollte der seltene Einsatz solcher meistens nur partiell wirkender Antidote (z.B. Protamin bei LMWH) im klinischen Alltag bei der Diskussion dieses Negativpunktes für Dabigatran berücksichtigt werden. Wechselwirkungen bestehen bei der Einnahme von Protonenpumpen-inhibitoren, die die Absorption von Dabigatran um 20 bis 25 Prozent reduzieren. Im Gegensatz zu den meisten EU-Ländern ist Pradaxa® in der Schweiz derzeit (01/2010) noch nicht verfügbar.

3.1.4 SCH530348 und E5555

Die Wirksamkeit eines weiteren oralen Thrombininhibitors, SCH530348, wird zurzeit in zwei grossen Phase-III-Studien, der TRA-2P-TIMI-50-Studie (NCT00526474, www.clinicaltrials.gov) sowie der TRA-CER-Studie (NCT00527943, www.clinicaltrials.gov), bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom beziehungsweise bekannter arteriosklerotischer Erkrankung zusätzlich zur Standardtherapie untersucht. Ergebnisse der TRA-PCI-Studie hatten bereits ein vielversprechendes Profil von SCH530348 bei Patienten, die sich einer elektiven Koronarintervention unterzogen, gezeigt (26). Erste Daten dieser Studien werden Ende 2010 (TRA 2P-TIMI50) erwartet. Umgekehrt ist die Hemmung der Thrombinwirkung am Rezeptor, welcher auf Thrombozyten und glatten Muskelzellen exprimiert ist, ein interessantes Konzept. Der PAR-1-Rezeptorantagonist E5555 zeigte ein attraktives Wirkprofil (27) und wird derzeit in einer Phase-II-Studie (NCT00619164, www.clinicaltrials.gov) an Patienten mit akutem Koronarsyndrom bei bekannter koronarer Herzkrankung untersucht.

3.1.5 Lepirudin (Refludan®)

Der bereits zugelassene parenterale direkte Thrombininhibitor Lepirudin (Refludan®) wird seit längerem zur Behandlung von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombopenie (HIT) verwendet. Daten der OASIS-2-Studie hatten die Überlegen-

heit dieser Substanz im Vergleich mit Heparinen bei der Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, MI, refraktäre AP) bei 10 141 Patienten mit instabiler AP oder NSTEMI demonstriert (28).

3.2 Faktor-Xa-Inhibitoren

Faktor-Xa-Inhibitoren blockieren reversibel die Bindung von freiem und innerhalb des Prothrombinase-Komplexes gebundenem FXa und verhindern so die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Man unterscheidet zwischen enteralen (Rivaroxaban, Apixaban, Betrixaban) und parenteralen (Fondaparinux, Idraparinux), sowie «direkten» (z.B. Rivaroxaban) und «indirekten» (z.B. Fondaparinux, Idraparinux) Faktor-Xa-Inhibitoren. Letztere hemmen Faktor Xa via Bindung an seinen physiologischen Inhibitor Antithrombin und erhöhen hierdurch die Antithrombin-Aktivität. Faktor-Xa-Inhibitoren bieten eine hohe Bioverfügbarkeit, interagieren kaum mit Plasmaproteinen, benötigen i.d.R. kein Monitoring, zeigen einen schnellen Wirkeintritt und haben eine Plasma-Halbwertszeit von 7 bis 15 Stunden. Im Gegensatz zu Heparinen besteht bei Faktor-Xa-Inhibitoren nicht das Risiko des Auftretens einer HIT. Der Nachteil der Faktor-Xa-Inhibitoren besteht ebenfalls in der fehlenden Antagonisierbarkeit, was gerade im Hinblick auf die etwas längere Halbwertszeit ein Problem darstellen kann.

3.2.1 Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban (Xarelto®) ist ein oraler, direkter Faktor-Xa-Inhibitor mit hoher Bioverfügbarkeit, der im Jahr 2008 nach extensiver Testung (u.a. RECORD-I–III-Studien [29]) von der EMEA zur postoperativen Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- oder Kniegelenksersatz zugelassen wurde. Allerdings demonstrierte kürzlich die Phase-II-ATLAS-ACS-TIMI-46-Studie eine dosisabhängige Zunahme von Blutungskomplikationen unter Rivaroxaban (+ Standardtherapie) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (30). Eine Phase-III-Studie, die das Wirkprofil von Rivaroxaban bei der Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit VHFli untersucht (ROCKET-AF-Studie, NCT00403767, www.clinicaltrials.gov), ist derzeit (01/2010) noch in der Rekrutierungsphase. Aktuell wird Xarelto® in mehr als 40 Ländern weltweit vermarktet. Rivaroxaban wird zu zwei Drittel renal ausgeschieden, deswegen muss der Einsatz des Medikaments bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion engmaschig überwacht werden. Rivaroxaban wird 1 bis 2× tgl. in einer Dosierung von 10 mg verabreicht.

3.2.2 Betrixaban

Betrixaban (früher PRT-054021) ist ein oraler, direkter Faktor-Xa-Inhibitor mit einer Bioverfügbarkeit von 47 Prozent und einer Plasma-Halbwertszeit von 19 Stunden. Seine Wirksamkeit wurde in einer ersten Phase-II-Studie (EXPERT [31]) untersucht. Hierbei wurde Betrixaban Patienten nach elektivem Kniegelenksersatz zur Thromboseprophylaxe verabreicht, im direkten Vergleich mit Enoxaparin, und bot gleiche Effektivität bei guter Toleranz und Sicherheit.

3.2.3 Apixaban

Apixaban ist ein oraler, hochselektiver und potenter Faktor-Xa-Inhibitor mit niedrigem Molekulargewicht, einer Bioverfügbarkeit von über 50 Prozent (Halbwertszeit 9–14h) und gutem Wirkprofil bei der Prävention postoperativer thromboembolischer Ereignisse bei Patienten nach Kniegelenkersatz (Phase-II-APROPOS-Studie [32]) oder bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms (Phase-II-APPRAISE-1-Studie [33]), zeigt jedoch dosisabhängig eine Zunahme von Blutungskomplikationen verglichen mit der jeweiligen Standardtherapie. Aktuell wird der Einsatz von Apixaban bei obigen Indikationen in den entsprechenden Phase-III-Studien an grösseren Kollektiven untersucht, hierunter die APPRAISE-2-Studie (NCT00831441, Patienten mit ACS) sowie die AVERROES- (NCT00496769) und ARISTOTLE-Studien (NCT00412984, www.clinicaltrials.gov) (jeweils Patienten mit Vorhofflimmern). In der ersten Phase-III-Studie zur Prävention thromboembolischer Ereignisse nach elektivem Knieersatz zeigte sich bezüglich der Inzidenz des primären Endpunktes kein Unterschied zwischen Apixaban und Enoxaparin; aufgrund der unerwartet niedrigen Eventraten (9,0 vs. 8,8%) reichte dies jedoch für die kalkulierte statistische «non-inferiority» nicht aus (34).

3.2.4 Fondaparinux (Arixtra®)

Das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux, ein indirekter Faktor-Xa-Inhibitor, wird subkutan appliziert, zeichnet sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit aus und muss aufgrund der Halbwertszeit von 17 Stunden nur 1-mal täglich verabreicht werden. Fondaparinux ist in Europa für die postoperative Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen sowie zur Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris zugelassen. Die Effektivität von Fondaparinux in der Prävention und Behandlung venöser Thromboembolien bei orthopädischen Patienten wurde in 4 grossen Phase-III-Studien untersucht (EPHESUS [35]; PENTATHALON [36]; PENTAMAKS [37]; PENTHIFRA [38]). In einer Metaanalyse dieser Studien zeigte sich, dass verglichen mit Enoxaparin das Auftreten venöser Thromboembolien um über 50 Prozent reduziert werden konnte; zwar traten Blutungskomplikationen im Fondaparinux-Arm der Studie signifikant häufiger auf, die Rate «klinisch relevanter» Blutungskomplikationen war jedoch nicht verschieden (39). Eine kombinierte Analyse der OASIS-5- und 6-Studien ergab ein günstigeres Nebenwirkungsprofil von Fondaparinux bei Patienten mit ACS (40), was die Zulassung von Fondaparinux auch für die instabile Angina pectoris bewirkte. Der Nachteil von Fondaparinux besteht jedoch im gehäuften Auftreten von Katheter-Thrombosen während der Koronarintervention, aus diesem Grund ist Fondaparinux nicht für den Einsatz bei Patienten mit NSTEMI oder STEMI zugelassen.

3.2.5 Idraparinux und Idrabiotaparinux (SSR 126517)

Nach initial vielversprechenden Ergebnissen (van Gogh-Studie, [41]) demonstrierten zwei Folge-Studien (van Gogh-Extension [Phase II] [42]; AMADEUS [Phase III] [43]) eine Kumulation von Blutungskomplikationen nach 6-monatiger Gabe dieser

Substanz. Aus diesem Grund wurde die Weiterentwicklung von Idraparinux eingestellt. SSR126517 (Idrabiotaparinux) ist ein biotinyliertes Äquivalent des Idraparinux. Es ist seinem Vorgänger pharmakokinetisch ähnlich, ermöglicht jedoch durch die vorhandene Biotindomäne eine rasche Antagonisierung seiner Wirkung mittels Avidin. Die Anwendung von SSR 126517 zur Therapie (CASSIOPEA, NCT00345618) und Prophylaxe (BOREALIS-AF, NCT00580216, www.clinicaltrials.gov) thromboembolischer Erkrankungen wird gegenwärtig in Phase-III-Studien im Vergleich mit VKA untersucht.

Zusammenfassung und Ausblick

Vielversprechende Ergebnisse bei attraktiven Eigenschaften dieser neuen Wirkstoffe lassen auf eine vereinfachte, effektivere und vor allem besser individualisierte Applikation hoffen. Breite Anwendbarkeit, Sicherheit und Kosteneffektivität werden sich jedoch erst in Real-World-Registern beweisen müssen. Auch wird sich dann erst die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Antikoagulanzen und Thrombozytenhemmer in den typischen Subpopulationen, wie Malignompatienten, niereninsuffizienten und hochbetagten Patienten, Patienten mit künstlichen Herzklappen oder letztlich gar in der Schwangerschaft, herausstellen. Entscheidend wird sein, ob eine bessere Effektivität auch eine bessere Prognose mit sich bringt oder ob ein etwaiger Benefit durch ein höheres Blutungsrisiko wieder aufgehoben wird. Für den Kliniker gilt es nun, die Therapie unter Abwägung des Risikos eines thromboembolischen Ereignisses einerseits und des Blutungsrisikos andererseits individuell anzupassen. Eine grosse Herausforderung für den täglichen klinischen Einsatz dieser neuen Gerinnungshemmer stellt die fehlende laborchemische Monitorierbarkeit der individuellen Substanzwirkung dar. Hierbei scheint der Trend bei Antikoagulanzen und Plättchenhemmern gegenläufig zu sein: Antikoagulanzen benötigen in Zukunft weniger Monitoring; den Grad der Plättchenhemmung zu messen wird jedoch angesichts der Variabilität der Plättchenreaktivität und der Potenz der neuen Plättchenhemmer sehr wünschenswert. Noch ist offen, welche Parameter hierzu dienen könnten, ebenso fehlen Referenzbereiche, die mit klinischem Outcome korrelieren. Vermutlich wird der Analyse der Plättchenaktivität, die ein guter Indikator für spätere thromboembolische Ereignisse zu sein scheint, in der Zukunft eine Rolle bei der Therapieentscheidung zukommen. Allerdings sind die Labortests aufgrund der schwierigen Standardisierung gegenwärtig noch nicht zur praktischen Anwendung zu empfehlen. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jürg H. Beer
 Chefarzt Departement Innere Medizin
 Kantonsspital Baden, 5404 Baden
 E-Mail: hansjuerg.beer@ksb.ch

Interessenkonflikte: keine

Das Literaturverzeichnis ist einsehbar unter www.arsmedici.ch

Literatur:

- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281): 527.
- Steinhuß SR, Berger PB, Mann JT, III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (19): 2411.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (20): 2001.
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater Clinical Benefit of More Intensive Oral Antiplatelet Therapy With Prasugrel in Patients With Diabetes Mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373 (9665): 723.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371 (9621): 1353.
- Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (19): 1844.
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (9): 1038.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (11): 1045.
- Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb. Haemost.* 2001; 85 (3): 401.
- Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (24): 2330.
- Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (24): 2318.
- Belhassen L, Pella G, Dubois-Rande JL, et al. Improved endothelial function by the thromboxane A2 receptor antagonist S 18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (7): 1198.
- Hennerici MG. Rationale and design of the Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (PERFORM) Study. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27 Suppl 3: 28.
- Lip GY, Rasmussen LH, Olsson SB, et al. Oral direct thrombin inhibitor AZD0837 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized dose-guiding, safety, and tolerability study of four doses of AZD0837 vs. vitamin K antagonists. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (23): 2897.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (21): 2203.
- Mehran R, Lansky AJ, Witzensichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9696): 1149.
- Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (7): 688.
- Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2 (9): 1573.
- Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (1): 103.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, 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.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, 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.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J. Arthroplasty* 2009; 24 (1): 1.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (12): 1139.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (24): 2342.
- Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009; 373 (9667): 919.
- Serebruany VL, Kogushi M, Stros-Pitei D, et al. The in-vitro effects of E5555, a protease-activated receptor (PAR)-1 antagonist, on platelet biomarkers in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Thromb. Haemost.* 2009; 102 (1): 111.
- Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999; 353 (9151): 429.
- Agno W. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism following major orthopedic surgery: the RECORD trials. *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2009; 7 (6): 569.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374 (9683): 29.
- Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (1): 68.
- Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al. 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.
- Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119 (22): 2877.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (6): 594.
- Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1715.
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1721.
- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (18): 1305.
- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (18): 1298.
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. 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.
- Karthikeyan G, Mehta SR, Eikelboom JW. Fondaparinux in the treatment of acute coronary syndromes: evidence from OASIS 5 and 6. *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2009; 7 (3): 241.
- Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (11): 1094.
- Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (11): 1105.
- Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, et al. Comparison of idraparinux 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.