

## Neue Antithrombotika - internistische Indikationen

J. HARENBERG, S. MARX, M. KREJCZY, INSTITUT FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE  
MANNHEIM, RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG

*Heparine und Vitamin-K-Antagonisten sind Antikoagulanzen der Wahl zur Therapie und Rezidivprophylaxe von Patienten mit akuten tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie zur Prophylaxe von Patienten mit Vorhofflimmern und systemischen und nicht systemischen Embolien. In der Akutbehandlung der instabilen Angina haben Heparine ihren festen Stellenwert [7].*

*Neben unfraktioniertem Heparin spielen heute vor allem niedermolekulare Heparine in fixer oder körperrgewichtsadjustierter Dosierung die wichtigste Rolle in den genannten Indikationen. Fondaparinux ist bei der Therapie der akuten tiefen Beinvenenthrombose Antikoagulanzen der Wahl [7].*

*Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose, Lungenembolie bzw. Vorhofflimmern erhalten nach initialer Behandlung mit unfraktioniertem Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (NMH) oder Fondaparinux überlappend orale Antikoagulanzen. Wird eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wegen operativer Eingriffe unterbrochen, werden vorübergehend niedermolekulare Heparine oder Fondaparinux in reduzierter Dosierung (66 % - 75 % der therapeutischen Dosis) eingesetzt. Im Anschluss an die Intervention wird die Antikoagulation wieder mit Vitamin-K-Antagonisten weitergeführt. Niedermolekulare Heparine oder Fondaparinux können abgesetzt werden, sobald die INR im therapeutischen Bereich von 2 bis 3 liegt [2]. Dieses ambulant durchführbare Bridging-Schema hat sich etabliert. Bei stationären Patienten mit nicht chirurgischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit wird eine Thromboembolieprophylaxe meist mit niedermolekularen Heparinen durchgeführt.*

## **Einschränkungen konventioneller Antikoagulanzen**

Unfraktioniertes Heparin wird in der Regel kontinuierlich intravenös verabreicht und anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) in einen therapeutischen Bereich mit einer Verlängerung der aPTT auf das 1,5- bis 3-Fache des Ausgangswerts eingestellt. Die heparininduzierte Thrombozytopenie mit einem Abfall der Thrombozytenzahl (HIT-Typ I) oder mit gleichzeitiger Entwicklung einer arteriellen oder venösen thrombotischen Komplikation (HIT-Typ II) stellt die schwerste Nebenwirkung einer Heparinbehandlung dar. Osteoporose, Haarausfall, reversibler Konzentrationsanstieg der Leberenzyme und lokale allergische Reaktionen treten gelegentlich auf.

Niedermolekulare Heparine weisen als relevante Nebenwirkungen die Entwicklung einer HIT Typ I oder HIT Typ II auf, deren Häufigkeit jedoch

um den Faktor 5 bis 10 niedriger liegt als für unfraktionierte Heparine. Zudem sind lokale Unverträglichkeitsreaktionen mit Erythem und Juckreiz oder die Bildung subkutaner Knötchen beobachtbare Nebenwirkungen. Eine Osteoporose und ein reversibler Anstieg der Konzentration der Leberenzyme treten ebenfalls um den Faktor 3 bis 10 seltener auf als unter UFH [11]. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Kumulation einzelner niedermolekularer Heparine kommen.

Kumarine sind Vitamin-K-Antagonisten und weisen vielfältige Einschränkungen in der Verabreichbarkeit auf. Wichtigste Substanzen sind Phenprocoumon und Warfarin. Ihre Wirkung setzt erst nach einigen Tagen ein, da sie die Vitamin-K-abhängigen Enzyme in der Leber für die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Protein C

und Protein S inhibieren. Folgende Faktoren beeinflussen die Stabilität der gerinnungshemmenden Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten: Interaktionen mit anderen Medikamenten (z.B. Phenylbutazol, Amidorone), Wechselwirkung mit Vitamin-K-haltigen Speisen, Antibiotika (durch Verminderung der Vitamin-K-Synthese der Darmbakterien), genetische Varianten des Zytochrom P450-2C9-Systems und des Enzyms der Vitamin-K-Epoxydreduktase.

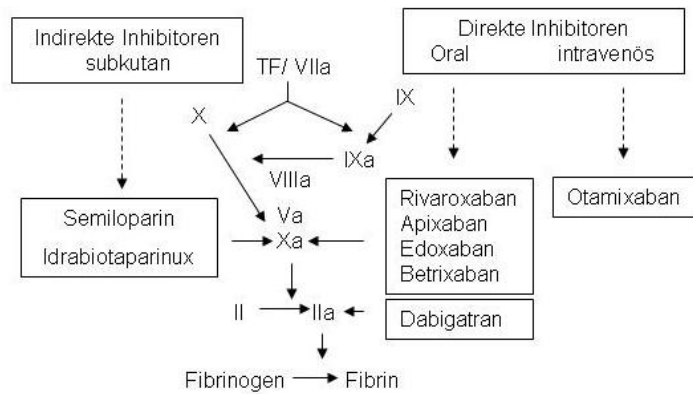
Nur etwa 50 bis 60% der INR-Werte der Patienten befinden sich im therapeutischen Bereich einer INR von 2 bis 3. Diese Instabilität der INR-Werte kann sowohl zu thrombotischen wie auch hämorrhagischen Komplikationen führen [3].

Zunehmendes Alter und Sturzneigung führen häufig dazu, dass Patienten Vitamin-K-Antagonisten nicht

verschrieben werden (under-use). Sie erhalten stattdessen meist Aspirin, obwohl dessen Wirksamkeit bei Patienten z.B. mit chronischem Vorhofflimmern nicht nachgewiesen ist [6].

### **Entwicklung neuer oraler Antikoagulanzen**

Die Schwierigkeiten bei der Einstellung der korrekten Dosierung, die Nebenwirkungen und der häufige Underuse der Vitamin-K-Antagonisten führte zur Entwicklung neuer synthetischer oraler Antikoagulanzen. Dabei handelt es sich um kleinmolekulare Substanzen, die spezifisch den Gerinnungsfaktor Xa oder den Gerinnungsfaktor Thrombin hemmen. Einen Überblick über die Substanzen und deren Wirkorte gibt Abbildung 1.



**Abbildung 1: Neue Antikoagulanzen und ihre Wirkorte**

Die erwarteten Vorteile, die die Entwicklung der Substanzklasse vorangetrieben haben und von denen einige in klinisch-pharmakologischen Untersuchungen bereits belegt werden konnten, sowie die möglichen Einschränkungen für diese neuen oralen direkten Antikoagulanzen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Vor- und Nachteile der neuen oralen direkten Antikoagulanzen

<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile/ Einschränkungen</b>
Fixe Dosierung	Kein Antidot
Kein Monitoring der Gerinnungswerte	Bisher keine Standardisierung von Gerinnungswerten
Seltene Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten	Beeinflussung durch Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion
Keine Wechselwirkungen mit Speisen	Hohe Therapiekosten
Sofortiger Wirkungseintritt	Seltene Nebenwirkungen
Schneller Wirkungsabklang	
Keine Bridging-Therapie	

## **Orale Faktor-Xa- und Thrombin-Inhibitoren**

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Betrixaban sind orale direkte Faktor-Xa-Inhibitoren mit einem Molekulargewicht von etwa 435 Dalton. Sie binden spezifisch an den Gerinnungsfaktor Xa. Die Resorptionsrate nach oraler Verabreichung beträgt 40 bis 60%. Die intraindividuelle und die interindividuelle Streuungen sind gering. Allerdings bestehen einige Unterschiede in den pharmakologischen Daten (Tab. 2). Die Substanzen müssen daher individuell ausgewählt werden.

**Tabelle 2:** Pharmakologische Eigenschaften einiger neuer oraler Antikoagulanzen

<b>Substanz</b>	<b>Dabigatran (Pradaxa®)</b>	<b>Rivaroxaban (Xarelto®)</b>	<b>Apixaban (Eliquis®)</b>	<b>Edoxaban (Lixiana®)</b>
<b>Pharmkologische Eigenschaft</b>				
<b>Molekularmasse [g/mol]</b>	628/472*	436	460	548
<b>Proteinbindung [%]</b>	34-35	92-95	ca. 87	?
<b>Bioverfügbarkeit [%]</b>	6.5	80-100	> 50	45-50
<b>Reduktion durch PPI</b>	30%	nein	nein	unwahrscheinlich
<b>T(max) [h]</b>	1-2	2-4	3-4	1-2
<b>Endhalbwertszeit [h]</b>	14-17	7-11	10-14	9-11
<b>Metabolismus CYP450 abhängig</b>	ca. 20% nein	ca. 66% (Leber) ca. 32% CYP3A4, CYP2J2	? CYP3A4	?
<b>Ausscheidung Urin</b>	ca. 85% (aktiv)	ca. 66% (ca. 33% aktiv)	ca. 25% (ca. 22% aktiv)	ca. 35% (ca. 24% aktiv)
<b>Ausscheidung Stuhl</b>	ca. 6%	ca. 33%	ca. 56%	ca. 62%

**Rivaroxaban** ist zur postoperativen Thromboembolieprophylaxe nach Kniegelenkersatz für fünf Wochen und nach elektivem Hüftgelenkersatz für zwölf Tage in Europa, Kanada und derzeit in weiteren 70 Ländern zugelassen.

**Dabigatran** ist ein oraler direkter Thrombinhemmer mit einem Molekulargewicht von etwa 450 Dalton. Die Resorption nach oraler Verabreichung beträgt etwa 6 bis 10%. Die Substanz wird zu 80% über den Urin ausgeschieden. Die Wirkdauer beträgt etwa zwölf Stunden. Dabigatran ist in den USA, Kanada und einigen anderen Ländern seit November 2010 für die Prophylaxe von Embolien bei Vorhofflimmern zugelassen. Die empfohlenen Dosierungen 2 x 150 mg/Tag und bei Niereninsuffizienz (20 – 40 ml/min) 2 x 75 mg/Tag. Relevant ist, dass es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine klinischen Daten gibt. Die Do-

sierung wurde anhand pharmakokinetischer Berechnungen von der FDA festgelegt.

**Cave:**

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist daher erhöhte Vorsicht bei dem Einsatz von Dabigatran geboten, um unerwünschten Wirkungen wie Kumulation oder Blutungen zu vermeiden.

**Therapie von Patienten mit Thrombosen oder Lungenembolien**

**Rivaroxaban** wurde in zwei klinischen Dosisfindungsstudien für die Behandlung der akuten tiefen Beinvenenthrombose eingesetzt. Die Dosierung von 1 x 20 mg Rivaroxaban täglich für drei Monate erwies sich als optimale Therapie. Relevante Nebenwirkungen waren unter der Behandlung nicht aufgetreten [10].

In einer großen klinischen Studie wurde die Wirksamkeit von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin

nach akuter tiefer Beinvenenthrombose geprüft. Die Patienten erhielten entweder Rivaroxaban 2 x 15 mg täglich für zwei Wochen, gefolgt von 1 x 20 mg täglich oral für drei, sechs oder zwölf Monate oder Enoxaparin (körpergewichtsadjustiert subkutan) gefolgt von überlappend eingenommenen Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin oder Acenocoumarol). Die Behandlung mit den oralen Antikoagulanzen wurde auf eine INR von 2,0 bis 3,0 eingestellt. Die Medikation war nicht verblindet [10].

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass unter Rivaroxaban ebenso viele thromboembolische Rezidive über zwölf Monate (2,1%) wie unter der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (3,0%) auftraten. Schwere und klinisch relevante Blutungen kamen bei 8,1 % der Patienten beider Behandlungsgruppen vor. Nach Beendigung der Rezidivprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten entwickelten sich bei bis zu 10% der Patienten

innerhalb eines Jahres thromboembolische Rezidive.

Mit Vitamin-K-Antagonisten konnte der Benefit einer verlängerten oralen Antikoagulation nachgewiesen werden. Die verlängerte Rezidivprophylaxe nach akuter VTE ist jedoch nicht Standard. Es wurde daher in einem doppelblinden Studiendesign überprüft, ob eine um zwölf Monate verlängerte Antikoagulation mit 1 x 20 mg Rivaroxaban täglich einen Vorteil für Patienten nach einem thromboembolischen Ereignis bringt. Die Vergleichsgruppe erhielt keine wirksame Antikoagulation (Plazebo). Nach zwölf Monaten traten bei 7,1% der Patienten unter Plazebo und bei 1,3% der Patienten unter Rivaroxaban thromboembolische Rezidive auf. Schwere Blutungskomplikationen ereigneten sich bei 0,7% der Patienten im Rivaroxaban-Kollektiv, bei Plazebo-Patienten kam es zu keinen schweren Blutungen (nicht signifikant) [10].



**Fazit:** Die Wirksamkeit einer oralen Antikoagulation mit Rivaroxaban zur Akuttherapie und Rezidivprophylaxe über zwölf Monate sowie zur verlängerten Rezidivprophylaxe über weitere zusätzliche zwölf Monate ist somit belegt.

**Anmerkungen:** Einschränkungen in der Übertragbarkeit der Ergebnisse sind in dem offenen und nicht doppelblinden Studiendesign zu sehen. Die Ergebnisse stimmen jedoch mit denen der Pilot-Studien überein. Dies unterstreicht die Reproduzierbarkeit und Richtigkeit der Ergebnisse zur Thrombosetherapie und Rezidivprophylaxe mit Rivaroxaban.

**Dabigatran:** Untersucht wurde auch die Effektivität von **Dabigatran** zur Therapie der akuten tiefen Beinvenenthrombose und zur Rezidivprophylaxe über sechs Monate im Vergleich zu Warfarin [9]. Patienten mit

einer akuten tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie wurden doppelblind und randomisiert entweder mit Enoxaparin (körpergewichtsadjustierte) und überlappend mit INR-adjustiertem Warfarin behandelt oder sie erhielten 2 x 150 mg Dabigatran. Ein thromboembolisches Rezidiv im Verlauf von sechs Monaten erlitten 2,4% der Patienten in der Dabigatran-Gruppe (n= 1.274) und 2,1% der Patienten unter Warfarin (n=1.265). Dies entsprach einem relativen Risiko von 1,1 (95%-Konfidenzintervall von 0,65 – 1,86, p-Wert für Nicht-Unterlegenheit < 0,001).

Schwere Blutungskomplikationen traten bei 1,6% der Patienten unter Dabigatran und bei 1,9% der mit Warfarin behandelten Patienten auf. Leichte Blutungsereignisse waren bei 16,1% des Verum-Kollektivs und bei 21,9% der Vergleichsgruppe zu beobachten. Über Unverträglichkeiten im Magen mit Völlegefühl oder

Übelkeit klagten etwa 9% der Patienten nach Einnahme von Dabigatran [9].

**Fazit:** Die Wirksamkeit von Dabigatran zur Initialtherapie und zur Rezidivprophylaxe nach akuter venöser Thrombose und Lungenembolie ist mit einer Behandlung mit Enoxaparin/Warfarin vergleichbar.

**Anmerkungen:** Ein klinischer Vorteil durch die Behandlung mit Dabigatran im Vergleich zur herkömmlichen Therapie mit Enoxaparin/Warfarin konnte nicht nachgewiesen werden. Der Benefit besteht vor allem in der besseren Steuerbarkeit der Therapie und einer patientenfreundlichen Behandlung.

### **Laufende Studien**

In weiteren Studien wird derzeit **Dabigatran** zur verlängerten Thromboembolieprophylaxe gegen INR

adjustiertes Warfarin (Studienzeitraum 18 Monaten) verglichen. Außerdem wird seine Wirksamkeit zur verlängerten Thromboembolieprophylaxe gegenüber Plazebo geprüft.

In der Studie EINSTEIN-PE wird die Wirksamkeit von Rivaroxaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin bei Patienten mit Lungenembolie geprüft. Das Studienkonzept ist identisch mit der EINSTEIN-DVT-Studie.

Mit **Apixaban**, **Edoxaban** und **Betrixaban** werden derzeit Fallstudien zur Therapie und Rezidivprophylaxe von Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolie durchgeführt. Für Dabigatran sind solche Studien nicht geplant. Die Wirksamkeit von Apixaban zur verlängerten Thromboembolieprophylaxe wird in einer plazebo-kontrollierten Studie ermittelt.

## Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern

Für Patienten mit Vorhofflimmern und einem erhöhten Risiko für embolische Ereignisse könnte die Antikoagulation mit den neuen oralen Faktor-Xa- oder Thrombinhemmern eine bedeutende Alternative darstellen, da bei diesem Patientengut eine Antikoagulation über viele Jahre erforderlich ist. Es wurden daher zahlreiche Projekte initiiert, um verschiedene Substanzen zur Prophylaxe

zerebraler und nicht zerebraler systemischer Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern zu testen. Dieser Beitrag berücksichtigt nur publizierte Untersuchungen mit neuen oralen Antikoagulanzen.

Gemeinsam ist allen Projekten, dass die Patienten ein erhöhtes Risiko für embolische Ereignisse aufweisen müssen, um eingeschlossen zu werden. Dieses Risiko orientiert sich am CHADS<sub>2</sub>-Score (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Fünf Risiken für eine Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern und die zugewiesene Punktzahl nach CHADS<sub>2</sub>-Score

Risikofaktoren	Punkte
Neueres Ereignis einer akuten Herzinsuffizienz	1
Anamnese einer arteriellen Hypertonie	1
Alter > 75 Jahre	1
Diabetes mellitus	1
Anamnestiche TIA/Schlaganfall	2
<b>Summe</b>	<b>6</b>

**Rivaroxaban:** Über 14.000 Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHADS<sub>2</sub>-Score > 2 wurden in der doppelblinden ROCKET-Studie über einen Zeitraum von etwa zwei Jahren mit Warfarin (INR 2 bis 3) oder mit Rivaroxaban (1 x 20 mg) behandelt.

Zerebrale und nicht zerebrale Embolien traten bei 1,7 Patienten pro 100 Behandlungsjahre unter Rivaroxaban und bei 2,15 Patienten pro 100 Behandlungsjahre unter Warfarin auf. Die Verminderung des Risikos betrug 21% (hazard ratio 0,79, 95%-Konfidenzintervall 0,66 - 0,96, p-Wert für Nicht-Unterlegenheit < 0,01). Da

die Studie auf Nicht-Unterlegenheit angelegt war, ist das Ziel Nicht-Unterlegenheit zu belegen, erreicht. Bei Prüfung auf Überlegenheit ergab sich ein p-Wert von 0,015 zugunsten von Rivaroxaban (hazard ratio 0,79, 95%-Konfidenzintervall 0,65 - 0,95). Führt man jedoch eine „Intention to Treat“-Analyse durch, war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr signifikant (p= 0,177, hazard ratio 0,88, 95%-Konfidenzintervall 0,74 - 1,03) (Abb. 2). Über Blutungskomplikationen gibt es in der vorläufigen Publikation keine endgültigen Aussagen [1].

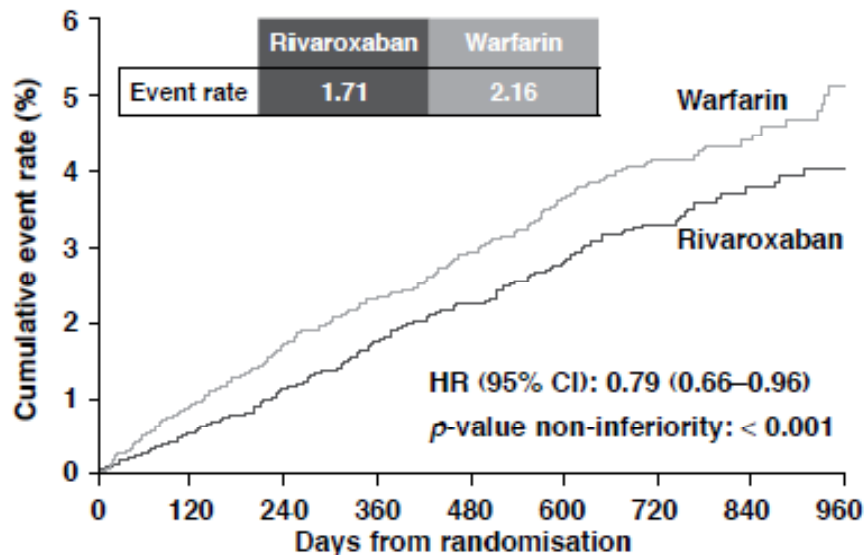


Abbildung 2: Inzidenz zerebraler und nicht-zerebraler embolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Rivaroxaban oder Warfarin (mit freundlicher Genehmigung des Verlages [1])

**Fazit:** Rivaroxaban ist mindestens ebenso wirksam und sicher zur Vermeidung zerebraler und nicht zerebraler Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern wie Warfarin.

**Anmerkungen:** Rivaroxaban wurde stets nur einmal täglich verabreicht. Bei erhöhtem Blutungsrisiko kann daher nicht auf eine niedrigere Dosierung von Rivaroxaban zurückgegriffen werden.

**Apixaban:** Einsatzgebiet der neuen oralen Antikoagulanzen könnten die Patienten sein, die aufgrund ihrer Anamnese nicht ausreichen mit Vitamin-K-Antagonisten versorgt werden. Die Wirksamkeit von Apixaban wurde daher bei 5.600 Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten aus sehr unterschiedlichen Gründen nicht durchgeführt werden

konnte, mit der von Aspirin verglichen (AVERROES-Studie) [4]. Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor nach dem CHADS<sub>2</sub>-Score wurden in die Studie aufgenommen und doppelblind entweder mit Apixaban (2 x 5 mg täglich) oder Acetylsalicylsäure (1 x 81 - 324 mg täglich) behandelt. Eine Untergruppe von Patienten im Alter > 80 Jahren und mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min oder Blutungsneigung erhielten 2 x 2,5 mg Apixaban täglich.

Die Studie wurde vorzeitig beendet, da Patienten unter Apixaban signifikant weniger zerebrale und nicht zerebrale embolische Ereignisse aufwiesen als unter Acetylsalicylsäure (relative Risikoreduktion 0,46, 95%-Konfidenzintervall 0,33 - 0,64,  $p < 0,001$ ). Schwere Blutungskomplikationen traten mit einer jährlichen Frequenz von 1,4% unter Apixaban und 1,2% unter Acetylsalicylsäure (relatives Risiko 1,14, 95%-Konfidenz-

intervall: 0,74 – 1,75,  $p = 0,56$ ) auf. Leichte Blutungskomplikationen waren mit 5,2% pro Jahr seltener als unter Acetylsalicylsäure (4,1%,  $p = 0,04$ ) [4].

Ein Vergleich mit Studienergebnissen zur Inzidenz des Schlaganfalls zeigt, dass Apixaban in dem vorliegenden Projekt sowohl wirksamer als Vitamin-K-Antagonisten als auch wirksamer als die Kombination aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel war. Eine Erhöhung des Blutungsrisikos unter Apixaban im Vergleich zu Acetylsalicylsäure war nicht festzustellen. Hingegen ist die Inzidenz intrakranieller Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten sowie unter der Kombination von Clopidogrel mit Acetylsalicylsäure sehr viel höher.

**Fazit:** Patienten mit Einschränkungen oder Kontraindikationen für eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten stand bisher nur Acetylsalicylsäure als Alternative zur Verfügung.

Apixaban könnte für diese Patienten nach den vorliegenden Ergebnissen eine Alternative darstellen.

**Anmerkungen:** Es handelt sich um Patienten mit einem relativ niedrigen Risikoscore nach CHADS<sub>2</sub>. Die Auswertungen müssen zeigen, ob der Benefit auch für Patienten mit einem hohen CHADS<sub>2</sub>-Score zutrifft. Die Definition der Einschränkung für die Verabreichung von Vitamin-K-Antagonisten war weich. Möglicherweise hätten einige Patienten durch die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten profitiert.

**Dabigatran:** Patienten mit Vorhofflimmern und einem erhöhten Thromboembolierisiko nach dem CHADS<sub>2</sub>-Score wurden entweder mit Dabigatran in zwei verblindeten Dosierungen (2 x 110 mg oder 2 x 150 mg täglich oral) oder in einem offenen Design mit Warfarin (Ziel-INR

2,0 bis 3,0) behandelt [5]. In der Warfarin-Gruppe erlitten 1,69 % der Patienten pro Jahr systemische Embolien im Vergleich zu 1,53 % der Patienten, die 2 x 110 mg Dabigatran erhielten (relatives Risiko 0,91, 95%-Konfidenzintervall 0,74 - 1,11, p = 0,001 für Nicht-Unterlegenheit). In der Gruppe mit 2 x 150 mg Dabigatran waren 1,11% systemische Embolien pro Jahr zu verzeichnen. Dies entspricht im Vergleich zu Warfarin einem relativen Risiko von 0,66 (95%-Konfidenzintervall 0,53 - 0,82, p = 0,001 für Überlegenheit).

Schwere Blutungskomplikationen traten pro Jahr bei 3,36% der Warfarin-Patienten, bei 2,71% der Patienten mit 2 x 110 mg Dabigatran (p = 0,003) und bei 3,11% der Patienten mit 2 x 150 mg Dabigatran (p = 0,31) auf. Die Häufigkeit hämorrhagischer Schlaganfälle war mit 0,38% pro Jahr unter Warfarin höher als in den beiden Dabigatran-Kollektiven (0,12 % unter 2 x 100 mg

Dabigatran,  $p < 0,001$ ; und 0,10% unter 2 x 150 mg Dabigatran,  $p < 0,001$ ). Die Mortalität war in allen drei Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich, jedoch insgesamt am niedrigsten unter der Behandlung mit Dabigatran (2 x 150 mg) [5].

**Fazit:** In einer so genannten Netzwerkanalyse wurde ermittelt, dass systemische Embolien, ischämische Schlaganfälle, jedwede Form eines Schlaganfalls, Mortalität sowie intrazerebrale hämorrhagische Blutungskomplikationen unter Dabigatran (2 x 150 mg) seltener waren als unter Plazebo, Aspirin, Aspirin + Clopidogrel und adjustiertem Warfarin. Bezüglich extrakranieller Hämorrhagien und Myokardinfarkte fanden sich keine Unterschiede zwischen Dabigatran (2 x 150 mg) und Plazebo.

**Anmerkung:** Die Netzwerkanalyse wurde auch für Dabigatran in der Dosierung 2 x 110 mg durchgeführt.

Eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo, Aspirin, Aspirin + Clopidogrel konnte eindeutig belegt werden. Die Verträglichkeit hinsichtlich intrakranieller Blutungen war mit Aspirin und Aspirin + Clopidogrel vergleichbar, intrakranielle Blutungen traten unter adjustierten Vitamin-K-Antagonisten und Warfarin in der RELY-Studie aber seltener auf. Die Häufigkeit extrakranieller Hämorrhagien war für alle Behandlungsgruppen gleich, ebenso die Inzidenz von Myokardinfarkten [8].

### **Laufende Studien**

Die Ergebnisse der Aristotle-Studie (Vergleich von Warfarin mit Apixaban) werden mit diesen Ergebnissen verglichen werden müssen.

Weitere Studien zur Embolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern werden mit **Rivaroxaban, Edoxaban und Betrixaban** durchgeführt.



## **Andere Indikationen**

Bettlägerige Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen bedürfen einer Thromboembolieprophylaxe. Rivaroxaban und Apixaban wurden in großen klinischen Projekten mit jeweils etwa 10.000 Patienten bezüglich ihrer Wirksamkeit im Vergleich zu Enoxaparin geprüft. Während der stationären Behandlung über zehn bis 14 Tage hatten die Patienten doppelblind und randomisiert jeweils den oralen Faktor-Xa-Inhibitor oder Enoxaparin subkutan erhalten. Nach Entlassung wurde die Einnahme entweder mit den Wirksubstanzen Rivaroxaban oder Apixaban oder mit Placebo über einen Behandlungszeitraum von ca. 30 Tagen fortgeführt.

Die MAGELLAN-Studie ist vorgetragen worden. Die Ergebnisse belegen das Proof-of-Concept. 1 x 10 mg Rivaroxaban ist während der stationären Thromboembolieprophylaxe gleich wirksam wie 1 x 40 mg

Enoxaparin. In der ambulanten ca. dreiwöchigen Nachbehandlung treten unter 1 x 10 mg Rivaroxaban weniger Thromboembolien auf als unter Placebo. Blutungskomplikationen sind jedoch in beiden Phasen der Therapie unter Rivaroxaban häufiger. Alle Ergebnisse sind signifikant [12].

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom werden für Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und in Kürze auch für Edoxaban klinische Studien der Phase II und der Phase III durchgeführt. Für Rivaroxaban befindet sich die Phase-III-Studie am Ende der Patienten-Einschlussperiode. Die Behandlung mit Apixaban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurde wegen erhöhter Blutungsereignisse in der Kombination mit Aspirin und Clopidogrel frühzeitig beendet. Apixaban war dabei jedoch in einer relativ hohen Dosierung mit 2 x 5 mg täglich und nicht mit einer niedrige-

ren Dosierung von 2 x 2,5 mg täglich eingesetzt worden. Phase-III-Studien zu Dabigatran und Edoxaban sind noch nicht begonnen worden.

### **Ausblick**

Eine große Anzahl von klinischen Phase-III-Studien zu den neuen oralen Antikoagulanzen sind bereits beendet worden. Als erste Substanz ist Dabigatran bei Vorhofflimmern zur Embolieprophylaxe von der FDA und

einigen anderen nationalen Behörden zugelassen worden.

Derzeit entwickeln mehrere wissenschaftliche Gesellschaften Hinweise zu Dosierungsempfehlungen, Verhaltensvorschläge bei besonderen klinischen Situationen und Standardisierungen von Labormethoden für die verschiedenen neuen oralen Antikoagulanzen.

## Literatur

1. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293: 690-698.
2. Ansell J., Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G (2008). Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* June **133**:160S-198S.
3. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI (2009). Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* **15**:244-252.
4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. (2011). The AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:2342–2352.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
6. Harenberg J (2008). Development of new anticoagulants: present and future. *Semin Thromb Hemost* **34**:779-793.
7. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI (2008). Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* **133**:141S-159S.
8. Roskell NS, Lip GYH, Noack H, Clemens H, Plump JM, Treatment for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus Dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010, 104:1106-15.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. (2009) Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. **361**:2342-2352.
10. The EINSTEIN Investigators (2010): Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* **363**:2499-2510.
11. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM (2008). Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-

Based Clinical Practice Guidelines Chest **133**:340S-380S.

12. Cohen A.:

[http://www.theheart.org/article/1207331.do?utm\\_campaign=newsletter&utm\\_medium=email&utm\\_source=20110405\\_ACC\\_en](http://www.theheart.org/article/1207331.do?utm_campaign=newsletter&utm_medium=email&utm_source=20110405_ACC_en)

Wir danken den Autoren.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Job Harenberg

Medizinische Fakultät Mannheim

Klinische Pharmakologie

Maybachstr. 14

68169 Mannheim

[Job.harenberg@medma.uni-heidelberg.de](mailto:Job.harenberg@medma.uni-heidelberg.de)