

DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANZIEN

Faktor Xa als Target

Von Peter Schweikert-Wehner / Mit Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sind inzwischen drei neue direkte Antikoagulanzen (NOAK) aus der Gruppe der Faktor-Xa-Antagonisten auf dem Markt. Welche Gemeinsamkeiten sie haben und worin sie sich unterscheiden, stellt dieser Beitrag vor.

Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®) sind orale, reversible, hoch selektive und direkte Inhibitoren des aktiven Zentrums von Faktor Xa. Durch die Hemmung beugen sie der Bildung von Thrombin und der Entstehung von Thromben vor.

Alle drei Wirkstoffe sind zugelassen zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) mit mindestens einem Risikofaktor. Dazu zählen zum Beispiel Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Alter über 75 Jahre, Diabetes sowie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken in der Vorgeschichte. Zudem sind sie indiziert zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur Prophylaxe von Rezidiven dieser Erkrankungen.

Inzwischen werden sie immer häufiger als Alternative für die klassischen Vitamin-K-Antagonisten Warfarin und Phenprocoumon eingesetzt. Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban werden

in festen Tagesdosen nach Indikation und potenziell erforderlichen Anpassungen mithilfe von Patientenparametern wie Alter und Kreatinin-Wert dosiert. Die üblichen Erhaltungsdosen sind der Tabelle zu entnehmen. Bei niereninsuffizienten Patienten gelten entsprechend den jeweiligen Fachinformationen Kontraindikationen oder Dosisreduktionen.

Kreatinin-Clearance als Dosisfinder

Zu beachten ist, dass alle neuen Antikoagulanzen unter Angabe der Kreatinin-Clearance, also der Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel, die Zulassung erhalten haben. Zwar geben die neueren Formeln (MDRD und CKD-EPI) die Nierenfunktion besser wieder, doch führen sie als Dosisfinder zu Überdosierungen oder nicht erkannten Kontraindikationen. Sollte das Labor statt der Kreatinin-Clearance die glomeruläre Filtrationsrate angeben haben, muss von Hand umgerechnet werden.

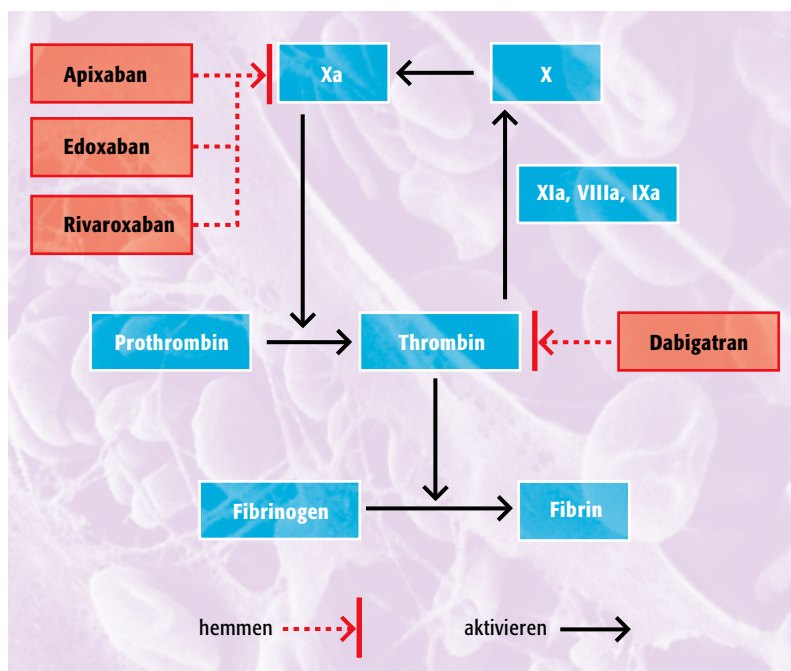
Die meisten Gerinnungs-Laborparameter sind nicht geeignet, das Maß der Gerinnungshemmung zuverlässig anzugeben. So steigt zwar erwartungsgemäß der INR-Wert, erreicht aber bei ausreichender Dosierung nicht den vergleichbaren Zielbereich, der für Vitamin-K-Antagonisten gilt, und ist somit nicht aussagefähig. Aussagekräftiger ist der Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest.

Die Kombination der oralen Gerinnungshemmer mit Thrombozyten-Aggregationshemmern wie ASS oder Clopidogrel, Heparinen oder Heparinoiden, sowie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern kann zu einer Wirkverstärkung inklusive unerwünschter Blutungen führen. Jedoch kann die Kombination im Rahmen eines therapeutischen Konzepts auch durchaus indiziert sein, so zum Beispiel mit Thrombozyten-Aggregationshemmern bei einer koronaren Herzerkrankung mit Vorhofflimmern. Ebenso kann im Rahmen eines Bridgings mit Heparinen, wenn also vor einer Operation die orale Therapie abgesetzt wurde, ein vorübergehender Einsatz beider Substanzgruppen sinnvoll sein. Auf das Bridging kann jedoch aufgrund des relativ schnellen Wirkungseintritts und der im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten kurzen Halbwertszeiten oft verzichtet werden. Beim gleichzeitigen Einsatz steroidal oder nicht steroidal Antirheumatika ist mit einer höheren Inzidenz von Magen-Darm-Blutungen zu rechnen.

Eine Hemmung von Cytochrom-P450 (CYP)-Enzymen und des Transportproteins P-Glykoprotein (P-gp) führt immer zu einer Wirkverstärkung und damit zu höherer Blutungsneigung. Entsprechend hat eine Induktion von CYP niedrigere Blutspiegel und ein höheres Thromboserisiko zur Folge. Zu beachten ist, dass die Induktion meist mehrere Tage bis zur vollen Ausprägung benötigt und bis zu sieben Tage nach dem Absetzen des Induktors wirken kann.

Was tun bei Blutungen?

Edoxaban wird nur zu einem sehr geringen Anteil über CYP-Enzyme metabolisiert. Zu beachten sind daher hier nur P-gp-vermittelte Interaktionen, was als Vorteil gegenüber Rivaroxaban und Apixaban angesehen werden kann. Allerdings zeigte Edoxaban in der zugelassenen Dosierung gegenüber Warfarin bei Patienten mit normaler Nierenfunktion in der Indikation Prophylaxe von Schlaganfällen und Embolien eine leich-



Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban hemmen den Gerinnungsfaktor Xa. Dabigatran ist ein direkter Hemmer des Enzyms Thrombin. Foto: PZ/Wosczyzna

te Unterlegenheit. Bei diesen Patienten scheint die gleichzeitige Gabe von P-gp-Hemmern diese Unterlegenheit auszugleichen.

Kommt es zu Blutungskomplikationen, muss diesen schnell begegnet werden. Neben der Blutstillung sollte ab mittelstarken Blutungen der Gerinnungshemmer abgesetzt werden. Bei schweren Blutungen ist der Prothrombinkomplex (PPSB), welcher die Faktoren II, VII, IX und X enthält, Mittel der Wahl. Spezifische Antidote wie Andexanet alfa und Ciraparantag (PER977) befinden sich in der klinischen Prüfung. /

Literatur beim Verfasser

| | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
|----------------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------|
| Wirkungseintritt | 2 bis 4 Stunden | 3 bis 4 Stunden | 1 bis 2 Stunden |
| Plasmaeiweißbindung | 92 bis 95 Prozent | 87 Prozent | 40 bis 59 Prozent |
| Eliminationshalbwertszeit | 5 bis 13 Stunden | 12 Stunden | 10 bis 14 Stunden |
| Übliche tägliche Erhaltungsdosis | 10 bis 30 mg | 5 bis 10 mg | 30 bis 60 mg |
| Abbau | CYP3A4 CYP2J2 35 % renal (P-gp) | CYP3A4/5 27 % renal Transportproteine: P-gp und BCRP | < 4 Prozent CYP3A4/5 P-gp |

Pharmakokinetische und -dynamische Kenndaten der Faktor-Xa-Antagonisten