

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die zweite Ausgabe von „Labor im Dialog“ fasst die Vorträge des 1. Hirschgartensymposiums und des 6. Regensburger Gerinnungsforums im Herbst dieses Jahres zusammen. Im Mittelpunkt standen die neuen Antithrombotika aus der Sicht der klinischen Studien und des Gerinnungslabors. Mit solchen Fortbildungen wollen wir Sie auch in Zukunft begleiten. Wir dürfen Sie zum Schluss auf die nächsten Veranstaltungen im April und Oktober 2009 aufmerksam machen.

Das Hämostasikum München versteht sich als „Vollanbieter“ hämostaseologischer Labordi-

agnostik: Entnahme und sofortige Verarbeitung der Blutproben vor Ort sind aus Gerinnungssicht das Optimum. Wir bieten Anamneseerhebung und Blutentnahme im Hämostasikum an. Oder Blutproben werden (zusammen mit einem detaillierten Anamnesebogen, den der Patient ausfüllt) durch unseren Kurierdienst abgeholt. Unser Kurier weiß um die besonderen präanalytischen Bedingungen (keine Sammelfahrten). Überweisende Kollegen erhalten nicht nur einen Laborbefund, sondern – nach spätestens 10 Tagen – einen Arztbrief mit therapeutischen Empfehlungen.

## Neue Antithrombotika – Klinische Studien

**Dabigatran (Pradaxa®, Fa. Böhringer Ingelheim) ist seit dem Frühjahr und Rivaroxaban (Xarelto®, Fa. Bayer Healthcare Leverkusen) seit einigen Wochen für die Prophylaxe in der Orthopädie zugelassen. Die Antikoagulation erfährt durch diese innovativen Antithrombotika einen echten Quantensprung, vergleichbar mit der Einführung des niedermolekularen Heparines. Dem Behandler stehen nahezu ideale Antikoagulanzen zur Verfügung, per os einzunehmen, mit sofortigem Wirkungseintritt, mit breitem therapeutischem Fenster, ohne gewichtsadaptierte Dosierung und ohne Labormonitoring.**

Herkömmliche Antithrombotika zeichnen eine Reihe von Limitationen aus. Heparine entfalten nur eine indirekte Wirkung via Antithrombin, bei Antithrombinmangel kommt es zu einem Wirkverlust. Heparine werden parenteral angewendet, was den Arbeitsaufwand steigert. Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II ist eine gefürchtete Komplikation, dies erfordert regelmäßige Laborkontrollen und ggf. die Umstellung auf andere Antikoagulanzen. Unfraktioniertes Heparin führt über einen längeren Zeitraum zu Osteoporose. Für Vitamin-K-Antagonisten ist ein verzögerter Wirkungseintritt und eine lange Wirksamkeit typisch, dies erschwert das Bridging (parallele Gabe von Heparin). Schmale therapeutische Breite und große intra- und interindividuelle Unterschiede machen ein Labormonitoring notwendig. Nahrung und Medikamente interagieren mit Cumarinderivaten. Die Einführung der neuen Antithrombotika brachte hier einen entscheidenden Fortschritt.

**Dabigatranetexilat (Pradaxa®)** ist ein orales Antithrombotikum, das das zentrale Schlüsselenzym der Gerinnungskaskade, das Thrombin, direkt hemmt. Es hat eine Halbwertszeit von 12 bis

17 Stunden. Die Bioverfügbarkeit beträgt 6%, d.h. 94% des nicht resorbierten Etexilats wird fäkal ausgeschieden. Von der resorbierten Dosis wird nun der eigentliche Wirkstoff Dabigatran 20% biliär und 80% renal eliminiert. Die Substanz wurde in zahlreichen Phase II und III-Studien erprobt. BISTRO II diente der Dosisfindung. Mit 2x 150 mg oder 1x300 mg war ein ausgewogenes Effektivitäts-Sicherheits-Profil zu erzielen (1). In diesem Dosisbereich wurde die Phase III-Studien RENOVATE (primäre Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüftgelenk-) und RE-MODEL (nach elektivem Kniegelenkersatz) durchgeführt. Für beide Studien wurden als primärer Endpunkt im Hinblick auf die Effektivität venöse Thromboembolien plus Gesamtmortalität, im Hinblick auf die Sicherheit Blutungsereignisse jedweder Art gewählt. Sekundäre Endpunkte waren u.a. Lebertoxizität (nach den Erfahrungen mit Ximegalatran, einem direkten Thrombininhibitor, der deswegen vom Markt genommen werden musste) und akute koronare Ereignisse (2,3). RENOVATE verglich Enoxaparin 40mg 1x/die mit Dabigatran 150 bzw. 220 mg 1x/die (bei eingeschränkter Nierenfunktion 75 bzw. 110 mg) bis Tag 28-35. Die Studie war als multizentrische, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie ausgelegt. Die Effektivität wird mit 8,6% bzw. 6,0% gegenüber 6,7% beim Enoxaparin angegeben, die Sicherheit mit 1,3% bzw. 2,0% (hier nur schwere Blutungen) gegenüber 1,6% beim Enoxaparin. Dabigatran war dem Enoxaparin also nicht unterlegen. Ähnliches gilt für RE-MODEL. Verglichen mit RENOVATE wurde hier leitliniengemäß max. 6-10 Tage behandelt. Die Effektivität wird mit 40,5% bzw. 36,4% gegenüber 37,7% beim Enoxaparin beziffert, die Sicherheit mit 1,3% bzw. 1,5% (wiederum nur schwere Blutungen) gegenüber 1,3% beim Enoxaparin. Wurden nur die symptomatischen Venenthrombosen herangezogen, war Dabigatran (220mg) dem Enoxaparin signifikant

überlegen (0,1% gegenüber 1,2%). Beide Phase III-Studien zusammengefasst waren kein Rebound akuter Koronareignisse und keine Lebertoxizität festzustellen.

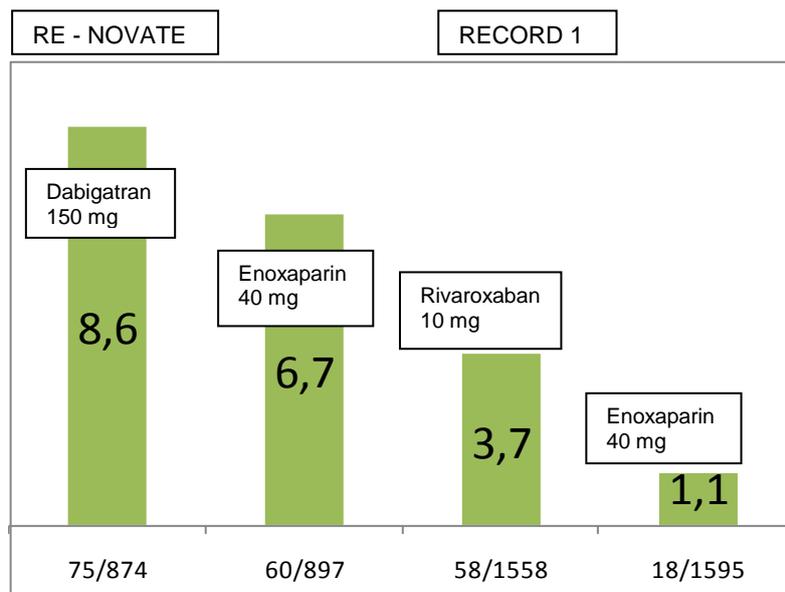
**Rivaroxaban (Xarelto®)** inhibiert direkt den aktivierten Faktor X, der an der Schnittstelle des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungsweges liegt. Die Halbwertszeit beträgt 9 bis 11 Stunden. Ein Drittel der Dosis wird unverändert renal ausgeschieden. Von der resorbierten Dosis werden nach Metabolisierung in der Leber je die Hälfte renal bzw. biliär eliminiert. Auch hier wurden Phase II und III-Studien auf den Weg gebracht. ODIXa-HIP diente zur Dosisfindung. 10mg wurden bei einem sehr breiten therapeutischen Fenster für die Phase III-Studien ausgewählt. RECORD 1 und 3 befassten sich mit der primären Thromboembolieprophylaxe nach elektivem Hüftgelenk- bzw. Kniegelenkersatz. Die primären und sekundären Endpunkte wurden ähnlich der Dabigatran-Erprobung definiert. Als Sicherheitsendpunkt wurden schwere Blutungen ab der ersten Dosis bis 2 Tage nach der letzten Dosis festgelegt (4,5). Auch das Studiendesign unterscheidet sich nicht gravierend. Bei RECORD 1 wurde über 36±4 Tage behandelt, bei RECORD 3 über 13±2Tage. RECORD 1 brachte zutage, dass der primäre Wirksamkeitsendpunkt in 3,7% der mit Rivaroxaban Behandelten gegenüber 1,1% der mit Enoxaparin Behandelten eintrat. Schwere venöse Thromboembolien traten bei 2,0% bzw. 0,2% auf. Rivaroxaban war also überlegen. Bei der Sicherheit gab es keine Unterschiede (0,3% gegenüber 0,1%). RECORD 3 ergab ein ähnliches Bild (5). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt trat bei 9,6% gegenüber 18,9% ein (Sicherheit 0,6 % gegenüber 0,5%). Auch Rivaroxaban zeigte keine Lebertoxizität.

*Es stellt sich die Frage nach der Vergleichbarkeit der Studien. Enoxaparin war scheinbar in den Rivaroxaban-Zulassungsstudien effektiver als in den Dabigatran-Studien. Ein Grund ist der längere Behandlungszeitraum bei den Rivaroxaban-Zulassungsstudien. Beide Präparate wurden bis dato noch nicht unmittelbar gegeneinander getestet, große multizentrische Studien zu diesem wissenschaftlich und klinisch spannenden Thema sind auch in naher Zukunft nicht geplant. Es wäre daher nicht haltbar, dem einen oder anderen Präparat vorab eine höhere Wirksamkeit zuzugestehen. Die höhere Effektivität von Rivaroxaban gegenüber Enoxaparin bleibt dennoch eine interessante Beobachtung. Derzeit sind Phase-III-Studien beider Substanzen für den Einsatz bei Therapie einer venösen Thromboembolie, Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom im Gange.*

Beide neuen Antithrombotika gewähren eine Fülle von Vorteilen gegenüber den gewohnten Antikoagulanzen: orale Einnahme, fixe Dosierung, direkte Wirkung im Hämostasesystem, rasche Wirkung, geringer Prozessaufwand, kein Labormonitoring, keine HIT und keine Lebertoxizität.

- (1) Eriksson et al. Thromb Haemost 2005 Jan;3:103-11
- (2) Eriksson et al. Lancet 2007 Sep 15;370:949-56
- (3) Eriksson et al. JTH 2007 Nov;5:2178-85
- (4) Eriksson et al. N Engl J Med 2008 Jun 26;358:2765-75
- (5) Lassen et al. N Engl J Med 2008 Jun 26;358:2776-86

Priv.-Doz. Dr. Markus Pihusch,  
Internistische Gemeinschaftspraxis Dres. Pihusch,  
Rathausstraße 14, 83022 Rosenheim



Venöse Thromboembolien plus Mortalität  
(primärer Endpunkt Effektivität)

## Neue Antithrombotika - Labormonitoring und Auswirkung auf Laborwerte

**Die neuen Antithrombotika, Dabigatran wie auch Rivaroxaban, müssen im Gegensatz zur oralen Antikoagulation mit Marcumar nicht mit Hilfe von Laborgrößen gesteuert werden. Dies trifft auch für die Therapie mit niedermolekularem Heparin zu. Dennoch zeigen gerade die Erfahrungen mit niedermolekularem Heparin, dass bestimmte klinische Situationen ein Labormonitoring erfordern. Gibt es auch für die neuen Antithrombotika „Ausnahmeindikationen“?**

Labormonitoring ist immer dann sinnvoll, wenn eine Überdosierung vermutet wird, Arzneimittelinteraktionen nicht auszuschließen sind, bei schwankender Bioverfügbarkeit, wenn sich pharmakologisch aktive Metaboliten anhäufen können oder wenn, wie für Marcumar bekannt, eine beträchtliche intra/interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik anzunehmen ist. Absorption, Proteinbindung, Verteilung und Elimination beeinflussen den Medikamentenspiegel. Hier sind insbesondere Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion als klinisch bedeutsame Variablen zu nennen. So unterstützt die Bestimmung des Anti-Faktor Xa-Spiegels die Dosisfindung von niedermolekularem Heparin bei Patienten mit sehr niedrigem/hohem Körpergewicht oder mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Wie wirken sich Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion auf die **Pharmakokinetik** von Dabigatran und Rivaroxaban aus? Der Spitzenspiegel nach Verabreichung von Dabigatran zeigt eine Altersabhängigkeit. Der Alterseffekt spiegelt dabei die mit dem Alter zunehmend eingeschränkte Nierenfunktion wieder. Der mittlere Talspiegel (bei 2x 150 mg/Tag) im steady-state ist 78 ng/ml. Bei moderater Einschränkung der Nierenfunktion (Clearance 31-50 ml/min) beträgt der Spitzenspiegel 180 ng/ml, bei schwerer Einschränkung (10-30 ml/min) 240 ng/ml. Bei moderater Nierenfunktion liegt demnach der Spitzenspiegel um das Dreifache oberhalb des Talspiegels (1,2).

Hohes Körpergewicht wirkt sich (nach 10mg) nicht auf den Rivaroxaban-Spiegel aus, Probanden mit einem Körpergewicht < 50 kg hatten um bis zu 24% höhere Plasmaspiegel. Wie für Dabigatran lässt sich auch für Rivaroxaban ein Alterseffekt nachweisen, der ebenso Ausdruck der nachlassenden Nierenfunktion ist (3). Bei moderater (30-49 ml/min) oder schwerer (<30 ml/min) Einschränkung der Nierenfunktion war der Bergspiegel mit 206 ug/l bzw. 232 ug/l nur wenig höher als der Bergspiegel der Kontrollgruppe (172 ug/l) (4). *Die Nierenfunktion beeinflusst den Dabigatran-Spiegel also weit aus mehr als den Rivaroxaban-Spiegel.*

Welche **Laborgrößen** sprechen besonders auf Dabigatran und Rivaroxaban an? Neben dem Dabigatran ist auch Hirudin ein direkter Thrombininhibitor. Es ist zugelassen für die Therapie einer heparininduzierten Thrombozytopenie vom Typ II. Empfohlen wird zur Steuerung die Bestimmung der aPTT. Doch gerade

die aPTT zeigt eine schlechte Dosis-Wirkungs-Beziehung. Im niedrigen Dosisbereich steigt die aPTT noch linear mit dem Plasmaspiegel an. Im mittleren und hohen Dosisbereich gibt die aPTT nur unzulänglich den Hirudin-Plasmaspiegel wieder, große Spiegelunterschiede führen oftmals nur zu minimalen Änderungen der aPTT. Eine auch im hohen Bereich linear messende Methode ist die sogenannte Ecarin-Clotting-Zeit (ECT), ein kaum gebräuchlicher, aber einfach zu applizierender Test. Auch unter Dabigatran verlängert sich die aPTT. Wie bei Hirudin ist die Dosis-Wirkungsbeziehung im unteren Dosisbereich schön linear, dann wird die Kurve „flach“. Und auch hier scheint die ECT die geeignetere Methode zu sein, die Methode spricht besser auf Dabigatran an, die Kurve ist „steil“. Bei moderater Nierenfunktionseinschränkung verlängerte sich die ECT um das Doppelte, die aPTT nur um das 1,3-Fache (5). Der Plasmaspiegel liegt dabei im ungünstigen „flachen“ Teil der Dosis-Wirkungs-Kurve.

Da Rivaroxaban eine Anti-Faktor Xa-Wirkung entfaltet, sollte die schon vom Monitoring von niedermolekularem Heparin her bekannte Anti-Faktor Xa-Bestimmung die geeignetste Methode sein. Dem ist nicht so, die Anti-Faktor Xa-Bestimmung zeigt die gleiche ungünstige Dosis-Wirkungs-Kurve wie die aPTT bei Hirudin und Dabigatran (6). Bei moderater Nierenfunktionseinbuße wird wiederum der ungünstige „flache“ Teil der Kurve angesprochen. Die Prothrombinzeit, die in die Thromboplastinzeit nach Quick umgerechnet werden könnte, zeichnet sich dagegen durch eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung aus. *Als die besten Methoden dürfen gegenwärtig die ECT zur Steuerung von Dabigatran und die Prothrombinzeit zur Steuerung von Rivaroxaban gelten.* Die Prothrombinzeit, nicht der Quickwert darf verwendet werden, da nur die Prothrombinzeit linear mit dem Plasmaspiegel ansteigt.

Auf lange Sicht könnte mit der Prothrombinase-induzierten Clotting Time (PiCT) ein Test zur Verfügung stehen, mit dem beide Antithrombotika gesteuert werden können (7). Schon jetzt spricht die PiCT gleich gut auf unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin wie auch Hirudin an (8). Zur validen Messung von Rivaroxaban sind Modifikationen des Tests erforderlich (9).

Pharmakokinetik und -dynamik beider Antithrombotika wurden ausreichend beschrieben. *Letztlich werden erst klinische Beobachtungen zeigen, ob tatsächlich ein Labormonitoring bei eingeschränkter Nierenfunktion Sinn macht.* Die höheren Plasmakonzentrationen von Dabigatran oder Rivaroxaban könnten u.U. auch ohne ernsthafte Blutungskomplikationen toleriert werden.

Noch sind beide Arzneimittel nur für die kurzzeitige Prophylaxe zugelassen. Bei künftig langfristiger Anwendung ist neben dem Labormonitoring zu klären, wie sich die neuen Antithrombotika auf die Gerinnungsdiagnostik auswirken, so etwa auf das Thrombophiliescreening. Hier ist die Datenlage noch sehr spärlich. Unsere Erfahrungen mit Hirudin sind nützlich, die Auswirkungen zumindest von

Dabigatran im gewissen Umfange vorherzusagen. Als thrombininhibierender Stoff wird Dabigatran alle jene Tests beeinflussen, die die Fibrinogenbildung mittels Thrombin – wir sprechen von koagulometrischen Tests – nutzen. Nebenstehende Tabelle gibt einen Überblick, in welche Richtung sich die Werte verschieben werden. Chromogene oder immunologische Tests bleiben von den Thrombininhibitoren unberührt. Die Auswirkungen sind sehr weitreichend, so dass nur eine enge Abstimmung zwischen klinisch tätigen Kollegen und Labor eine korrekte Interpretation der Laborgrößen zulassen wird.

1. Stangier et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292-303.
2. Stangier et al. Clin Pharmacokinet 2008;47:47-59.
3. Kubitz et al. Blood 2005; 106:1872
4. Halabi et al. Blood 2006;108:913.
5. Troconiz et al. J Clin Pharmacol 2007;47:371-82
6. Kubitz et al. Con Pharmacol Ther 2005;78:412-21.
7. Schöni. Pathophysiol Haemost Thromb 2005;34:234-40.
8. Calatzis et al. Haemostasis 2000;30:172-4.
9. Harder et al. Thromb Res 2008 June 20

Priv.-Doz. Dr. Christian M. Schambeck  
(siehe Impressum)

## Veranstungshinweis

Am *Samstag, den 4. April 2009* findet zwischen 10:00 und 13:00 Uhr das **2. Hirschgarten-symposium** mit dem Thema: „**Thrombophilie und gynäkologisch-geburtshilfliche Risiken**“ statt.

Diskutiert werden hämostaseologische Belange bei oraler Kontrazeption, oraler postmenopausaler Hormonsubstitution, Östrogenrezeptormodulatoren,

### Herausgegeben von:

## Hämostasikum München

Priv.-Doz. Dr. med.

**Christian M. Schambeck**

Laborarzt – Hämostaseologie

Haderunstr. 10

81375 München

Tel. 089/520 46 16-0, Fax: -16

E-Mail: info@haemostasikum.de

Internet: www.haemostasikum.de

	Dir. <u>Thrombin-</u> <u>Inhibitor</u>	Dir. <u>Faktor Xa-</u> <u>Inhibitor</u>
aPTT	++	+
TPZ	+	++
Einzelfaktoren	-	
Fibrinogen (Clauss)	-	
APC-Ratio	+	
AT (Thrombinmethode)	+	
AT (Anti-FXa-Methode)	o	
PS-Aktivität	+	
Protein C chrom.	o	
Lupus Antikoagulanz	+	
Anti-Cardiolipin-Ak	o	
Anti-β2Glycoprotein I-Ak	o	
Aggregometrie		o (nicht TRAP)

### Einfluß der neuen Antithrombotika auf Gerinnungsteste

Abortneigung, Hormonstimulation und Schwangerschaftsthrombose. Ca drei Wochen vor der Veranstaltung ergeht eine gesonderte Einladung.

Am *Samstag, den 17. Oktober 2009* wird das **2. Seeoner Gerinnungsforum** stattfinden. Thema dieser Veranstaltung ist die **Thrombozyten-aggregationshemmung**, u.a. Nichtansprechen von Aspirin und Clopidogrel.