

Neue orale Therapieformen

Auf dem Weg zum idealen Antikoagulans

BASEL – Seit etwa 50 Jahren gelten Heparin und Vitamin K-Antagonisten als Standard in der Thromboseprophylaxe. Diese Substanzen haben jedoch zahlreiche Nachteile. In den letzten Jahren kamen weitere Substanzen dazu, die dem Ideal eines Antikoagulans bereits sehr nahe kommen.

An der 77. Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin, stellte **PD Dr. Wolfgang Korte**, Kantonsspital St. Gallen, die Kriterien eines idealen Antikoagulans¹ vor:

- orale Einnahme, einmal täglich
- verlässliche und berechenbare Wirkung
- breites therapeutisches Fenster

- fixe Dosis
- kein Monitoring notwendig
- wenig Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln

Einige der neuen oralen Thrombosehemmer kommen dem idealen Antikoagulans bereits ziemlich nahe: Rivaroxaban und Apixaban hemmen direkt den Faktor Xa (FXa), Dabigatran und Ximelagatran funktionieren

als direkte Thrombin-Inhibitoren. Apixaban und Dabigatran sind in der Schweiz allerdings noch nicht auf dem Markt. Ximelagatran wurde im Jahr 2006 wegen Lebertoxizität zurückgezogen.

Eigenschaften des FXa-Hemmers Rivaroxaban

Das Antikoagulans Rivaroxaban (Xarelto®) ist seit einigen Monaten in der Schweiz zur Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten zugelassen (z. B. Hüft- und Knieprothesen).² Rivaroxaban hemmt den FXa sowohl in der frei-

en Form als auch innerhalb eines Thrombus. Das Medikament hat jedoch keinen direkten Einfluss auf das Thrombin. Ein einziges Molekül FXa produziert etwa 1 000 Thrombinmoleküle.^{2,3} Es ist daher zu vermuten, dass die FXa-Inhibition effizienter ist als die Thrombin-Hemmung.

Im Vergleich zu Thrombin-Hemmern haben FXa-Hemmer ein breites therapeutisches Fenster, was die Dosierung des Medikaments erleichtert. Bezüglich der Prävention von venösen Thrombembolien nach grösseren orthopädischen Operationen reicht eine

Dosis von 10 mg täglich aus.^{4, 6-9} Die Dosierung erfolgt unabhängig vom Körpergewicht, Alter und Geschlecht. Auch bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance zwischen 80 und 30 ml/min.) ist keine Dosisanpassung notwendig.^{2, 5}

Rivaroxaban besitzt noch eine andere Eigenschaft eines idealen Antikoagulans: Ein Monitoring ist unnötig. Nur in speziellen Situationen (z. B. bei einer Blutung) kann eine Messung des Rivaroxaban-Spiegels im Blut notwendig sein. Bislang existiert aber noch keine validierte Messmethode.

RECORD 1 bis 4

Oral von Vorteil

BASEL – Die neuen oralen Antikoagulanzien haben das Potenzial, die Vitamin K-Antagonisten sowie die parenteralen Antikoagulanzien abzulösen. Für die Prophylaxe von Thrombosen bei Hüft- und Kniegelenkersatz gibt es bereits einige Studien, welche die Wirksamkeit des neuen oralen Antikoagulans Rivaroxaban belegen.

Professor Dr. Henri Bounameaux, Direktor des Departements Innere Medizin am Universitätsspital Genf, legte einige der Studien zu den oralen Antikoagulanzien vor.

Oral versus parenteral

Die vier Phase III-Studien, die innerhalb des RECORD-Programms („Regulation of Coagulation in Orthopaedic Surgery to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism“) durchgeführt wurden, verglichen die Wirkung von Rivaroxaban (Xarelto®) mit derjenigen des niedermolekularen Heparins Enoxaparin (Abb. 1).^{6,7,8,9}

Insgesamt wurden 12 700 Patienten nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatz-Operationen in die vier Studien eingeschlossen. Die Studienteilnehmer waren zwischen 18 und 93 Jahren alt. Als primäre Endpunkte der Studien galten jede tiefe Venenthrombose (bestätigt durch eine Phlebografie), nicht-tödliche Lungenembolien und die Gesamtmortalität. Hauptsächlicher Endpunkt bezüglich Sicherheit war eine schwere Blutung nach der ersten Verabreichung und bis zwei

Tage nach der letzten Dosis. Für die Zulassung in der Schweiz massgeblich waren die RECORD-Studien 1 bis 3.

Orales Antikoagulans ist überlegen

Die RECORD 1-Studie⁶ zeigte, dass die Patienten mit einem Hüftgelenkersatz unter Rivaroxaban deutlich weniger tiefe Venenthrombosen (TVT) erlitten als unter Enoxaparin (70 % relative Risikoreduktion; Abb. 2). Bei beiden Substanzen war das Sicherheitsprofil etwa gleich gut. Es kam kaum zu schweren Blutungen oder Blutungen im Bereich des operativen Eingriffs. Ähnliche Resultate ergab die RECORD 3-Studie⁸ mit Patienten, die einen Kniegelenkersatz bekamen (Abb. 2). Hier gab es generell mehr TVT als in der ersten RECORD-Studie, aber auch hier war Rivaroxaban dem Enoxaparin überlegen. Das Sicherheitsprofil war vergleichbar.

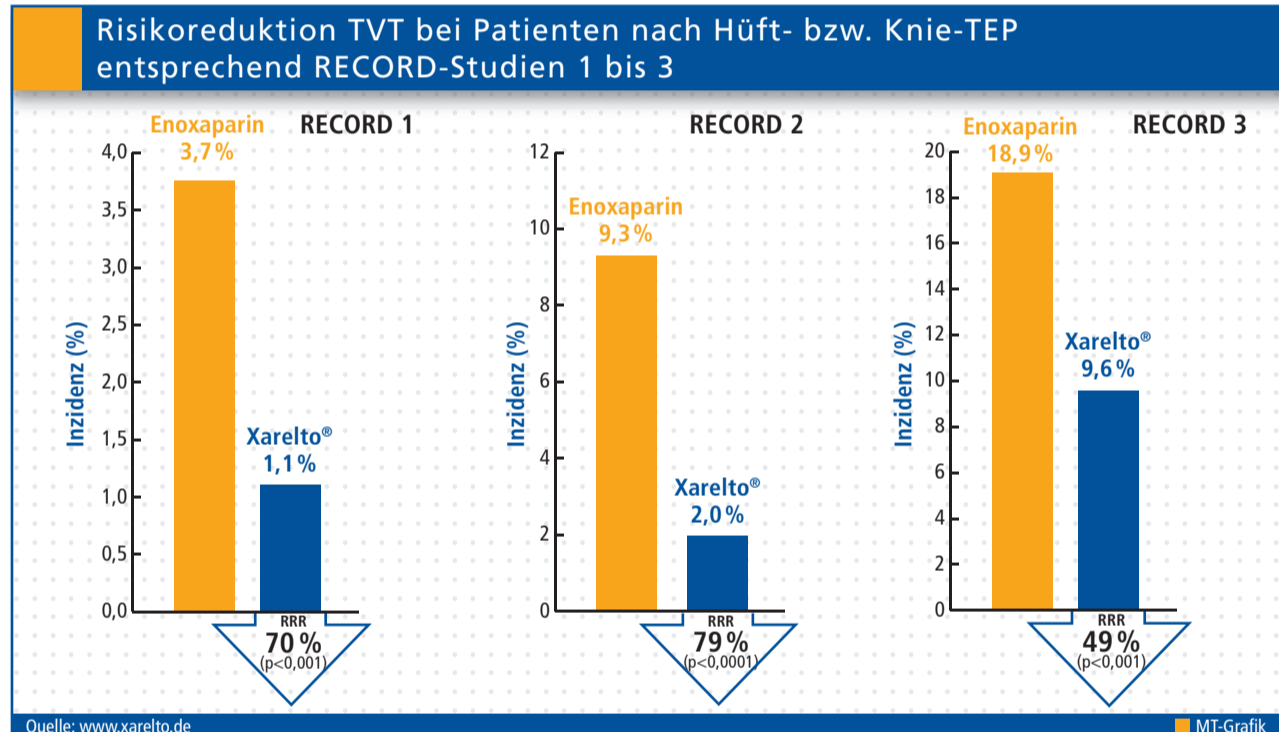


Abb. 2: Ergebnisse der für die Zulassung in der Schweiz relevanten Studien RECORD 1, RECORD 2 und RECORD 3

RECORD 2-Studie⁷ zeigte, dass eine Thromboseprophylaxe mit Rivaroxaban nach Hüftgelenkersatz während 35 Tagen einem nur kurzen Behandlungsregime mit Enoxaparin von 12 Tagen – ein in gewissen Ländern übliches Vorgehen – deutlich überlegen ist. Das relative

Risiko für eine TVT reduzierte sich unter Rivaroxaban um 79 % verglichen mit Enoxaparin (Abb. 2). Die Sicherheit beider Substanzen entsprach etwa dem der RECORD-Studien 1 und 3.

In der RECORD 4-Studie⁹ mit Patienten nach Kniegelenkersatz erhöhte man die Enoxaparin-Dosis gemäss dem in den USA üblichen Dosierungsschema von 40 auf 60 mg täglich. Aber selbst im Vergleich zur höheren Dosierung von Enoxaparin betrug die relative Risikoreduktion für eine TVT in dieser Studie 31 % zugunsten von Rivaroxaban.

Referenzen:

- 1 Hirsh J et al., Current anticoagulant therapy-unmet clinical needs. *Thrombosis Research* 2003; 109: 1–8
- 2 Schweizerisches Arzneimittelkompendium 2009
- 3 Ansell J et al., Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5: 60–64
- 4 Eriksson BI et al., A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement.

- 5 Halabi et al., Effects of renal impairment on the pharmacology of rivaroxaban (BAY 59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Blood* 2006; 108: Abstract 913
- 6 Eriksson BI et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26; 358: 2765–2775
- 7 Kakkar AK et al., RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul 5; 372: 31–39
- 8 Lassen MR et al., RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26; 358: 2776–2786
- 9 Turpie AG et al., RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009 May 16; 373: 1673–1680

Studie	Therapiedauer	Patienten randomisiert	
		Enoxaparin	Rivaroxaban
RECORD1 (Hüft-TEP)	35 ± 4 Tage	35 ± 4 Tage	n=4541
RECORD2 (Hüft-TEP)	12 ± 2 Tage danach Plazebo	35 ± 4 Tage	n=2509
RECORD3 (Knie-TEP)	12 ± 2 Tage	12 ± 2 Tage	n=2531
RECORD4 (Knie-TEP)	12 ± 2 Tage	12 ± 2 Tage	n=3148

Abb. 1: Übersicht über das RECORD-Studienprogramm

Gekürzte Fachinformation Xarelto® (Rivaroxaban): Direkter Faktor Xa-Inhibitor. Z: Filmtablette zu 10 mg Rivaroxaban. I: Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen. D: 1x täglich 10 mg. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen, akute bakterielle Endokarditis, Blutungen, schwere Lebererkrankung, schwere Niereninsuffizienz, akute gastrointestinale Ulzera, Schwangerschaft, Stillzeit. VM: Niereninsuffizienz, Blutungsrisiko und hämorrhagische Diathese, kurz zurückliegender hämorrhagischer Schlaganfall, intrakranielle oder intrazerebrale Hämorrhagien, kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzera/ulzerative Erkrankungen, schwere Hypertonie, vaskuläre Retinopathie, intraspinale oder intrazerebrale Gefässanomalien, kurz zurückliegende Hirn-, Spinal-, Augen-OP. **Häufigste UAW:** Blutungen, postoperative Anämie, Nausea, transiente Leberenzym erhöhungen (ASAT, ALAT), erhöhte g-GT. **IA:** Starke CYP 3A4 + P-gp-Inhibitoren (Ritonavir, Ketoconazol), Vitamin K-Antagonisten, Plättchenaggregationshemmer in Kombination mit NSAR, starke CYP 3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut), Beeinflussung von Gerinnungsparametern. **Stand Information:** Dez. 2008. Packungen: 10, 30 oder Klinikpackung 100 Filmtabletten (B), kassenzulässig. Für weitere Informationen siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz. Vertrieb: Bayer (Schweiz) AG, Bayer Schering Pharma, Grubenstr. 6, 8045 Zürich.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: Bayer (Schweiz) AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. med. André Lauber, Winfried Powollik
Layout: Manuela Fuchs
Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

HC-2009-07-0011.d MT 28-33/2009