Hämatologie: Rivaroxaban, der neue Stern am Himmel der oralen Antikoagulation?

Franziska Demarmels Biasiutti, Bernhard Lämmle
Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Bern

Kein Arzt, der an den Tücken der Coumarinbehandlung nicht schon beinahe verzweifelt wäre, viele Patienten, die deren letzten Tag herbeisehnen: die unverzichtbaren Laborkontrollen, die Dosisanpassungen bei Vitamin-K-reicher oder -armer Kost, bei neu eingeführten oder abgesetzten interferierenden Medikamenten, bei Durchfall oder Erbrechen, bei Änderung der Essensgewohnheiten, ganz zu schweigen von Patienten, die aufgrund der neulich entdeckten Polymorphismen oder Mutationen von Proteinen, welche im Vitamin-K- (VKOR-) oder Coumarin-(Cyp2C9-)Metabolismus involviert sind, entweder minimale oder beängstigend hohe Coumarindosen benötigen und noch immer nicht korrekt eingestellt sind, all diese Hürden machen die seit den 1940er Jahren verfügbare Coumarintherapie zur stetigen Herausforderung für Arzt und Patient.

Der Traum vom idealen Antikoagulans, welches kein Labormonitoring benötigt, trotzdem wirksam und sicher ist, einen raschen Wirkungseintritt zeigt und keine Interaktionen mit Nahrung und Medikamenten aufweist, ging in den 1990er Jahren mit den niedermolekularen Heparinen, den kurz- bzw. langwirksamen Pentasacchariden Fondaparinux und Idraparinux sowie dem Bivalirudin und dem Argatroban nur teilweise in Erfüllung; deren ausschliesslich parenterale Applikationsform für die langfristige Anwendung ist nicht ideal.

Gelöst schien das Problem 2005 mit der Entwicklung von Ximelagatran, einem oralen hochselektiven direkten reversiblen Thrombin-Hemmer, welcher 12-stündlich gewichtsunabhängig und ohne Labormonitoring verabreicht wird. Trotz gleicher Wirksamkeit mit niedermolekularen Heparinen, wie sie in mehreren randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte, musste Ximelagatran wenige Wochen nach erfolgter Zulassung wegen teilweise schwerer Hepatotoxizität wieder vom Markt genommen werden [1].

Schon ist ein weiterer direkter reversibler oraler Thrombinhemmer mit denselben Vorteilen wie Ximelagatran in fortgeschrittener Evaluation: das Dabigatran Etexilate [2]. In den bereits publizierten randomisierten doppelblinden Studien hat Dabigatran in einer Dosis von 150 bzw. 220 mg einmal täglich bei der Prävention der tiefen Venenthrombose nach Hüft- bzw. Knie-Totalprothesen-Operation hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit mindestens so gut abgeschnitten wie Enoxaparin 40 mg täglich. Dabei wurde auch kein Unterschied beim Verlauf der Leberenzyme beobachtet.

Am weitesten fortgeschritten in der Evaluation ist Rivaroxaban, ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der gewichtsunabhängig dosiert und zu ⅔ hepatisch metabolisiert, zu ⅓ renal unverändert eliminiert wird und dies mit einer Halbwertszeit von 5 bis 9 bei jungen bzw. 11 bis 12 Stunden bei älteren Individuen. Die Ergebnis-

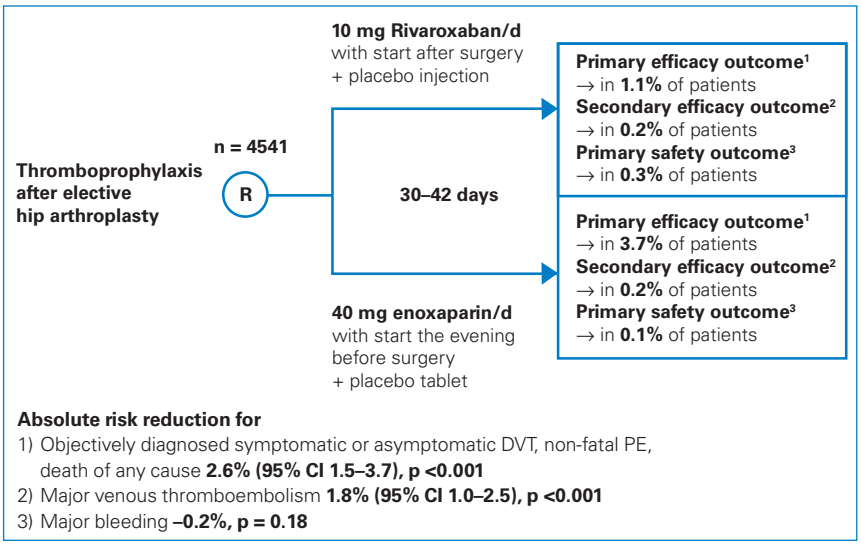

Abbildung 1A

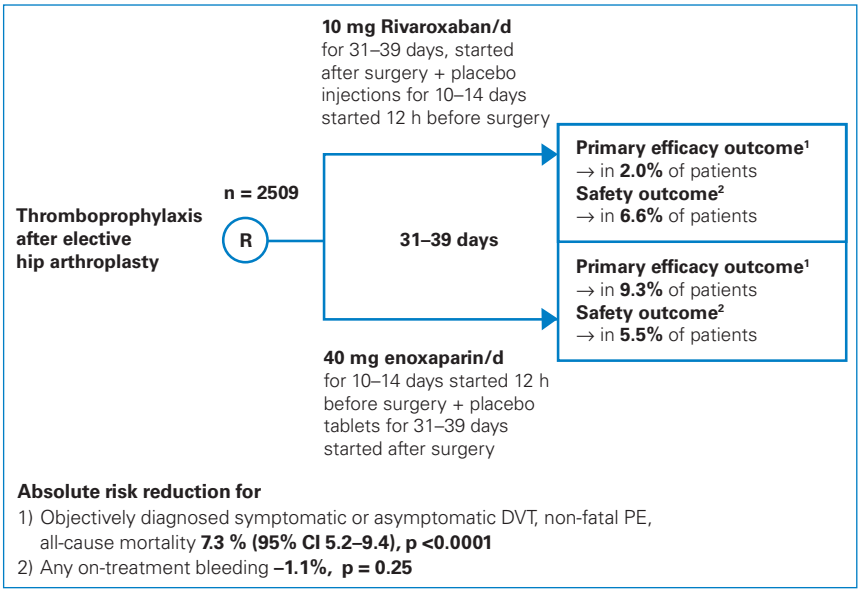

Abbildung 1B

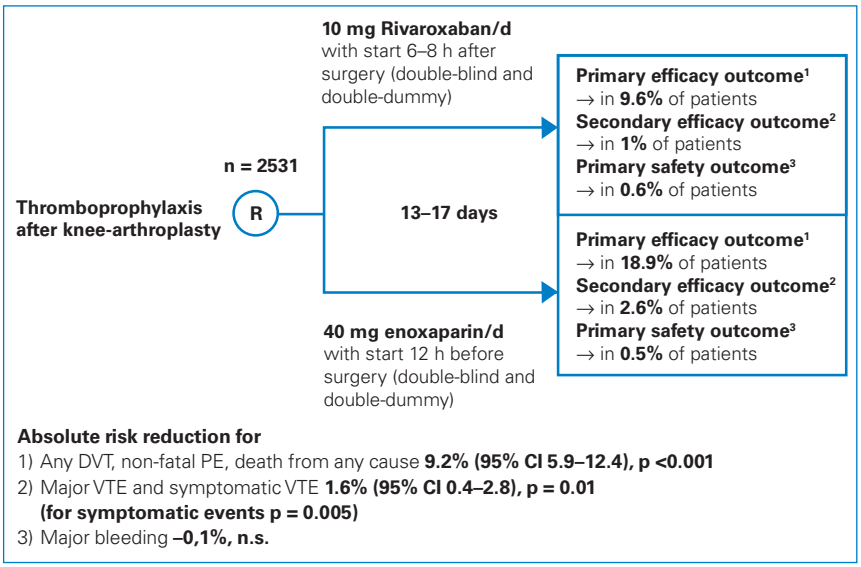

Abbildung 1C

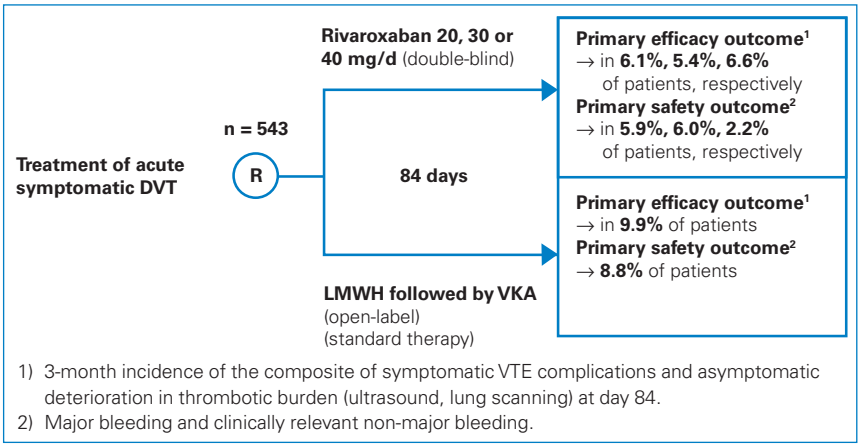

Abbildung 2
Einstein-DVT (dose-finding study).

se der drei bereits publizierten randomisierten doppelblinden Studien (Abb 1A–C) mit Vergleich von 10 mg Rivaroxaban vs. Enoxaparin 40 mg je einmal täglich nach orthopädischen Eingriffen waren sehr ermutigend. Die Record-1- [3] und -2-Studien [4] haben gezeigt, dass 10 mg Rivaroxaban bei vergleichbarer Sicherheit signifikant wirksamer ist als 40 mg Enoxaparin bei der Verhütung von thromboembolischen Komplikationen nach elektiver Hüftchirurgie. Dieselbe Aussage kann für die elektive Kniechirurgie gemacht werden, basierend auf den Resultaten der Record-3-Studie [5]. Und in der Einstein-Dosisfindungsstudie [6] (Abb. 2), einer Phase-2-Studie, welche bei der Therapie der tiefen Venenthrombose Rivaroxaban in einer Dosierung von 20 mg, 30 mg bzw. 40 mg täglich mit einer Standardtherapie bestehend aus einem niedermolekularen Heparin in Standarddosierung gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten vergleicht, hat Rivaroxaban sowohl bezüglich Wirksamkeit als auch Sicherheit sehr gut abgeschnitten. Phase-3-Studien laufen bereits für die Initialtherapie (3–12 Monate), aber auch für die extendierte Therapie nach 6 bis 12 Monaten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass mit dem in sehr sorgfältig durchgeführten Studien evaluierten Rivaroxaban ein wirksames und sicheres Antikoagulans in der Pipeline ist, welches die Antikoagulation in mancher Hinsicht revolutionieren dürfte. Allerdings stammen die günstigen Erfahrungen mit Rivaroxaban bisher ausschliesslich aus dessen kurzfristigem Einsatz in Studien entsprechend selektionierter Patienten. Die eigentliche Bewährungsprobe im langfristigen und breiten Einsatz steht dem Medikament erst noch bevor.

Korrespondenz:
Dr. F. Demarmels Biasiutti,
Prof. Dr. B. Lämmle
Universitätsklinik
für Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital und Universität Bern
CH-3010 Bern
franziska.demarmels-biasiutti@insel.ch

Literatur

1 Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, et al. Safety assessment of new antithrombotic agents: Lessons from the EXTEND study on Ximelagatran. Thromb Res 2008, May 15, (Epub ahead of print).
2 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: 2178–5.
3 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2765–75.
4 Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplastry: a double-blind, randomized controlled trial. Lancet. 2008;372: 31–9.
5 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2776–86.
6 Buller HR, Lensing AWA, Prins M, et al. A dose-ranging study evaluating once daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT dose-ranging study. Blood. 2008;112:2242–7.