

Rivaroxaban zur Behandlung der akuten Lungenembolie

Nils Kucher

Universitätsklinik für Angiologie, Inselspital, Bern

Wirkmechanismus

Rivaroxaban ist ein oraler, direkter, kompetitiver Inhibitor von freiem und gebundenem Faktor Xa mit einer hohen Bioverfügbarkeit, einem raschem Wirkungseintritt innerhalb von 2–4 Stunden, einer kurzen Halbwertszeit von 7–11 Stunden und einem dualen Eliminationsmodus (ein Drittel renal, zwei Drittel hepatisch/fäkal). Aufgrund der rasch eintretenden, zuverlässigen und vorhersehbaren Wirkung wird Rivaroxaban in einer fixen Dosierung ohne Notwendigkeit für parenterale Antikoagulation in der Initialphase und ohne Gerinnungs-Monitoring verabreicht.

Studienresultate

Die Antikoagulation ist wichtigster Bestandteil bei der Behandlung einer akuten Lungenembolie, weil die Antikoagulation ein Lungenembolie-Rezidiv in den allermeisten Fällen verhindert. Rivaroxaban ist effektiv und sicher in der Behandlung der akuten Venenthrombose und in der Sekundärprophylaxe nach stattgehabter tiefer Venenthrombose und Lungenembolie [1].

Die von den internationalen Richtlinien empfohlene Dauer der Antikoagulation nach Lungenembolie ist identisch zur Antikoagulation bei der tiefen proximalen Venenthrombose und richtet sich in erster Linie danach, ob das Ereignis durch einen reversiblen klinischen Risikofaktor (kürzliche Operation, Trauma, Immobilisation, akute Komorbidität) provoziert wurde [2]. Bei provoziertem Ereignis reicht in der Regel eine dreimonatige Antikoagulation infolge geringen Rezidivrisikos aus. Patienten mit idiopathischem Ereignis, das heisst ohne reversiblen klinischen Risikofaktor, sind bei einem langfristigen Rezidivrisiko von 30% Kandidaten für eine dauerhafte Antikoagulation, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortzuführenden Antikoagulation nach drei Monaten und dann in regelmässigen Abständen durch den behandelnden Arzt überprüft werden soll. In einer randomisierten klinischen Studie (EINSTEIN PE) mit 4832 Patienten mit akuter Lungenembolie wurde Rivaroxaban (15 mg zweimal täglich für 3 Wochen gefolgt von 20 mg einmal täglich) mit der Standardtherapie verglichen (niedermolekulares Heparin überlappend mit Vitamin-K-Antagonist) [3]. Patienten mit massiven Lungenembolien, bei welchen eine Thrombolyse oder Embolektomie durchgeführt wurde, waren nicht zugelassen. Eine initiale Anbehandlung mit unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin oder mit Fondaparinux für weniger als 48 Stunden wurde aus logistischen

Gründen zugelassen. Die Dauer der zu verabreichenden Studienmedikation wurde vom Studienarzt entschieden und betrug 3, 6 oder 12 Monate mit einer mittleren Behandlungsdauer von ca. 260 Tagen. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt der rezidivierenden venösen Thromboembolie trat in 2,1% der mit Rivaroxaban behandelten Patienten und in 1,8% der mit Standardtherapie behandelten Patienten auf (Hazard Ratio 1,12; 95% Confidence-Intervall 0,75–1,68). Rivaroxaban war der Standardtherapie hinsichtlich Wirksamkeit nicht unterlegen, weil der obere Confidence-Wert von 1,68 die spezifizierte Non-Inferiority-Grenze von 2,0 nicht überschritten hatte.

Schwere Blutungen traten in 1,1% der mit Rivaroxaban behandelten Patienten und in 2,2% der mit Standardtherapie behandelten Patienten auf, einer signifikanten 51%-igen Reduktion des relativen Risikos entsprechend (Hazard Ratio 0,49; 95% Confidence-Intervall 0,31–0,79). Im Vergleich zur Standardtherapie kam es unter Rivaroxaban zu deutlich weniger Hirnblutungen (3 vs. 12 Ereignisse) und retroperitonealen Blutungen (1 vs. 8 Ereignisse). Die Abbruchrate der Studienmedikation war in beiden Behandlungsgruppen gering und vergleichbar (5,1% in der Rivaroxabangruppe und 4,1% in der Standardtherapiegruppe).

Stellenwert im Vergleich mit anderen Medikamenten

Die bisherige Standardtherapie bei akuter Lungenembolie besteht in der parenteralen Initialbehandlung mit unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux. Diese Therapie muss für mindestens fünf Tage verabreicht werden bzw. bis die überlappend zu applizierende orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten zweimal im Ziel-INR-Bereich von 2–3 eingestellt ist.

Zu den Hauptvorteilen der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten gehören die langjährige Erfahrung bei Spitalärzten und niedergelassenen Kollegen, die Möglichkeit des Monitoring der Patienten-Compliance sowie der niedrige Medikamentenpreis. Zu den Nachteilen gehören der langsame Wirkungseintritt mit initial thrombogener Phase und Notwendigkeit der überlappenden parenteralen Antikoagulation, die lange Wirkdauer mit Schwierigkeiten im perioperativen Management und der Therapie von Blutungen, der schlecht vorhersehbare Effekt mit Notwendigkeit zur Gerinnungsüberwachung, das Auftreten von thrombotischen und Blutungskomplikationen bei Patienten ausserhalb des Zielbereichs sowie

Nils Kucher ist Berater für EKOS Corporation und hat Honorare von Sanofi, Pfizer, Bayer Healthcare und Bristol-Myers Squibb erhalten.

die zahlreichen Nahrungsmittel- und Medikamenteninteraktionen infolge potenter Beeinträchtigung des CYP450-Metabolismus.

Die Behandlung der akuten Lungenembolie mit Rivaroxaban stellt eine klare Vereinfachung im Management dieser Patienten dar. In den meisten Fällen kann auf die Gabe eines parenteralen Antikoagulans verzichtet werden und die Therapie mit Rivaroxaban unmittelbar bei Diagnosestellung begonnen werden. Da Patienten mit niedrigem Risiko häufig kurzstationär behandelt werden, entfallen ambulante logistische Probleme wie bei der Einstellung der überlappenden Antikoagulation, und der Patientenkomfort ist deutlich höher. Aufgrund des geringen Interaktionspotentials kann Rivaroxaban mit den meisten Medikamenten ohne Dosisanpassung gegeben werden. Insgesamt ist Rivaroxaban eine effektive Alternative zur Standardtherapie, wobei ein besseres Sicherheitsprofil mit deutlich weniger schweren Blutungen zu verzeichnen ist.

Kritische Bemerkungen

Da Rivaroxaban teilweise renal eliminiert wird, sollte es bei Lungenembolie-Patienten mit stark reduzierter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) nicht angewendet werden. Ebenso ist das Medikament zur langfristigen Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min aufgrund unzureichender Daten aktuell eher nicht geeignet. Aufgrund von P-Glykoprotein- und CYP3A4-Interaktionen sollten bestimmte Medikamente nicht mit Rivaroxaban kombiniert werden, zum Beispiel Dronedaron, Azolderivate (Antimykotika) und HIV-Protease-Inhibitoren. Eine Kombination mit einem Plättchenhemmer (Aspirin oder Clopidogrel) ist möglich, eine Triple-Therapie mit Rivaroxaban, Aspirin und Clopidogrel sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos vermieden werden.

Rivaroxaban sollte nicht in der Initialphase bei massiver Lungenembolie gegeben werden, weil hier noch keine Daten vorhanden sind. Da diese Patienten in der Regel mit systemischer Thrombolysen oder einer kathetertechnischen oder chirurgischen Embolektomie behandelt werden, bleibt intravenöses unfractioniertes Heparin das Mittel der Wahl. Nach Stabilisierung könnte Rivaroxaban im Verlauf nach Sistieren des Heparins eingesetzt werden. Für den Einsatz von Rivaroxaban bei mittlerer und hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für eine akute

Lungenembolie und ausstehender bildgebender Bestätigung der Diagnose bestehen aktuell ebenfalls noch keine hinreichenden Daten.

Ein weiteres Problem für die Antikoagulationsbehandlung mit Rivaroxaban und allen anderen neuen oralen Antikoagulantien ist die fehlende Überwachungsmöglichkeit der regelmässigen Medikamenteneinnahme. Vitamin-K-Antagonisten sind bei Patienten mit fraglicher Medikamenten-Compliance weiterhin zu bevorzugen, da der Arzt mit dem INR-Monitoring die betroffenen Patienten besser überwachen kann.

Preis, Zulassung, Applikation

Rivaroxaban (Xarelto®) ist in der Schweiz zugelassen und für folgende Indikationen kassenpflichtig (Stand Oktober 2013; siehe Spezialitätenliste): Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen; Behandlung der tiefen Venenthrombose und akuten Lungenembolie sowie Prophylaxe einer rezidivierenden Thrombose oder Lungenembolie; Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe systemischer Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern.

Die Preise für Xarelto 15 und 20 mg sind identisch und betragen für 28 Filmtabletten Fr. 112.85 (Publikumspreis), was bei der Behandlung der akuten Lungenembolie Tagestherapiekosten von ca. Fr. 8.00/Tag in der Akutbehandlungsphase und ca. Fr. 4.00/Tag ab der 4. Behandlungswoche entspricht.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Nils Kucher
 Universitätsklinik für Angiologie
 Inselspital
 CH-3010 Bern
[nils.kucher\[at\]insel.ch](mailto:nils.kucher[at]insel.ch)

Literatur

- 1 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Galus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *NEJM*. 2010;363:2499–510.
- 2 Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:454S–545S.
- 3 Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *NEJM*. 2012;366:1287–97.