

Tiefe Venenthrombosen

Rivaroxaban mindestens genauso wirksam wie Vitamin-K-Antagonisten

Der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®), hat sich im Vergleich zur Standardtherapie als gleichermassen wirksam bei der Behandlung von Patienten mit symptomatischer, akuter Thrombose der tiefen Beinvenen erwiesen.

Dies belegen die am ESC in Stockholm von Studienleiter Professor Harry R. Büller, Academic Medical Center Amsterdam, in einer Hot-Line-Session präsentierte Resultate der EINSTEIN-DVT-Studie. Die Studie wurde in 32 Ländern an insgesamt 253 Spitälern durchgeführt. Aufgenommen wurden 3449 Patienten mit akuter, symptomatischer Thrombose der tiefen Beinvenen (DVT), aber ohne Anzeichen einer Lungenembolie. Sie erhielten entweder Rivaroxaban (oral 15 mg 2 x/Tag in den ersten 3 Wochen, dann 20 mg/Tag) oder eine Standardtherapie (initial 2 x/Tag 40 mg Enoxaparin s.c. für mindestens 5 Tage, anschliessend die oralen Vitamin-K-Antagonisten Warfarin oder Acenocoumarol mit einem INR-Zielwert von 2,5). Die Therapie dauerte je nach Entscheidung des behandelnden Arztes 3, 6 oder 12 Monate.

Ebenbürtige Wirksamkeit ...

Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit waren erneute, symptomatische venöse Thromboembolien sowie tödliche und nicht tödliche Lungenembolien nach durchschnittlich 6 Monaten Behandlung. Dies war bei 2,1 Prozent der Patienten mit Rivaroxaban und 3 Prozent der Patienten unter der Standardtherapie der Fall. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Das Gleiche galt für die sekundären Endpunkte Mortalität (2,2 vs. 2,9%) und kardiovaskuläre Ereignisse (0,7 vs. 0,8%). Beim sekundären Endpunkt «klinischer Nettogewinn», der sich auf die Balance zwischen antikoagulativer Wirksamkeit und dem Risiko schwerer Blutungen bezog, wirkte Rivaroxaban etwas besser als die Standardtherapie.

... und Sicherheit

Primärer Endpunkt in puncto Sicherheit war die Summe schwerer und weniger schwerer, aber klinisch relevanter Blutungen. Auch hier fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapien. In beiden Gruppen kam es bei 8,1 Prozent der Patienten zu derartigen Blutungen.

Relevanz für die Praxis

Die EINSTEIN-DVT-Studie sei eine sorgfältig durchgeführte Studie, lobte Professor Harald Darius, Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlin, der die Studienresultate an der Hot-Line-Session diskutierte und in einen grösseren Zusammenhang stellte.

Von den ursprünglich eingeschlossenen 3449 Patienten fanden sich nur noch 3429 in der Auswertung zur Sicherheit und 3096 in der Per-protocol-Population (also diejenigen, die tatsächlich so behandelt wurden wie vorgesehen), sagte Darius. Er sei als Kliniker nun sehr gespannt auf die noch nicht publizierten Detaildaten der einzelnen Patienten und spekulierte damit, dass Rivaroxaban letztlich vielleicht doch besser sei als die Standardtherapie: «Wir alle wissen, dass ein Medikament nur wirken kann, wenn es auch genommen wird.» Das Konfidenzintervall für den Nachweis einer gleichwertigen Wirksamkeit (s. Abbildungen 1 und 2) sei mit 2,0 zwar recht grosszügig gesetzt worden, dies sei jedoch irrelevant, weil sich nun ganz klar die Gleichwertigkeit des Rivaroxabans mit der Standardtherapie gezeigt habe. Und weiter meinte Darius: «Ich denke, dass damit eine neue Ära der antithrombotischen Therapie bei Patienten mit DVT beginnt.»

Eine Antwort auf die Frage, ob nun alle Faktor-Xa-Inhibitoren bei DVT gleichermassen wirksam seien und ob es Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen diesen und den Thrombininhibitoren gebe, sei bis anhin aber noch nicht möglich.



Harald Darius

Offene Fragen

Bei allem Lob ging Darius auch auf offene Fragen der Behandlung bei DVT ein, die mit der EINSTEIN-DVT-Studie nicht beantwortet wurden.

Mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren waren diese

«Man wird die einfache Therapie zu schätzen wissen»

Interview mit Studienleiter Harry R. Büller

Herr Professor Büller, sind Sie nicht doch ein wenig enttäuscht darüber, dass Rivaroxaban nur genauso gut und nicht besser als die konventionelle Gerinnungshemmung bei Patienten mit tiefen Venenthrombosen abgeschnitten hat?

Prof. Harry R. Büller: Nein, überhaupt nicht. Natürlich würde ich mich mehr freuen, wenn das neue Medikament noch besser abgeschnitten hätte. Aber Sie müssen bedenken, dass die Vitamin-K-Antagonisten sehr gut wirksam sind. Es stellte sich also nicht die Frage, ob das eine unzureichende Therapie ist. Folglich ging es uns gar nicht darum, eine bessere Wirksamkeit für Rivaroxaban nachzuweisen. Wir denken, dass eine den Vitamin-K-Antagonisten ebenbürtige Wirksamkeit völlig ausreicht. Den Rest an Überzeugungsarbeit wird die Einfachheit bei der Anwendung der neuen Substanz leisten. Man wird das zu schätzen wissen.

Wird sich die Therapie bei tiefen Venenthrombosen grundlegend ändern?

Büller: Heutzutage behandeln wir mit niedrig molekularem Heparin und es stellt sich die Frage: Können wir diese Substanz ersetzen? Die Antwort lautet ganz klar: Ja. Wir können diese einfache Monotherapie verwenden und müssen uns nicht mehr mit Injektionen herumschlagen. Ich bin wirklich sehr glücklich über dieses Ergebnis. Überdies haben wir den Nachweis einer Überlegenheit nur knapp verfehlt. Niemand zweifelt daran, dass Rivaroxaban genauso gut wirkt wie die Standardtherapie, es war sogar fast besser.

Glauben Sie, dass es sich um einen Klasseneffekt handelt, andere Faktor-Xa-Inhibitoren also vergleichbar wirken könnten?

Büller: Solange ich dazu keine Daten gesehen habe, bin ich sehr vorsichtig mit solchen Aussagen. Wir sollten sie erst dann miteinander vergleichen, wenn wir entsprechende Studiendaten haben. Ich möchte auch betonen, dass man Faktor-Xa-Inhibitoren und Thrombininhibitoren nicht direkt miteinander vergleichen



Harry R. Büller

darf, weil sie grundlegend unterschiedliche Wirkmechanismen haben.

Warum braucht es kein Monitoring der gerinnungshemmenden Wirkung bei Rivaroxaban?

Büller: Das ist eine sehr gute Frage. Vitamin-K-Agonisten wirken indirekt auf die Koagulation, indem sie die Konzentration von Koagulationsfaktoren senken. Ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor blockiert hingegen spezifisch die aktive Region des Moleküls, sofern es eben vorhanden ist. Darum ist die Pharmakokinetik und -dynamik sehr konstant.

Aber wie kann man sicher sein, das Blutungsrisiko nicht zu erhöhen?

Büller: Blutungen sind immer ein Risiko. Wenn Sie beispielsweise an die alten, starken Thrombininhibitoren denken, so war deren Dosis zu hoch – es traten zwar keine Thrombosen, dafür aber viele Blutungen auf. Die Frage war also, wie hoch und wie konstant die Konzentration des Faktor-Xa-Inhibitors sein muss, um eine gute Nutzen-Risiko-Balance zu erreichen. Dosisfindungsstudien gaben uns für Rivaroxaban die Antwort auf diese Frage.

Wie lang ist die Halbwertszeit von Rivaroxaban?

Büller: 7 bis 11 Stunden. Bei Warfarin dauert es hingegen 5 bis 6 Tage, bis die Wirkung aufhört. Das ist ein grosses Problem für anstehende Operationen oder auch nur eine Behandlung beim Zahnarzt. Bei den Vitamin-K-Antagonisten muss die Antikoagulation für Tage ausgesetzt werden und dies bedeutet auch ein relativ langes Intervall mit einem erhöhten Thrombose- beziehungsweise Schlaganfallrisiko. Dieses Intervall wird künftig viel kürzer sein.

Studienpatienten noch recht jung und entsprechend niedrig war der Anteil derjenigen mit beeinträchtigter Nierenfunktion (7%). Insofern stelle sich nach wie vor die Frage, wie man ältere Patienten, bei denen die Nieren häufig nicht mehr optimal funktionierten, behandeln sollte, so Darius.

Irritierend sei für ihn auch gewesen, dass viele der Patienten vor Studienstart ein niedrig molekulares Heparin erhielten. Dies sei vermutlich darauf zurückzuführen, dass in einer randomisierten Studie erst die Diagnose bestätigt und die Einwilligung erfolgen muss, bevor man gemäss Studienprotokoll behandelt. Es stelle sich aber generell

	Rivaroxaban (n=1731)	Enoxaparin plus Vitamin-K-Antagonisten (n=1718)
Erneute venöse Thromboembolie (VTE)	2,1%	3%
davon:		
erneute DVT	0,8%	1,6%
erneute DVT + Lungenembolie	<0,1%	-
nicht tödliche Lungenembolie	1,2%	1%
tödliche Lungenembolie oder Lungenembolie als Todesursache nicht auszuschließen	0,2%	0,3%

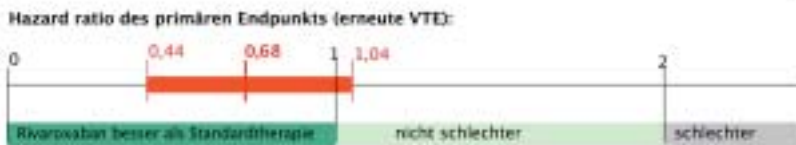


Abbildung 1: Wirksamkeitsanalyse Rivaroxaban versus Standardtherapie in der EINSTEIN-DVT-Studie (Quelle: Vortrag/Webcast H. Darius, ESC Kongress-Homepage).

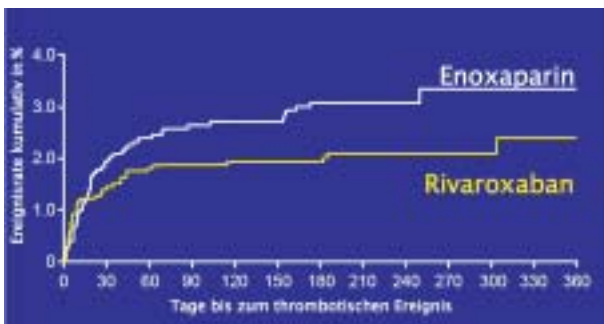


Abbildung 2: Primärer Endpunkt in der Studie EINSTEIN-VTE: Dauer bis zu einer erneuten, symptomatischen venösen Thromboembolie oder Lungenembolie. Die Therapie mit Rivaroxaban (oral 15 mg 2 x/d in den ersten 3 Wochen, danach 20 mg/d; n = 1713) ist genauso wirksam wie die Standardtherapie (Enoxaparin + Vitamin-K-Antagonisten; n = 1718); der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Quelle: H. Darius, ESC Stockholm 2010.

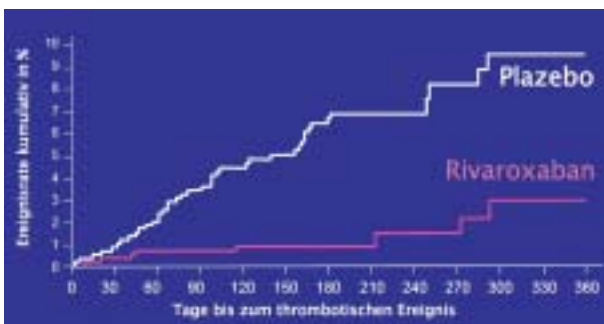


Abbildung 3: Primärer Endpunkt der Studie EINSTEIN-Extension: Dauer bis zur einer erneuten, symptomatischen venösen Thromboembolie oder Lungenembolie. Die Therapie mit Rivaroxaban (n = 602) wirkt besser als Placebo (n = 594), die relative Risiko-reduktion beträgt 82%; Number needed to treat: 15; Quelle: H.R. Buller et al., ASH-Kongress 2009; nach H. Darius, ESC Stockholm 2010.

die Frage, ob eine initiale Behandlung mit subkutanem niedrig molekularem Heparin überhaupt noch nötig sei. Er sei jedenfalls davon überzeugt, dass man darauf verzichten könne, sagte Darius.

Eine weitere offene Frage sei die der Langzeitwirkung. Während nach 6 Monaten in beiden Gruppen noch die Daten von über 1000 Probanden ausgewertet werden konnten, waren es nach drei Jahren Studiendauer nur noch um die 260 in jeder Gruppe – recht wenig, um wirklich valide Aussagen zu wagen.

Wie lange behandeln?

Allerdings weiss man bis heute noch nicht, wie lang die optimale Behandlung bei DVT eigentlich dauert: «Mit jeder neuen Guideline wird sie verlängert», kommentierte Darius den derzeitigen Stand des Wissens zu dieser Frage. Klar sei nur, dass Rivaroxaban über einen längeren Zeitraum im Vergleich zu Placebo zu weniger symptomatischen, erneuten venösen Thromboembolien (VTE) führt. Dies wurde in der Studie EINSTEIN-Extension gezeigt, deren Resultate bereits Ende letzten Jahres publiziert wurden. Hierbei wurden ehemalige DVT- und Lungenemboliepatienten (aus den entsprechenden EINSTEIN-Studien sowie einige weitere Patienten), die bereits mit Antikoagulanzen behandelt worden waren, zu einem Kollektiv von 1197 Patienten vereint. Diese erhielten dann für weiterhin 6 bis 12 Monate Rivaroxaban (20 mg/Tag) oder ein Placebo. Bei einer Behandlungsdauer von durchschnittlich 6 Monaten kam es in der Rivaroxabangruppe bei 1,3 Prozent und in der Placebogruppe bei 7,1 Prozent der Patienten zu einer erneuten symptomatischen VTE. Dies entsprach einer statistisch signifikanten relativen Risikominderung von 82 Prozent und einer «number needed to treat» von 15 (Abbildung 3).

Renate Bonifer

Interessenlage: Dieser Bericht wurde von Healthworld (Schweiz) AG in Auftrag gegeben.

EINSTEIN DVT: Oral rivaroxaban versus standard therapy in the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis and long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. Session Hot Line III. ESC Stockholm, 31. August 2010.