

Abstract

Potenziale und Perspektiven von Xarelto®: Ein Blick in die Zukunft

Prof. Dr. med. Erland Erdmann, Köln

Der direkte Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban könnte nicht nur bei orthopädischen Indikationen therapeutische Bedeutung haben. Der Wirkstoff könnte auch bei der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen eine neue Epoche einläuten.

Rivaroxaban wird derzeit in einem umfassenden Phase-III-Studienprogramm in verschiedenen Indikationen geprüft:

- Die ROCKET AF-Studie untersucht Rivaroxaban bei mehr als 14.000 Patienten mit Vorhofflimmern in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien.
- In der MAGELLAN-Studie wird die Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei rund 8.000 hospitalisierten Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen geprüft.
- Gegenstand der EINSTEIN-Studien sind sowohl die akute VTE-Behandlung (Einstein-DVT und PE Evaluation) als auch die Sekundärprävention nach VTE (Einstein Extension) mit Rivaroxaban, wobei in diese drei Studien rund 7.500 Patienten eingeschlossen werden sollen.
- Die ATLAS-TIMI-51-Studie geht der therapeutischen Bedeutung von Rivaroxaban bei etwa 16.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach.

Die wichtigste potenzielle Indikation für Rivaroxaban im kardiologischen Bereich dürfte das Vorhofflimmern sein. An dieser Erkrankung leiden etwa zehn Prozent der über 70jährigen bei steigender Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter.

Die Behandlung mit Antikoagulanzen erfolgt üblicherweise mit einem Vitamin K-Antagonisten, wobei hierzulande der Einsatz von Phenprocoumon (Marcumar®) üblich ist, während im angelsächsischen Raum in aller Regel mit Warfarin behandelt wird. Der Einsatz der Vitamin K-Antagonisten unterliegt allerdings einigen Limitationen. So weisen die Wirkstoffe eine enge therapeutische Breite auf, und es kommt zum Teil zu erheblichen INR-Schwankungen, was regelmäßige Kontrolluntersuchungen des Gerinnungsstatus erforderlich macht. Zudem treten bei den vorwiegend älteren Patienten zum Teil gravierende Nebenwirkungen und Komplikationen unter der Therapie bis hin zu schweren Blutungen auf.

Vorhofflimmern – Hoffnungsträger Rivaroxaban

Es sind deshalb effektive Therapiealternativen wünschenswert, sodass sich große Hoffnungen auf den Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban bei dieser Indikation richten. Der Wirkstoff wird zurzeit im Rahmen der ROCKET AF-Studie (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) in seiner klinischen Wirksamkeit und Sicherheit bei dieser Indikation geprüft. Die Rekrutierungsphase wurde bereits im Sommer dieses Jahres abgeschlossen.

In die prospektive, randomisierte doppelblinde „double-dummy“ ROCKET AF-Studie wurden mehr als 14.000 Patienten mit Vorhofflimmern aus mehr als 1.100 Studienzentren in 45 Ländern eingeschlossen. Sie erhalten einmal täglich Rivaroxaban oder den Vitamin K-Antagonisten Warfarin, der auf einen Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,0 eingestellt wird.

Abstract

Geprüft wird in der Phase-III-Studie die Wirksamkeit von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin bei der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die Studie ist „event-driven“, Ziel ist der Nachweis der „Nicht-Unterlegenheit“ von Rivaroxaban gegenüber Warfarin beim primären Wirksamkeitsendpunkt (Schlaganfall und systemische Embolien) sowie der „Überlegenheit“ beim primären Sicherheitsendpunkt (schwere und nicht schwere klinisch relevante Blutungen). Die Studiendauer wird bei 12 bis 32 Monaten liegen mit einem anschließenden Follow-up 30 bis 35 Tage danach. Mit den Studienergebnissen wird im Jahre 2010 gerechnet.

Rivaroxaban erfüllt wichtige Anforderungen an ein Antikoagulans

Sollte sich der Nachweis einer dem Warfarin ebenbürtigen oder sogar überlegenen Wirksamkeit von Rivaroxaban bei zugleich guter Verträglichkeit ergeben, so dürfte dies eine nachhaltige Änderung des derzeit üblichen Therapieregimes zur Folge haben. Denn der direkte Faktor-Xa-Inhibitor erfüllt wichtige Anforderungen an ein überzeugendes Antikoagulans.

Von diesem wird erwartet, dass es oral einzunehmen ist, einfach zu handhaben ist, am besten nur einmal täglich in fixer Dosierung verabreicht wird und sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann. Der Wirkstoff sollte ein vorhersehbares Profil besitzen, von Anfang an eine sichere und effektive Gerinnungshemmung mit schnellem Wirkbeginn und raschem Wirkungsabbau bei Therapieende. Selbstverständlich sollte sich das „ideale“ Antikoagulans außerdem durch ein geringes Nebenwirkungspotenzial auszeichnen und keine Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten aufweisen, so dass eine sichere Verabreichung in der Langzeittherapie und -prophylaxe möglich ist.