

Jahrgang 30

Nummer 13/2008

Rivaroxaban (E. Gysling)	49
Ein direkter Hemmer von Faktor-Xa, der oral verabreicht werden kann. Dieses Antikoagulans ist bisher zur Thromboembolie-Prophylaxe nach grossen orthopädischen Eingriffen zugelassen. Sein Nutzen/Risiko-Profil ist noch ungenügend definiert.	
Fesoterodin (UP. Masche)	51
Wie aus dem schon länger bekannten Tolterodin entsteht aus Fesoterodin der Metabolit 5-Hydroxy-Methyl-Tolterodin, der für die Wirkung bei Reizblase-Beschwerden verantwortlich ist. Beide Medikamente weisen eine ähnliche, relativ bescheidene Wirksamkeit auf.	

Synopsis

Rivaroxaban

E. Gysling

Rivaroxaban (Xarelto[®]) wird zur oralen Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen nach grossen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Das Medikament ist ein direkter Hemmer des aktivierten Faktors X (Faktor Xa). Der Faktor Xa spielt eine wichtige Rolle innerhalb der Gerinnungskaskade, da er über den Prothrombinasekomplex bewirkt, dass Prothrombin zu Thrombin umgewandelt wird. Die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban lässt sich mit verschiedenen Tests (z.B. INR, HEP-Test) nachweisen; ein entsprechendes Monitoring wird jedoch nicht empfohlen. Fondaparinux (Arixtra[®]) hemmt ebenfalls selektiv den Faktor Xa, wobei es sich aber um eine indirekte Hemmung handelt (via Aktivierung von Antithrombin III). Rivaroxaban gleicht keinem der bekannten Antikoagulantien; es handelt sich um ein Oxazolidinonderivat. Seine Struktur ist somit mit derjenigen des Antibiotikums Linezolid (Zyvoxid[®]) verwandt.

Pharmakokinetik

Bei oraler Verabreichung beträgt die biologische Verfügbarkeit von Rivaroxaban 80 bis 100%. 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Das Medikament ist Substrat von verschiedenen Zytochromen und Transportproteinen (z.B. P-Glykoprotein). In vitro konnten 18 verschiedene Rivaroxaban-Metaboliten nachgewiesen werden.¹ Im Plasma findet sich praktisch nur unver-

ändertes Rivaroxaban.² Das Medikament wird etwa zu 2/3 (teilweise unverändert) mit dem Urin und zu 1/3 mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei jungen Leuten etwa 7 Stunden, bei alten jedoch 12 Stunden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Rivaroxaban vermindert, entsprechend sind die Plasmaspiegel bei mässig bis stark ausgeprägter Leberinsuffizienz signifikant erhöht. Auch bei Niereninsuffizienz erfolgt die Ausscheidung verzögert, weshalb mit einer stärkeren anti-koagulierenden Wirkung gerechnet werden muss.

Klinische Studien

Die im Folgenden beschriebenen Studien zur *postoperativen Thromboembolie-Prophylaxe* hatten alle denselben kombinierten Wirksamkeits-Endpunkt – eine phlebographisch nachgewiesene tiefe Venenthrombose, eine nicht-tödliche Lungenembolie oder der Tod. Der primäre Sicherheits-Endpunkt war in der Regel als «gefährliche Blutung» (bzw. «major bleeding») definiert. Die Studien wurden bei Personen durchgeführt, bei denen ein Totalersatz des Hüft- oder des Kniegelenkes erfolgt war. Da oft bei vielen Teilnehmenden keine Phlebographie durchgeführt oder korrekt interpretiert werden konnte, beruht die Datenanalyse «per protocol» meistens nur auf 60 bis 75% der Teilnehmenden.

In vier *Dosis-Findungsstudien* wurden Rivaroxaban-Tagesdosen zwischen 5 und 60 mg (entweder in *einer* Dosis oder in *zwei* täglichen Einzeldosen) gegen Enoxaparin (Clexane[®], 40 bis 60 mg, entsprechend 4000 bis 6000 IE Anti-Xa pro Tag) getestet. Diese Studien umfassten jeweils rund 600 bis 800 Personen und dauerten 5 bis 9 Tage, worauf die beidseitige Phlebographie vorgenommen wurde. Es konnte *nicht* gezeigt werden, dass der primäre Wirksamkeits-Endpunkt von der Rivaroxaban-Dosis abhängig wäre. Dagegen fand sich ein signifikanter Anstieg der Blutungshäufigkeit mit höheren Rivaroxaban-Dosen, weshalb für die weiteren klinischen Studien eine Tagesdosis von 10 mg empfohlen wurde.³⁻⁶