

Jahrgang 35

Nummer 3/2013

Dabigatran (E. Gysling)	9
Dabigatran ist ein direkter Thrombinhemmer, der als orales Antikoagulans bisher in der Schweiz erst bei Vorhofflimmern zugelassen ist. Das neue Medikament hat noch keinen klaren Stellenwert.	
Apixaban (E. Gysling)	11
Wie Dabigatran und Rivaroxaban ist Apixaban – ein Faktor-Xa-Hemmer – als orales Antikoagulans bei verschiedenen Indikationen dokumentiert.	

Synopsis

Dabigatran

E. Gysling

Dabigatran (Pradaxa®) ist ein neues Antikoagulans, das in der Schweiz – unter bestimmten Bedingungen – zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Vorhofflimmern zugelassen ist.

Chemie/Pharmakologie

Das Medikament wird als pharmakologisch inaktives «Prodrug» (Dabigatran-Etexilat) verabreicht. Die Umwandlung in die aktive Substanz erfolgt durch Hydrolyse im Plasma und in der Leber. Die Substanz hat eine ähnliche Struktur wie Melagatran (Exanta®), das Antikoagulans, das vor einigen Jahren wegen Hepatotoxizität aus dem Handel gezogen wurde. Dabigatran ist ein direkter, kompetitiver Hemmer von Thrombin (Gerinnungsfaktor II). So kommt eine antithrombotische Wirkung zustande, die in erster Linie darauf beruht, dass die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin gehemmt wird. Unter Dabigatran sind die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Ecarin-Gerinnungszeit (ECT) und die Thrombinzeit (TT) verlängert; diese Untersuchungen eignen sich jedoch nicht zur Quantifizierung der gerinnungshemmenden Wirkung.

Pharmakokinetik

Das «Prodrug» (Dabigatran-Etexilat) wird bei oraler Gabe rasch resorbiert und kommt als Dabigatran zur Wirkung. Dabigatran-Etexilat ist ein Substrat von P-Glykoprotein. Nüchtern eingenommen, werden maximale Plasmaspiegel nach 1 Stunde (mit Essen zusammen nach etwa 3 Stunden) erreicht. Nur rund 6% einer Dosis werden bioverfügbar. Werden die Dabigatran-Kapseln geöffnet oder zerkaut, so steigt die Bioverfügbarkeit fast auf das Doppelte. Durch Metabolismus entstehen zum Teil Acylglukuronide, die ebenfalls pharmakologisch aktiv sind. Die Zytochrome spielen keine Rolle für den Dabigatran-Metabolismus. Das Medikament wird überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasmahalbwertszeit

beträgt etwa 12 Stunden.¹ Bereits bei einer mittelschweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance 30-50 ml/min) ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) dreimal grösser als bei Nierengesunden; auch die Halbwertszeit ist länger.² Entsprechend verändern sich auch die Werte im Alter.

Klinische Studien

Die Zulassung von Dabigatran beruht in erster Linie auf der grossen randomisierten *RE-LY-Studie*, in der während median 2 Jahren doppelblind zwei Dabigatran-Dosen (täglich zweimal 110 bzw. zweimal 150 mg) mit der *offenen* Verabreichung des Vitamin-K-Antagonisten *Warfarin* verglichen wurden.³ Mit Warfarin wurden INR-Werte zwischen 2,0 und 3,0 angestrebt. Etwa 18'000 Personen mit einem *Vorhofflimmern* und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (siehe Tabelle 1) nahmen daran teil. In allen Gruppen wurden rund 20% der Beteiligten während der ganzen Studiendauer auch mit Acetylsalicylsäure (bis zu 100 mg/Tag) behandelt. Als primärer Endpunkt war ein Schlaganfall oder eine systemische Embolie definiert. Mit der kleineren Dabigatrandosis (zweimal 110 mg/Tag) wurde dieser Endpunkt ungefähr gleich häufig (bei 1,53% der Teilnehmenden pro Jahr) erreicht wie mit Warfarin (1,69% pro Jahr). Für die grössere Dabigatrandosis (zweimal 150 mg/Tag) liess sich bezüglich des primären Endpunkts eine statistisch signifikante Überlegenheit gegen Warfarin errechnen (1,11% pro Jahr). Andererseits waren Blutungen mit der grösseren Dabigatrandosis ähnlich häufig wie unter Warfarin. In Bezug auf die Mortalität fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen. Hirnblutungen – ein weiterer sekundärer Endpunkt – waren unter Warfarin häufiger. Die Resultate werden durch die Tatsache relativiert, dass sich in dieser Studie die INR-Werte unter Warfarin nur gerade während 64% der Zeit im erwünschten therapeutischen Bereich befanden. Zudem fällt auf, dass wesentlich mehr mit Dabigatran Behandelte (nach 1 Jahr: 15 bis 16%) die Studie vor dem geplanten Ende abbrachen als diejenigen, die Warfarin erhielten (10%).³ Eine Studie bei Personen mit *Herzklappenprothesen* (REALIGN) musste vorzeitig abgebrochen werden, da unter Dabigatran signifikant mehr thromboembolische Ereignisse auftraten als unter Warfarin.⁴ In drei grossen Doppelblindstudien, an denen insgesamt etwa 7700 Personen beteiligt waren, wurde Dabigatran (einmal täg-

Tabelle 1: In der RE-LY-Studie verwendete Zusatzkriterien (Risikofaktoren)

- Alter von mindestens 75 Jahren
- Anamnese eines Schlaganfalls oder einer transitorischen zerebralen Ischämie
- Linksventrikuläre Auswurfraction <40%
- Symptome einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II (in den 6 Monaten vor der Studie)
- Diabetes mellitus, Hypertonie oder koronare Herzkrankheit bei Personen im Alter von 65 bis 74 Jahren

lich 150 oder 220 mg) in der *Prävention thromboembolischer Ereignisse* nach Hüft- oder Knieersatz gegen Enoxaparin (Clexane[®], einmal täglich 40 mg) geprüft. Dabei erwies sich Dabigatran als ähnlich wirksam und (bezüglich Blutungsrisiko) ähnlich verträglich wie das niedermolekulare Heparin.⁵⁻⁷ In einer weiteren Studie (RE-MOBILIZE, n=1900) jedoch, in der nach Kniegelenkersatz die «nordamerikanische» Dosierung von Enoxaparin (zweimal täglich 30 mg) mit Dabigatran (einmal täglich 150 oder 220 mg) verglichen wurde, traten unter Dabigatran signifikant mehr thromboembolische Komplikationen auf.⁸

In den zwei sogen. RE-COVER-Studien erhielten insgesamt etwa 5000 Kranke, die an einer *akuten venösen Thrombose oder Lungenembolie* erkrankt waren, wenige Tage nach dem akuten Ereignis für 6 Monate entweder Dabigatran (zweimal täglich 150 mg) oder gemäss INR-Werten adaptierte Warfarin-Dosen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: die Rezidivrate lag im Bereich zwischen 2,1 und 2,4%.^{9,10}

In zwei Studien wurde ferner untersucht, ob sich eine *längerfristige Antikoagulation* nach einem thromboembolischen Ereignis vorteilhaft auswirke. In einer Studie wurde Dabigatran mit Warfarin verglichen (aktive Kontrolle), in der anderen mit Placebo. Diese Studien dauerten durchschnittlich 17 Monate (aktive Kontrolle) bzw. knapp 6 Monate (Placebokontrolle). Beim Vergleich mit *Warfarin* ging eine mindestens dreimonatige, beim Vergleich mit Placebo eine mindestens sechsmontatige Antikoagulation voraus. Warfarin verhäutete signifikant mehr Rezidive, verursachte aber auch mehr Blutungen. In der Placebo-Vergleichsstudie hatten 5,6% der Teilnehmenden unter Placebo ein Rezidiv, unter Dabigatran nur 0,4%.¹¹

Dabigatran ist bisher mit keinem anderen «neuen» Antikoagulant direkt verglichen worden.

Unerwünschte Wirkungen

Blutungen sind wie bei anderen gerinnungshemmenden Medikamenten das Hauptproblem von Dabigatran. Ob sich Dabigatran in dieser Hinsicht bei vergleichbarer antithrombotischer Aktivität von anderen Antikoagulantien unterscheidet, ist zurzeit umstritten. Nach der Einführung des Medikamentes in den USA wurden sehr viel mehr Dabigatran-assoziierte Blutungen gemeldet als z.B. solche im Zusammenhang mit Warfarin; im Jahr 2011 sind den Behörden (FDA) über 2000 Blutungen und 542 Todesfälle unter Dabigatran rapportiert worden.¹² In mehreren Arbeiten wird auch auf die Häufung *gastro-intestinaler Blutungen* unter Dabigatran hingewiesen. Neben einer Analyse, die eine erhöhte Mortalität bei Dabigatran-bedingten Blutungen aufzeigt, steht aktuell die Interpretation der FDA, die grosse Zahl der Meldungen entspreche einen «stimulated reporting».¹³

Koronare Ereignisse sind gemäss einer Meta-Analyse randomisierter Studien unter Dabigatran häufiger als unter anderen Antikoagulantien.¹⁴

Weitere Nebenwirkungen sind (häufig) Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Durchfall sowie (gelegentlich) allergische Reaktionen und ein Anstieg der Leberenzyme.

Interaktionen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Dabigatran und *Plättchenhemmern* besteht ein stark erhöhtes Blutungsrisiko. Interaktionen mit Hemmern und Induktoren des P-Glykoproteins sind möglich; die gleichzeitige Verabreichung von starken Induktoren – wie Rifampicin (Rimactan[®]) – wird besser vermieden, ebenso die Einnahme von starken Hemmern, z.B. von Dronedaron (Multaq[®]), Ciclosporin (Sandimmun[®]) oder Itraconazol (Sporanox[®] u.a.). Ausserdem wird empfohlen, Amiodaron (Cordarone[®] u.a.) und Verapamil (Isoptin[®] u.a.) frühestens 2 Stunden nach der Dabigatran-Gabe einzunehmen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Dabigatran (Pradaxa[®]) ist in der Schweiz zur *Prävention von Schlaganfällen* und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem *Vorhofflimmern* zugelassen; zudem soll mindestens eines der in der RE-LY-Studie verwendeten Zusatzkriterien (Tabelle 1) vorhanden sein. Eine Dosis von zweimal täglich 150 mg wird empfohlen; die Kapseln sollen nicht geöffnet oder zerkaut werden. Vor und während der Behandlung soll die Nierenfunktion kontrolliert und allfällige Blutungszeichen überwacht werden. Bei einer Kreatininclearance unter 50 ml/min und generell bei Personen über 80 soll die Dosis auf zweimal täglich 110 mg reduziert werden; Dabigatran ist kontraindiziert bei einer Kreatininclearance von weniger als 30 ml/min. Weitere Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Stillzeit, fortgeschrittene Leberinsuffizienz und Alter unter 18 Jahren. Die Behandlung mit Dabigatran (kassenzulässig) kostet 121 Franken pro Monat und ist damit etwas teurer als eine Behandlung mit Rivaroxaban (Xarelto[®], CHF 111/Monat).

Kommentar

Personen mit Vorhofflimmern sind ganz überwiegend ältere Leute, bei denen die Nierenfunktion schon primär nicht ideal oder auch im Zusammenhang mit den verschiedensten Interventionen sekundär verschlechtert sein kann. Dazu kommt, dass – trotz beschwichtigender Äusserungen der FDA – keineswegs völlig klar ist, ob Dabigatran nicht mit einem vergleichsweise erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Damit ist Dabigatran aus meiner Sicht vorderhand keine optimale Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern. Eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (Marcoumar[®]) bietet dagegen relevante Vorteile: jahrzehntelange Erfahrung, zuverlässige Kontrollmöglichkeiten und ein brauchbares Antidot.

Literatur

- 1 Bovio JA et al. Ann Pharmacother 2011; 45: 603-14
- 2 Stangier J et al. Clin Pharmacokinet 2010; 49: 259-68
- 3 Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51
- 4 <http://goo.gl/oQWqr>
- 5 Eriksson BI et al. J Thromb Haemostat 2007; 5: 2178-85
- 6 Eriksson BI et al. Lancet 2007; 370: 949-56
- 7 Eriksson BI et al. Thromb Haemost 2011; 105: 721-9
- 8 Ginsberg JS et al. J Arthroplasty 2009; 24:
- 9 Schulman S et al. N Engl J Med 2009; 361: 2342-52
- 10 <http://goo.gl/WYE6b>
- 11 Schulman S et al. N Engl J Med 2013; 368: 709-18
- 12 <http://goo.gl/0AeV1>
- 13 <http://goo.gl/Eiz2N>
- 14 Mak KH. BMJ Open 2012; 2: e001592

Apixaban

E. Gysling

Apixaban (Eliquis[®]) ist ein neues orales Antikoagulans, das zurzeit (Mitte April 2013) in der Schweiz nur zur Prävention thromboembolischer Ereignisse im Zusammenhang mit einem Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen ist.

Chemie/Pharmakologie

Apixaban ist – wie Rivaroxaban (Xarelto[®]) – ein direkter Hemmer des aktivierten Faktors X (FXa). Apixaban und Rivaroxaban haben eine ähnliche chemische Struktur. Das Medikament hemmt sowohl den FXa in freier und gebundener Form als auch die Prothrombinase. So führt es zu einer Reduktion der Thrombinbildung und der Entstehung von Thromben. Die Plättchenaggregation wird indirekt (via Thrombin) gehemmt.

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme werden übliche Apixaban-Dosen zu etwa 50% biologisch verfügbar. Maximale Plasmaspiegel sind 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Apixaban wird in erster Linie via CYP3A4, aber auch durch andere Zytochrome metabolisiert. Es ist ausserdem ein Substrat von membran-assoziierten Transportproteinen wie z.B. P-Glykoprotein. Die Ausscheidung ist durch eine komplexe Interaktion von intestinaler Exkretion und Rückresorption sowie tubulärer Rückresorption gekennzeichnet.¹ Rund 25% einer Dosis findet sich in Form von Metaboliten im Urin und Stuhl. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 12 Stunden. Bei Niereninsuffizienz ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) grösser; eine Dosisanpassung wird jedoch offiziell nicht empfohlen.

Klinische Studien

Mit Apixaban sind einige grosse Doppelblindstudien in verschiedenen klinischen Situationen durchgeführt worden. In den *ADVANCE-Studien* wurde die Wirksamkeit in der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei grossen *orthopädischen Eingriffen* untersucht. In der *ADVANCE-1-Studie* erhielten knapp 3200 Personen nach der Implantation einer Kniegelenkprothese Apixaban (zweimal täglich 2,5 mg) oder Enoxaparin (Clexane[®], zweimal täglich 30 mg subkutan). In dieser Studie konnte *nicht* gezeigt werden, dass Apixaban (gemäss vorher definierten Kriterien) thromboembolische Komplikationen ebenso wirksam wie Enoxaparin verhindert.² Dies gelang jedoch in den zwei anderen *ADVANCE-Studien*: In *ADVANCE-2* erfolgte der Vergleich bei etwa 3000 Personen nach Kniegelenkersatz mit einer *einmal-täglichen* Dosis von Enoxaparin (40 mg) und in *ADVANCE-3* wurde Apixaban (zweimal 2,5 mg/Tag) ebenfalls mit einmal täglich 40 mg Enoxaparin verglichen und zwar bei 5400 Personen, die sich einem Hüftgelenkersatz unterzogen hatten.^{3,4} In diesen Studien wurde die Thromboseprophylaxe nach Knieoperationen für 10 bis 14 Tage, nach Hüftoperationen für rund einen Monat durchgeführt und anschliessend obligat eine beidseitige Phlebographie ausgeführt. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte im Wesentlichen anhand dieser Röntgenuntersuchung; die grosse Mehrzahl der Thrombosen blieb klinisch asymptomatisch.

Eine *längerfristige Verabreichung* von Apixaban nach einem venösen thromboembolischen Ereignis wurde in der *AMPLIFY-EXT-Studie* geprüft. 2482 Personen, die nach einem solchen Ereignis für 6 bis 12 Monate antikoaguliert worden waren, wurden in diese Doppelblindstudie mit einer Dauer von 12 Monaten aufgenommen. Als Endpunkt galt ein symptomatisches thromboembolisches Ereignis oder der Tod. Dieser Endpunkt wurde unter Apixaban (zweimal täglich 2,5 oder 5 mg) nur von 1,7%, unter Placebo jedoch – signifikant häufiger – von 8,8% erreicht.⁵

Bei *Vorhofflimmern* wurde die präventive Wirkung von Apixaban mit derjenigen von Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin Cardio[®]) und dem oralen Antikoagulans Warfarin verglichen. Die *AVERROES-Studie*, mit etwa 5600 Teilnehmenden, diente dem Vergleich mit ASS. Hier wurden Personen behandelt, bei denen Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin «kontraindiziert» waren. Das letztere Kriterium beruhte auf einer Vielzahl von Faktoren recht unterschiedlicher Dignität (z.B. Niereninsuffizienz, aber oft auch nur, weil jemand Vitamin-K-Antagonisten ablehnte). Von Apixaban wurde zweimal täglich 5 mg gegeben; die ASS-Dosis war im Bereich zwischen 84 und 324 mg/Tag dem Gutdünken der beteiligten Kliniken überlassen. Ein Schlaganfall und eine systemische Embolie waren als primäre Endpunkte definiert. Die Studie wurde nach rund 1 Jahr abgebrochen, da sich Apixaban als viel wirksamer als ASS erwies. In der Apixaban-Gruppe traten die genannten Endpunkte in 51 Fällen auf, in der ASS-Gruppe dagegen in 113.⁶

Die *ARISTOTLE-Studie* wurde (wie *AVERROES*) bei Personen durchgeführt, die neben dem Vorhofflimmern noch mindestens einen anderen Risikofaktor (z.B. Alter über 75, Herzinsuffizienz) für einen Schlaganfall hatten. Über 18'000 Personen erhielten in dieser Studie Apixaban (zweimal 5 mg/Tag) oder Warfarin (Dosierung entsprechend INR-Resultat). Eine reduzierte Apixaban-Dosis (zweimal 2,5 mg/Tag) gelangte bei Leuten über 80, bei einem Körpergewicht von ≤ 60 kg und/oder einem Kreatininwert über 133 $\mu\text{mol/l}$ zur Anwendung. Neben zahlreichen anderen Medikamenten (ACE-Hemmer/Sartane, Betablocker, Statine usw.), nahm ein Drittel der Teilnehmenden während der Studie auch ASS (bis zu einer Dosis von 165 mg/Tag). Auch in dieser Studie entsprachen Schlaganfälle und systemische Embolien dem primären Endpunkt. Dieser wurde während einer medianen Studiendauer von 1,8 Jahren in der Apixaban-Gruppe signifikant seltener erreicht (bei 1,3% pro Jahr) als in der Warfarin-Gruppe (bei 1,6% pro Jahr). Die entsprechende «Hazard Ratio» in der Apixaban-Gruppe betrug 0,79 (95%-Vertrauensintervall 0,66 bis 0,95). Auch Todesfälle waren in der Apixaban-Gruppe mit einer Zahl von 603 ganz knapp signifikant seltener als in der Warfarin-Gruppe (669 Todesfälle). Anzumerken ist jedoch, dass die Qualität der Antikoagulation in der Warfarin-Gruppe recht bescheiden war: In dieser Gruppe befand sich die INR median nur während 66% der Beobachtungszeit im erwünschten therapeutischen Bereich (INR 2,0 bis 3,0).⁷

Die *APPRAISE-Studien* wurden bei Kranken durchgeführt, die einen *akuten Herzinfarkt* (STEMI oder Nicht-STEMI) erlitten hatten. In der ersten, 6 Monate dauernden *APPRAISE-Studie* wurde entweder Placebo oder eine von vier verschiedenen Apixaban-Dosen (Tagesdosis zwischen 5 und 20 mg) verabreicht. Praktisch alle 1715 Behandelten erhielten auch ASS, 76% zudem Clopidogrel (Plavix[®] u.a.). Unter Apixaban liess sich ein Trend zu weniger kardiovaskulären Ereignissen, aber auch eine dosisabhängige Zunahme von Blutungen beobachten.⁸ Analog

fielen die Resultate der wesentlich grösseren APPRAISE-2-Studie (n=7392) aus. Diese Studie mit Placebo oder Apixaban (zweimal täglich 5 mg) wurde innerhalb von 7 Tagen nach einem akuten koronaren Ereignis begonnen; zusätzlich hatten alle Beteiligten mindestens zwei weitere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Bei 81% der Behandelten erfolgte eine duale Plättchenhemmung (ASS + meistens Clopidogrel), etwa 18% erhielten als Plättchenhemmer nur ASS. Die Studie musste wegen der gehäuften Blutungen abgebrochen werden; innerhalb der medianen Beobachtungszeit von 241 Tagen konnte keine signifikante Auswirkung auf ischämische Ereignisse festgestellt werden.⁹

Mit anderen «neuen» Antikoagulantien ist Apixaban bisher nicht unter kontrollierten Bedingungen verglichen worden.

Unerwünschte Wirkungen

Alle gerinnungshemmenden Therapien bringen ein relevantes *Blutungsrisiko* mit sich. Dies trifft dosisabhängig auch auf Apixaban zu. Im Vergleich mit Placebo sind klinisch bedeutsame Blutungen erwartungsgemäss häufiger, unter der höheren Apixaban-Dosis (10 mg/Tag) in der AMPLIFY-EXT-Studie annähernd doppelt so häufig.⁵ Der Vergleich mit dem niedermolekularen Heparin *Enoxaparin* (ADVANCE-Studien) lässt annehmen, dass Apixaban bei gleicher (oder etwas besserer) antithrombotischer Wirkung auch ein vergleichbares Blutungsrisiko mit sich bringt; so traten beispielsweise in der ADVANCE-3-Studie (nach Hüftgelenkersatz) in den Vergleichsgruppen je rund 5% schwerwiegende oder klinisch bedeutsame Blutungen auf.⁴ Der Vergleich mit dem Vitamin-K-Antagonisten *Warfarin* gestaltet sich schwierig, da in der ARISTOTLE-Studie der INR-Wert bei den mit Warfarin Behandelten sehr häufig ausserhalb des erwünschten Bereichs lag. Deshalb sind die Daten, wonach unter Apixaban weniger Blutungen (auch weniger Hirnblutungen) als unter Warfarin auftreten,⁷ zurückhaltend zu interpretieren.

Weitere unerwünschte Wirkungen, die in den Studien beobachtet wurden, sind Übelkeit und gelegentlich ein Anstieg der Leberenzyme.

Interaktionen

Dass die *Kombination mehrerer antithrombotischer Prinzipien* das Blutungsrisiko sehr stark erhöht, hat sich in den APPRAISE-Studien bestätigt: Personen, die neben einer Plättchenhemmung auch Apixaban erhielten, hatten ein doppelt bis dreifach grösseres Blutungsrisiko als solche, die Placebo erhielten.⁹ Hirnblutungen und Blutungen mit Todesfolge traten hier fast nur in der Apixaban-Gruppe auf.

Da CYP3A4 und wahrscheinlich auch das P-Glykoprotein am Metabolismus von Apixaban beteiligt sind, können entsprechende Hemmer und Induktoren die Apixaban-Spiegel beeinflussen. In den USA wird empfohlen, die Apixaban-Dosis auf die Hälfte zu reduzieren, wenn jemand auch Itraconazol (Sporanox® u.a.), Ritonavir (Norvir®) oder Clarithromycin (Klacid® u.a.) nehmen muss. Die gleichzeitige Einnahme von starken CYP3A4-Induktoren – Rifampicin (Rimactan®), Carbamazepin (Tegretol® u.a.), Johanniskraut – wird besser vermieden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen nach Hüft- oder Kniegelenkersatz wird 12 bis 24 Stunden nach der Operation mit 2,5 mg Apixaban (Eliquis®) begonnen. Diese Dosis soll während etwa 14 Tagen (nach Knieoperationen)

bzw. 38 Tagen (nach Hüftoperationen) täglich zweimal eingenommen werden. Für andere Indikationen ist das Präparat in der Schweiz nicht zugelassen. Es ist limitiert kassenzulässig. Personen mit fortgeschrittener Leber- oder Niereninsuffizienz sowie schwangere und stillende Frauen sollten kein Apixaban einnehmen. Auch für die Anwendung bei Personen unter 18 Jahren fehlen Daten. In der erwähnten Dosierung kostet Apixaban theoretisch zwischen CHF 8.75 und 9.85 pro Tag – da keine an die Therapiedauer adaptierten Packungsgrössen erhältlich sind, ist die Behandlung jedoch teurer. Bei Verwendung von Fertigspritzen ist Enoxaparin (40 mg/Tag) ähnlich teuer. Rivaroxaban (10 mg/Tag) kostet dagegen nur etwa halb soviel.

Kommentar

Nachdem Apixaban nun in den USA bei Vorhofflimmern und in der EU sowohl für die Thromboseprophylaxe als auch bei Vorhofflimmern zugelassen ist, muss angenommen werden, dass die entsprechende Zulassung in der Schweiz nur eine Frage der Zeit ist. Man kann hoffen, dass dann auch der obszöne Preis (mehr als doppelt so viel wie in Deutschland!) gesenkt wird. Ist aber dann Apixaban das «richtige» Antikoagulans? Diese Frage muss zurzeit klar verneint werden. Wie bei den anderen «neuen» Antikoagulantien fehlen umfassende Langzeiterfahrungen; es gibt keine geläufige Methode, die anti-coagulierende Wirkung zu messen und wir kennen kein Antidot. So schön die Studienresultate (beispielsweise von ARISTOTLE) aussehen und wie «unerhört praktisch» die kontrollfreie Antikoagulation sein mögen – die zahlreichen Unsicherheiten sollten uns davon abhalten, den Sirenenklängen der Industrie allzu bereitwillig zu folgen.

Literatur

- 1 Zhang D et al. Drug Metab Dispos 2013; 41: 906-15
- 2 Lassen MR et al. N Engl J Med 2009; 361: 594-604
- 3 Lassen MR et al. Lancet 2010; 375: 807-15
- 4 Lassen MR et al. N Engl J Med 2010; 363: 2487-98
- 5 Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699-708
- 6 Connolly SJ et al. N Engl J Med 2011; 364: 806-17
- 7 Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-92
- 8 Alexander JH et al. Circulation 2009; 119: 2877-85
- 9 Alexander JH et al. N Engl J Med 2011; 365: 699-708

Als Ergänzung zu den vorliegenden Texten finden Sie auf unserer Website eine kleine Übersicht mit dem Titel «Drei neue Antikoagulantien im Vergleich».

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 35 (2013): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2013 Infomed Wil. All rights reserved.