

# Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •  
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •  
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

## **Aktuelles: Therapieindikation für Rivaroxaban anhand der EINSTEIN-Daten**

Minar E

*Zeitschrift für Gefäßmedizin 2012;*

*9 (2), 18-20*

Homepage:

[www.kup.at/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
für Phlebologie und  
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen  
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für  
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

# SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT  
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE  
AKUT  
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten\*  
\*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD Dezember 2024

**Fachkurzinformation:** Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102), Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guaragalactomanan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

**ERWO**  
PHARMA

# Therapieindikation für Rivaroxaban anhand der EINSTEIN-Daten

E. Minar

## ■ Einleitung

Die Standardtherapie der venösen Thromboembolie (VTE) besteht aus der Akuttherapie mit (meist niedermolekularem) Heparin und – sofern keine Kontraindikation besteht bzw. eine Indikation zur Weiterführung der Therapie mit dem niedermolekularen Heparin wie bei Patienten mit maligner Erkrankung – in der überlappenden Einstellung auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Obwohl diese Therapie unter optimalen Bedingungen sehr wirksam und auch relativ sicher ist, ergeben sich im klinischen Alltag doch häufig Probleme. Das Hauptproblem ist sicherlich der enge therapeutische Bereich der Vitamin-K-Antagonisten mit dem konsekutiven Risiko eines thromboembolischen Rezidiv-Ereignisses (bei zu wenig intensiver Gerinnungshemmung) bzw. einer Blutungskomplikation (bei zu intensiver Antikoagulation). Dies erfordert ein regelmäßiges und insbesondere initial sehr kurzfristiges Monitoring, um die Intensität der Antikoagulation im therapeutischen Bereich entsprechend einer INR zwischen 2 und 3 einzustellen. Allerdings ist der individuelle Tagesbedarf zur Erreichung und Einhaltung dieses Bereiches sehr unterschiedlich und hängt von verschiedenen – teilweise auch unbekannt – Faktoren ab. Dazu gehören vor allem Begleiterkrankungen, Ko-Medikationen, Nahrungszusammensetzung sowie auch genetisch bedingte Unterschiede in Pharmakodynamik bzw. Pharmakokinetik. Trotz der durchgeführten Kontrollen befindet sich die Intensität der Antikoagulation bei den im klinischen Alltag betreuten Patienten nur zu maximal 50 % der Zeit im therapeutischen Bereich, was natürlich entsprechende Konsequenzen für die Wirksamkeit sowie insbesondere das Risiko dieser Therapie hat. In Studien liegt die Häufigkeit an schweren Blutungen bei Patienten mit VTE bei ca. 1–2 % pro Jahr. Somit steht dem Nutzen der Langzeitantikoagulation mit VKA – die nach einer VTE empfohlene Dauer beträgt in Abhängigkeit von verschiedenen individuellen Faktoren und einer davon abhängigen Nutzen-Risiko-Evaluation zwischen 3 Monaten und einer lebenslangen Therapie – das Risiko schwerer Blutungskomplikationen gegenüber. Daher wurde nach Therapiealternativen in Form neuer Antithrombotika gesucht, durch welche eine notwendige Antikoagulantientherapie sowohl in der Akut- als auch Langzeittherapie einfacher und sicherer gemacht werden sollte. Von diesen neuen oralen Antikoagulantien wurden vor allem Faktor-Xa-Hemmer sowie direkte Thrombininhibitoren im Rahmen großer Studien bei verschiedenen Indikationen untersucht. Einer der Hauptunterschiede zu den VKA liegt in der selektiven Inhibierung nur eines Gerinnungsfaktors, darüber hinaus wird nicht die Synthese der inaktiven Vorstufe, sondern der aktivierte Gerinnungsfaktor selbst gehemmt. Dies führt zu einem rascheren Wirkungseintritt und einer besseren Steuerbarkeit. Die in den Studien dokumentierten Ergebnisse haben bereits zur Zulassung einiger der neuen Antithromboti-

ka in bestimmten Indikationen geführt. In der Akut- und Langzeittherapie der Venenthrombose ist bisher in Österreich allerdings nur Rivaroxaban zugelassen.

## ■ Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein hochselektiver und reversibler direkter FXa-Inhibitor mit einer hohen Bioverfügbarkeit von 80–100 % nach oraler Applikation. Bei der höheren Dosierung von 20 mg ist die orale Bioverfügbarkeit wegen der eingeschränkten Resorption etwas niedriger, sodass 15-mg- und 20-mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollten. Rivaroxaban wird zu ungefähr 2/3 metabolisiert und inaktiviert, wobei dann jeweils eine Hälfte davon über die Niere bzw. die Faeces ausgeschieden wird. Ein Drittel wird unverändert direkt über die Niere ausgeschieden, somit beträgt der klinisch relevante Anteil der renalen Elimination des Rivaroxaban etwa 33 %, weil die renale Elimination der unwirksamen Metaboliten pharmakodynamisch nicht relevant ist.

Rivaroxaban wurde zunächst im Rahmen des RECORD-Studienprogramms zur Thromboseprophylaxe nach elektiver Hüft- oder Kniegelenks-TEP untersucht, wobei in den Studien die Überlegenheit des Rivaroxaban gegenüber einer Prophylaxe mit Enoxaparin dokumentiert werden konnte. Daher wurde die Substanz zunächst in dieser Indikation in einer Dosierung von 10 mg zugelassen.

In weiterer Folge wurde unter dem Namen EINSTEIN ein globales klinisches Entwicklungsprogramm zur Therapie der VTE mit Rivaroxaban entwickelt.

Das EINSTEIN-Programm umfasst 3 voneinander getrennte Studien: In der EINSTEIN-DVT-Studie wurde die Initialbehandlung und frühe Erhaltungstherapie – für 3, 6 oder 12 Monate – der tiefen Beinvenenthrombose untersucht. EINSTEIN-PE ist die im Design idente Schwesterstudie für die Indikation Pulmonalembolie (PE). Beide Studien wurden offen mit geblinder Endpunkt-Evaluation geführt, wobei als primäres Studienziel die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban bezüglich des kombinierten Endpunktes aus rezidivierender symptomatischer VTE bzw. VTE-bedingtem Tod im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie – niedermolekulares Heparin gefolgt von VKA – nachgewiesen werden sollte. Vor dem Hintergrund der Erfahrung aus früheren Studien mit anderen Substanzen – vor allem der van-Gogh-PE-Studie – wurde in der Initialtherapie für die ersten 3 Wochen eine höhere Dosis gewählt. Diese anhand von 2 Dosisfindungsstudien gewählte Dosis betrug zunächst 2× täglich 15 mg (entsprechend einer Tagesdosis von 30 mg) für die ersten 3 Wochen und in weiterer Folge 20 mg/die. Im Kontrollarm erhielten die Pati-

enten 2× täglich 1 mg/kg Körpergewicht Enoxaparin für mindestens 5 Tage und es erfolgte eine überlappende Einstellung auf VKA (innerhalb von 48 Stunden nach Randomisierung). Bei INR-Werten > 2 an 2 konsekutiven Tagen wurde das Enoxaparin abgesetzt, der Zielbereich für die INR lag zwischen 2 und 3.

In EINSTEIN-Extension wurde nach abgeschlossener Initialtherapie doppelblind eine verlängerte Erhaltungstherapie mit 20 mg Rivaroxaban 1× täglich für eine Behandlungsdauer von 6 oder 12 Monaten mit Placebo verglichen.

### ■ EINSTEIN-DVT und Einstein-Extension

Beide Studien wurden im Dezember 2010 gemeinsam publiziert [1]. EINSTEIN-DVT randomisierte 3449 Patienten mit TVT ohne symptomatische PE: 1731 erhielten Rivaroxaban und 1718 Enoxaparin, gefolgt von VKA. Der INR-Wert war bei 58 % aller Bestimmungen im therapeutischen Bereich (INR 2–3). Der primäre Wirksamkeitseffekt war ein Wiederauftreten von venösen Thromboembolien (Rezidiv-TVT sowie tödliche und nicht-tödliche PE). Dieser Endpunkt wurde unter Rivaroxaban bei 36 (2,1 %) von 1731 Patienten und unter VKA bei 51 (3,0 %) von 1718 Patienten erreicht. Rivaroxaban war somit nicht-unterlegen wirksam (Hazard Ratio 0,68; 95 %-CI: 0,44–1,04;  $p < 0,001$ ). Der primäre Sicherheitseffekt (schwere Blutungen zusammen mit klinisch relevanten „Non major“-Blutungen) ereignete sich in beiden Gruppen bei 8,1 %. Bezüglich des klinischen Netto-Benefits (Summe aus Rezidiv-Thromboembolierate plus Häufigkeit der schweren Blutungen) war Rivaroxaban (2,9 %) der Therapie mit Enoxaparin/VKA (4,2 %) überlegen (HR 0,67; 95 %-CI: 0,47–0,95;  $p = 0,03$ ).

In der doppelblinden EINSTEIN-Extension-Studie wurde untersucht, ob Patienten, die wegen einer VTE bereits eine Antikoagulantientherapie für 6–12 Monate erhalten hatten, von einer Weiterführung der Therapie über weitere 6–12 Monate profitieren. Dazu wurden 1197 Patienten nach der abgeschlossenen Akuttherapie in 2 Gruppen randomisiert. 602 Patienten erhielten 20 mg Rivaroxaban, 594 wurden in die Placebogruppe randomisiert. Rivaroxaban war überlegen wirksam (8 Ereignisse [1,3 %], vs. 42 unter Placebo [7,1 %]; HR 0,18; 95 %-CI: 0,09–0,39;  $p < 0,001$ ). Dieser 82%-igen relativen Risikoreduktion stand ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko schwerer Blutungen gegenüber (4 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe gegenüber keinem unter Placebo;  $p = 0,11$ ). Nimmt man allerdings die klinisch relevanten „Non-Major“-Blutungen hinzu, war der Unterschied signifikant.

### ■ EINSTEIN-PE

In dieser – rezent präsentierten und gleichzeitig im NEJM [2] publizierten – multinationalen (263 Zentren in 38 Ländern) Studie wurden 4832 Patienten mit PE mit/ohne gleichzeitige TVT randomisiert zu Rivaroxaban bzw. Standardtherapie (Dosis siehe oben bei EINSTEIN-DVT). Die Behandlungsdauer wurde – wie in EINSTEIN-DVT – vom Studienarzt festgelegt: so erhielten 57 % der Patienten eine Therapie über 6 und 37 % über 12 Monate. Der primäre Wirksamkeitseffekt war ein symptomatisches Rezidiv der VTE, der primäre

Sicherheitseffekt war eine schwere oder klinisch relevante Blutung kleineren Ausmaßes. Um sicher zu gehen, dass die Sequenz aus 3 Wochen 2× 15 mg gefolgt von 1× 20 mg insbesondere für die PE ausreichend wirksam ist, erhielten die ersten 400 Patienten der EINSTEIN-PE-Studie nach 3 Wochen eine Perfusions-Szintigraphie zur Kontrolle.

Es traten 50 Ereignisse (= 2,1 %) im Rivaroxaban- sowie 44 Ereignisse (1,8 %) im Standardarm auf (HR 1,12; 95 %-CI: 0,75–1,68). Auch im Rahmen verschiedener Subgruppenanalysen gab es keine Unterschiede. Der primäre Sicherheitseffekt trat bei 10,3 % der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 11,4 % im Standardarm auf (HR: 0,90; 95 %-CI: 0,76–1,07;  $p = 0,23$ ). Eine schwere Blutung war im Rivaroxaban-Arm mit 26 Patienten (1,1 %) signifikant geringer (HR: 0,49; 95 %-CI: 0,31–0,79;  $p = 0,003$ ) als im Standardarm (52 Patienten; 2,2 %). Die Häufigkeit anderer Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine Therapie mit einer fixen Dosis von Rivaroxaban einer Standardtherapie in der Initial- und Langzeittherapie der PE nicht unterlegen war bei potenziell verbessertem Nutzen-Risiko-Profil.

Im Rahmen der Präsentation der Daten anlässlich des ACC im März 2012 in Chicago, USA, wurden vom Studienleiter Prof. Büller, Amsterdam, Niederlande, auch gepoolte Daten aller 3 EINSTEIN-Studien präsentiert. Dabei zeigte sich eine Reduktion der schweren Blutungen um 46 % ( $p = 0,0018$ ).

### ■ Diskussion

Wie die Daten des EINSTEIN-Studienprogramms zeigen, bietet sich mit dem oralen Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban ein einfacher Single-Drug-Ansatz für die Akuttherapie sowie für die weitere Sekundärprophylaxe der VTE an.

Aufgrund der Daten von EINSTEIN-DVT sowie EINSTEIN-Extension wurde Rivaroxaban – als bisher einziges neues Antithrombotikum – in der Akuttherapie und verlängerten Sekundärprophylaxe Ende 2011 in Europa zugelassen. Dabei ist interessant, dass über die in den Studien getesteten Dosierungen hinaus zusätzlich eine reduzierte Dosis von einmal 15 mg für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz – d. h. für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 49 ml/min bis 15 ml/min – zugelassen wurde.

Die wesentlichen Vorteile des neuen Therapieregimes bestehen darin, dass (1.) die Behandlung von Beginn an oral erfolgen kann, (2.) keine Laborkontrollen und Dosisanpassungen erforderlich sind und (3.) sich bei allfälligen Interventionen/Operationen die Unterbrechung der Antikoagulation wesentlich einfacher gestaltet als unter VKA.

Zusätzlich ist es wahrscheinlich, dass wegen der Vorteile der neuen Antikoagulantien eine entsprechende Anpassung der Richtlinien zur Dauer der Sekundärprophylaxe erfolgen und in Zukunft eine längere Therapiedauer bei VTE empfohlen wird. Angesichts des hohen Rezidivrisikos nach Absetzen der Antikoagulantientherapie insbesondere nach idiopathischer VTE wird ja seit Langem der Stellenwert einer verlängerten Sekundärprophylaxe diskutiert. Derzeit ist natürlich noch un-

klar, ob durch eine allfällige Dosisreduktion im Rahmen der verlängerten Sekundärprophylaxe ein noch besseres Nutzen/Risiko-Verhältnis erreicht werden kann.

Einer der größten Vorteile der neuen Antikoagulantien im Vergleich zur VKA-Therapie ist die Tatsache, dass kein regelmäßiges Monitoring erforderlich ist. Die Effektivität und Sicherheit konnten – neben den EINSTEIN-Studien – auch in zahlreichen anderen Studien bestätigt werden. Dennoch gibt es natürlich außerhalb der problemlosen täglichen Anwendung Situationen, in denen die Möglichkeit eines Monitorings wünschenswert ist, wie z. B. beim Auftreten einer Blutungskomplikation. Derzeit sind bereits Tests in Entwicklung, und ein allenfalls erforderliches Monitoring sollte in Kürze in allen größeren Labors möglich sein.

Außerhalb der streng überwachten klinischen Studien ist natürlich die Compliance der Patienten ein potenzielles Problem. Im Gegensatz zur Therapie mit VKA resultiert wegen der kurzen Halbwertszeit bereits bei kurzzeitigem Pausieren (Vergessen etc.) der Medikamenteneinnahme ein Wirkungsverlust mit einem insbesondere initial erhöhten Rezidivrisiko.

Problematisch ist natürlich auch die Tatsache, dass gegenwärtig für die neuen Substanzen kein spezifisches Antidot verfügbar ist, obwohl sich hier die relativ kurze Halbwertszeit als vorteilhaft darstellt. Im Falle einer schwerwiegenden Blutung sind jedenfalls das Absetzen des Medikaments sowie die Gabe von Gerinnungsfaktoren und/oder Gefrierplasma derzeit die einzigen Optionen. Die Möglichkeit der direkten Antagonisierung ist wünschenswert, entsprechende Produkte sind gegenwärtig in Entwicklung.

### Literatur:

1. EINSTEIN Investigators. Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
2. EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.

### Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. med. Erich Minar  
Abteilung Angiologie  
Univ.-Klinik für Innere Medizin II  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: erich.minar@meduniwien.ac.at*



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)