

Johannes Jehle^{a, b}, Jens P. Hellermann^a

^a Abteilung Kardiologie,
Spitalregion Rheintal,
Werdenberg, Sarganserland

^b Fakultät für Humanwissenschaft,
Universität im Fürstentum Liechtenstein

Orale Antikoagulation leicht gemacht

Die ODIXa-TVT-Studie [1]

Hintergrund

Vitamin-K-Antagonisten sind derzeit die einzigen für den klinischen Gebrauch erhältlichen oralen Antikoagulationen. Sie haben jedoch vielseitige Limitationen wie z. B. langsamer Wirkungseintritt und Austritt, eine schmale therapeutische Breite, eine nicht vorhersehbare Dosisantwort und ein damit verbundenes Labormonitoring. Die variablen individuellen Dosierungen, Bedenken über das Blutungsrisiko und die Notwendigkeit des Monitorings haben zur Entwicklung von neuen oralen Antikoagulationen geführt. Diese neuen Antikoagulationen haben eine vorhersehbare Wirkung, wenig Potential für Diät und Medikamenteninteraktionen und können in einer fixen Dosierung ohne Koagulationsmonitoring gegeben werden.

Hypothese und Hauptfragestellung

Vorteilhafte Resultate von Rivaroxaban in der Prävention von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) bei orthopädischen Patienten [3, 4], haben zu Phase-II-Studien geführt, welche die Effizienz und Sicherheit dieser neuen Substanz bei der Behandlung der TVT untersuchen.

Quellen

1 Agnelli G, et al. Treatment of proximal Deep-Vein Thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): The ODIXa-DVT (Oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) study. *Circulation*. 2007;116(18):180–7.

2 Eikelboom JW, et al. A replacement for warfarin. The search continues. *Editorial. Circulation*. 2007;116:131–3.

Studiendesign und Ziel

ODIXa-DVT ist eine randomisierte, partiell verblindete, multizentrische Phase-II-Studie,

welche das Ziel hat, die Effizienz und Sicherheit von Rivaroxaban für die Behandlung der TVT zu untersuchen. Es wurden insgesamt 613 Patienten mit symptomatischer proximaler TVT ohne nachweisbaren pulmonalen Embolien randomisiert, um entweder eine fixe Dosis von Rivaroxaban (10 mg, 20 mg, 30 mg zweimal täglich oder 40 mg einmal täglich) oder subkutanes Enoxaparin (Dosis von 1 mg/kg 2mal täglich) gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten zu erhalten. Die Zuteilung zu Rivaroxaban oder Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonisten erfolgte offen, Patienten und Ärzte wurden jedoch bezüglich der Rivaroxaban Dosierung verblindet und alle Endpunkte wurden zentral gemessen ohne Wissen der erhaltenen Behandlung. Zum Registrationszeitpunkt wurde eine TVT mittels Kompressionsultraschall (KUS) bestätigt sowie ein Baseline-Perfusionslungenscan (PLS) zum Ausschluss von Lungenembolien durchgeführt. Der KUS und der PLS wurden im mittel am Tag 21 (range 18–26) wiederholt. Ein weiterer KUS wurde am Tag 84 ± 14 durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde nach dem 21. Tag nur fortgesetzt, sofern die lokalen Untersucher mittels KUS keine Verschlechterung feststellten. Zudem wurden in regelmäßigen Abständen bis 114 Tage nach Randomisation Blutlaborwerte in klinischer Chemie, Hämatologie und Gerinnung bestimmt.

Einschlusskriterien

Es wurden Patienten über 18 Jahre mit einer symptomatischen proximalen TVT eingeschlossen (welche durch Kompressionsultraschall bestätigt wurde) und welche keine Symptome einer Lungenembolie zeigten, keine Vitamin-K-Antagonisten erhalten hatten und nicht mehr als 36 Stunden mit einem unfrak-

Korrespondenz:

PD Dr. med. Jens P. Hellermann

Ltd. Arzt Kardiologie SR RWS

F.-Marolanistrasse 6

CH-9450 Altstätten

E-Mail: jens.hellermann@srrws.ch

Es besteht kein
Interessenkonflikt.

tionierten oder niedermolekularen Heparin behandelt worden waren.

Ausschlusskriterien

Die Hauptausschlusskriterien waren eine zerebrale Ischämie, intrazerebrale oder gastrointestinale Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate, ein neurochirurgischer oder anderer chirurgischer Eingriff in den letzten vier Wochen, ein aktives peptisches Ulkus, eine bekannte Gerinnungsstörung, eine prolongierte INR oder aPTT und eine Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^9/L$.

Endpunkte

Die primären Endpunkte waren Effizienz und Sicherheit. Erstere wurde am Tag 21 als Reduktion im Thrombus-Score mittels KUS-Untersuchung gemessen, zweitens als die Inzidenz von grösseren Blutungen mit Beginn nicht später als zwei Tage nach der letzten Studienmedikationsdosis.

Sponsoring

Die Studie wurde von Bayer HealthCare AG gesponsert. Alle Autoren erhielten Honorare, Research Grants oder beides von Bayer und weiteren Firmen. Ein Autor ist ein Mitarbeiter der Firma Bayer und besitzt Aktien derselben.

randomisiert. Gründe zwischen Registration und Randomisierung aus der Studie auszuschließen waren Protokollverstoss oder Nebenwirkungen. Weitere 9 Patienten, randomisiert zu Rivaroxaban, erhielten keine Studienmedikation aufgrund von Protokollverstößen oder aufgrund des Widerrufs ihres Einverständnisses. Die Baseline-Charakteristika der verbleibenden 604 Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Behandlungsgruppen waren gleich. Der mittlere Follow-up betrug 114 Tage. 76 Patienten waren für die Messung des primären Endpunktes der Effizienz nicht auswählbar aufgrund folgender Gründe: Baseline oder Tag-21-KUS nicht evaluierbar, insuffiziente Compliance, KUS-Untersuchung ausserhalb des vorgesehenen Zeitfensters, zu frühe Absetzung der Studienmedikation in Bezug auf die KUS-Untersuchung und nicht detektierte KUS zur Baseline-Zeit. Somit konnten 528 Patienten in die Per-Protokoll-Untersuchung des primären Endpunktes der Effizienz inkludiert werden. Ein Total von 530 Patienten (87,7%) hat die Behandlung bis zum 84. Tag fortgesetzt. Die häufigsten Gründe, nach der Randomisation aus der Rivaroxaban-Gruppe auszuschließen, waren Nebenwirkungen ($n = 41$) und Widerruf ($n = 10$). In der Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe waren es ebenfalls Nebenwirkungen ($n = 1$) und Widerruf ($n = 7$). Bei mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten lag der durchschnittliche Prozentanteil im Zielbereich eines INR von 2,0–3,0 bei 60%.

Ergebnisse

Zwischen März 2004 und Juni 2005 wurden 636 Patienten registriert, davon wurden 613

Tabelle 1
Baseline-Charakteristika
($n = 604$).

	Rivaroxaban				Enoxaparin / VKA
	10 mg 2 × d n = 119	20 mg 2 × d n = 117	30 mg 2 × d n = 121	40 mg 1 × d n = 121	n = 126
Männeranteil %	58,8	57,3	65,3	62,0	61,1
Alter	58,5 ± 15,3	57,5 ± 15,9	61,4 ± 15,9	59,5 ± 16,9	58,4 ± 18,3
BMI in kg/m ²	28,1 ± 5,1	27,3 ± 5,2	27,3 ± 5,1	27,2 ± 5,1	28,6 ± 5,3

Tabelle 2
Inzidenz des primären
Effizienzendpunktes
(Thrombus-Regression
am Tag 21, $n = 528$).

	Rivaroxaban				Enoxaparin / VKA
	10 mg 2 × d n = 100	20 mg 2 × d n = 198	30 mg × d n = 109	40 mg 1 × d n = 112	n = 109
Verbesserung, n (%)	53 (53,0)	58 (59,2)	62 (56,9)	49 (43,8)	50 (45,9)
95%-CI (%)	42,0–63,1	48,8–69,0	47,0–66,3	34,4–53,4	36,3–55,7
Verschlechterung, n (%)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 3
Inzidenz von Rezidiv-TVT,
Lungenembolien oder
Embolie-bedingter Tod
bis zum Tag 84 ($n = 543$).

	Rivaroxaban				Enoxaparin / VKA
	10 mg 2 × d n = 106	20 mg 2 × d n = 100	30 mg 2 × d n = 111	40 mg 1 × d n = 114	n = 112
Alle Ereignisse	2 (1,9)	2 (2,0)	2 (1,8)	3 (2,6)	1 (0,9)
Tod (Embolie-bedingt)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Letale Lungenembolie	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Rezidiv-TVT	1 (0,9)	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)

Der primäre Effizienz-Endpunkt nach 21 Tagen wurde bei 44–59% der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 46% in der Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe erreicht (Tab. 2). Es gab keine Hinweise für eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit Rivaroxaban, jedoch war die Inzidenz für Blutungen grösser bei höherer Rivaroxaban-Dosierung (zwischen 5,0–11,6% *vs* 6,3% bei Patienten mit Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonisten). Eine symptomatische TVT oder assoziierter Tod bis zum Tag 84 ± 14 ereignete sich bei 2,1% der Patienten der Rivaroxaban-Gruppe und bei 0,9% der Patienten mit Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonist (Tab. 3).

Die während der ersten 21 Tage hervorgerufenen Aminotransferaseerhöhung (über dem 3fachen oberen Normwert) lag zwischen 1,9–4,3% in den Rivaroxaban-Gruppen und bei 21,6% in der Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe. Nach dem 21. Tag lagen die Werte bei 1,9% in den Rivaroxaban-Gruppen versus 0,9% in der Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe. Kein Patient in der Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe stoppte die Behandlung aufgrund erhöhter Leberparameter, wohingegen drei Patienten in den Rivaroxaban-Gruppen die Behandlung früh stoppten (zwei verstarben aufgrund von medikamentenunabhängigen Lebererkrankungen).

Kommentar

In dieser wie in anderen Phase-II-Dosis-Findungsstudien wurden vier Dosis-Regime von Rivaroxaban in der Behandlung der TVT untersucht. Die Wirksamkeit von Rivaroxaban nach 3 und 12 Wochen mit allen Dosierungen war ähnlich gut wie die von Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonist. Wiederkehrende thrombotische Ereignisse und grosse Blutungen waren in allen Behandlungsgruppen ungewöhnlich, wobei die Inzidenz für Blutungen bei höherer Rivaroxaban-Dosierung verglichen mit der Rate bei Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonist grösser war. Wie vorhergehende Dosis-Findungsstudien von injektierbaren FXa-Inhibitoren (Fondaparinux und Idraparinux [5, 6]), zeigte diese Studie einen lediglich minimalen und statistisch nicht signifikanten Trend einer Dosis-Wirkungsbeziehung mit Rivaroxaban. Die plausibelste Erklärung ist, dass bei den verwendeten Dosen von 20–60 mg eine Plateauwirkung eingetreten ist. Weniger Patienten verbesserten sich nach 21 Tagen Behandlung bei einer einmal täglichen Dosis von 40 mg Rivaroxaban verglichen mit der glei-

chen oder höheren Totaldosis zweimal täglich. Zudem war die Rezidivrate von TVT in allen Rivaroxaban-Gruppen gleich. Somit kann in dieser Studie nicht gesagt werden, ob eine einmalige oder zweimalige Dosierung von Rivaroxaban optimal ist. Wenn diese Resultate jedoch in Zusammenhang mit anderen kürzlich durchgeführten Dosis-Findungsstudien in gleichem Dosierungsbereich von 20–40 mg gesehen werden, scheint die niedrigste untersuchte Dosis von 20 mg am vielversprechendsten zu sein.

Obwohl die Erhöhung der Aminotransferase (über den 3fachen oberen Normwert) tiefer oder ähnlich gering in den Rivaroxaban-Gruppen im Vergleich zu den Enoxaparin / Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe waren, kann bei mehr – wenn auch Medikamenten-unabhängigen – Todesfällen in den Rivaroxaban-Gruppen eine Mitbeteiligung nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Die Autoren fassen die Studie wie folgt zusammen: die Resultate lassen vermuten, dass Rivaroxaban, ein oral aktiver direkter Faktor-Xa-Inhibitor, wirksam und sicher in der Behandlung der TVT, in einem über den Tag verteilten Dosierungsschema, ist.

Allerdings bleiben noch folgende Fragen offen:

- (1.) Grössere Phase-III-Studien sind nötig, um das klinische Outcome mit Rivaroxaban oder Niedermolekularem Heparin / Vitamin-K-Antagonisten in einem weiten Spektrum von Patienten zu bestätigen.
- (2.) Die aufgetretenen Todesfälle – wenn auch Medikamenten-unabhängig – zeigen die Notwendigkeit für eine weitere Beobachtung von potentieller Lebertoxizität in grossen Phase-II-Studien mit Rivaroxaban.
- (3.) Die Realisierung einer vereinfachten oralen Antikoagulation in der täglichen, klinischen Praxis scheint noch weit entfernt zu sein.

Literatur

- 3 Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, Kwong LM, Irwin MW, Kalebo P, et al. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(11):2479–86.
- 4 Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):121–8.
- 5 Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):867–73.
- 6 Reiter M, Bucek RA, Koca N, Heger J, Minar E. Idraparinux and liver enzymes: observations from the PERSIST trial. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(1):61–5.