

Jahrgang 40

Nummer 3/2018

**Ocrelizumab** (E. Gysling) ..... 9

Ein monoklonaler Antikörper, der zur Behandlung einer schubförmig remittierenden oder einer primär progredienten multiplen Sklerose zugelassen ist. Das Medikament ist für sein Potential, gefährliche Infektionen zu verursachen, bekannt. Bei der remittierenden Form einer MS ist sein Stellenwert gegenüber anderen neueren Medikamenten kaum definiert; bei der primär progredienten Form ist die Wirkung relativ bescheiden und das Nutzen/Risiko-Verhältnis noch ungenügend geklärt.

**Edoxaban** (E. Gysling) ..... 11

Ein weiteres «direktes» orales Antikoagulans, das weniger Blutungen verursacht als Warfarin. In welchem Ausmass sich die Studienresultate auf einen Vergleich mit dem in der Schweiz gebräuchlichen Phenprocoumon extrapolieren lassen, ist nicht klar. Als Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen ist es noch nicht zugelassen.

## Synopsis

### Ocrelizumab

E. Gysling

Ocrelizumab (Ocrevus<sup>®</sup>) ist neu zur intravenösen Behandlung einer schubförmig remittierenden oder einer primär progredienten Multiplen Sklerose (MS) zugelassen worden.

#### Chemie/Pharmakologie

Wie Alemtuzumab (Lemtrada<sup>®</sup>) und Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>) ist Ocrelizumab ein monoklonaler Antikörper. Dieser «humanisierte» Antikörper wird in Ovarzellen von chinesischen Hamstern hergestellt. Ocrelizumab bindet sich an ein Oberflächenprotein (CD20) der B-Lymphozyten, was zu einer Zytolyse führt. Das neue Mittel hat somit eine ähnliche Wirkung wie die anderen beiden erwähnten Antikörper (die sich jedoch an andere Proteine binden).<sup>1</sup> Der genaue Wirkungsmechanismus dieser «immunmodulatorischen» Vorgänge bei MS ist nicht bekannt.

#### Pharmakokinetik

Das Medikament wird intravenös infundiert. Die terminale Plasmahalbwertszeit wird auf 26 Tage geschätzt. Man nimmt an, dass es im Körper durch proteolytische Enzyme zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.<sup>1</sup>

#### Klinische Studien

In einer frühen Dosisfindungsstudie wurde Ocrelizumab in zwei verschiedenen Dosierungen doppelblind mit Placebo und offen mit Interferon-beta-1a (Avonex<sup>®</sup>) verglichen. 220 Personen mit einer dokumentierten schubförmig remittierenden MS, die in den drei Jahren vor der Studie mindestens zwei MS-Schübe gehabt hatten, wurden aufgenommen und randomisiert

auf die vier gleich grossen Gruppen verteilt. In einer ersten 24-Wochen-Phase wurde Ocrelizumab in der Dosis von 300 oder 1000 mg initial zweimal (im Abstand von 2 Wochen) injiziert; Injektionen von Interferon-beta-1a (30 mcg) erfolgten einmal wöchentlich. Weitere 24-Wochen-Phasen folgten, während denen aber alle Teilnehmenden Ocrelizumab erhielten. Der primäre Endpunkt war die Zahl Gadolinium-verstärkter Läsionen im MRI des Gehirns. In beiden Ocrelizumab-Gruppen war die Gesamtzahl solcher Läsionen nach 12, 16, 20 und 24 Wochen signifikant kleiner als in der Placebogruppe.<sup>2</sup>

Zwei Doppelblindstudien (OPERA I und OPERA II) wurden nach einem identischen Protokoll durchgeführt und gemeinsam publiziert. Insgesamt 1656 Personen mit einer aktiven schubförmig remittierenden MS erhielten für eine Studiendauer von 96 Wochen Ocrelizumab-Infusionen (initial zweimal 300 mg im Abstand von 2 Wochen, dann 600 mg alle 24 Wochen) oder Interferon-beta-1a (Rebif<sup>®</sup>, dreimal wöchentlich 44 mcg subkutan). Gemäss den Resultaten nach 96 Wochen kam es unter Ocrelizumab durchschnittlich zu 0,16 Schüben pro Jahr. Unter Interferon betrug dieser Wert 0,29 – d.h. es traten annähernd doppelt so häufig MS-Schübe auf wie unter Ocrelizumab. Nach 12 und nach 24 Wochen war der Prozentsatz der Personen mit einer Zunahme der Behinderung signifikant grösser in der Interferon-Gruppe; so waren z.B. nach 12 Wochen 9,1% in der Ocrelizumab-Gruppe und 13,6% in der Interferon-Gruppe stärker behindert. Auch die Zahl Gadolinium-verstärkter Hirnläsionen war deutlich grösser in der Interferon-Gruppe.<sup>3</sup>

In einer weiteren Doppelblindstudie («ORATORIO») wurde Ocrelizumab bei primär progredienter MS getestet. Von 732 Patientinnen und Patienten mit dieser Form einer MS wurden 488 im 24-Wochen-Zyklus mit Ocrelizumab als Infusion (jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen) und 244 mit entsprechenden Placebo-Infusionen behandelt. Die geplante Studiendauer betrug mindestens 120 Wochen; die Studie wurde aber weitergeführt, solange in der ganzen Studie nicht bei einer vorher bestimmten Zahl von Personen (253) eine

**Tabelle 1: Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke<sup>4</sup>**

Die Skala reicht von 0 bis 10. Punktezahlen zwischen 1 und 4,5 finden sich bei Personen, die ohne Hilfe gehen können, jedoch Defizite in einzelnen funktionalen Bereichen aufweisen (z.B. Sprache, Visus, Darmfunktion). Punktezahlen zwischen 5 und 9,5 charakterisieren ein unterschiedliches Ausmass an Gehstörung.

**Beispiele für die Bedeutung der Punktezahl:**

- 1 Normaler neurologischer Status
- 3 Mässige Behinderung in einem funktionalen Bereich oder leichte Behinderung in drei oder vier funktionalen Bereichen. Keine Gehstörung.
- 5 Normale alltägliche Arbeit behindert; Gehen ohne Hilfe bis 200 m möglich
- 8 Unfähig, sich selbst im Rollstuhl fortzubewegen, aber Funktionen der Arme weitgehend erhalten
- 10 MS-bedingter Tod

anhaltende Verschlechterung aufgetreten war. Der primäre Endpunkt der Studie entsprach dem Prozentsatz der Behandelten, die *nach 12 Wochen* eine Zunahme ihrer Behinderung erlebt hatten. Letztere wurde mit der Zunahme um 1 Punkt auf der «Expanded Disability Status Scale» EDSS (siehe Tabelle 1)<sup>4</sup> gegenüber dem Studienbeginn definiert. Dieser Endpunkt wurde in der Ocrelizumab-Gruppe bei 32,9% und in der Placebo-Gruppe (statistisch signifikant häufiger) bei 39,3% erreicht. Zu späteren Zeitpunkten konnte das etwas bessere Resultat unter Ocrelizumab bestätigt werden. Auch in Bezug auf die nachweisbaren Hirnläsionen und auf das Hirnvolumen ergab sich für mit Ocrelizumab Behandelte ein Vorteil.<sup>5</sup> Gemäss den von den Arzneimittelbehörden veröffentlichten Subgruppenanalysen ist anzunehmen, dass Ocrelizumab besonders bei jüngeren Leuten mit deutlicher Entzündungsaktivität wirksam ist.<sup>6</sup>

Ocrelizumab ist mit keinem der neueren MS-Medikamente – Alemtuzumab, Natalizumab u.a. – kontrolliert verglichen worden.

Ocrelizumab war initial bei *rheumatoider Arthritis* in vier grossen Doppelblindstudien untersucht worden und hatte sich dabei als mindestens ähnlich wirksam wie andere biologische Basismedikamente gezeigt. In diesen Studien wurde Ocrelizumab in zwei Dosierungen (zwei Infusionen mit je 200 mg bzw. 500 mg) – meistens in Kombination mit einer Methotrexat-Therapie – getestet. Da jedoch besonders unter der höheren Ocrelizumab-Dosis eine grössere Zahl von gefährlichen Infektionen als unter Placebo auftrat,<sup>7</sup> hat die Herstellerfirma diese Indikation nicht weiter verfolgt. Auch eine Studie bei *Lupus-Nephritis* wurde abgebrochen, da es unter Ocrelizumab zu mehr gefährlichen und opportunistischen Infekten kam als unter Placebo.

**Unerwünschte Wirkungen**

*Infusionsreaktionen* kommen (besonders bei der ersten Infusion) bei sehr vielen Behandelten vor: am häufigsten sind verschiedene Hautreaktionen, Fieber, Kopfschmerzen, Hypotonie, Atembeschwerden und Müdigkeit. Viele weitere Symptome sind beobachtet worden. Solche infusionsbedingte Symptome können auch noch in den 24 Stunden nach der Infusion auftreten. Gefährliche Reaktionen (anaphylaktischer Schock, Hypo-

tonie, Herzrhythmusstörungen) sind nicht selten, in Einzelfällen kann es zu lebensbedrohlichen Reaktionen kommen.

Viel häufiger als in den Interferon-Gruppen sind *Infektionen* der Atemwege sowie Herpesinfektionen. Gefährliche Infektionen sind, wie oben erwähnt, in den Studien bei rheumatoider Arthritis beobachtet worden. Sehr häufig findet sich eine Verminderung der Neutrophilenzahl und der Immunglobuline. Ocrelizumab kann zur Antikörperbildung führen. Mindestens ein Fall einer wahrscheinlichen Leukoenzephalopathie ist bekannt.<sup>8</sup> Die bisher vorliegenden Daten lassen zudem annehmen, dass unter Ocrelizumab auch häufiger *Krebs* (z.B. ein Brustkrebs) auftritt als in den Vergleichsgruppen.

Die Herstellerfirma hat zu Ocrelizumab einen «Public Risk Management Plan» (RMP) veröffentlicht, der via die Swissmedic-Site abrufbar ist.<sup>9</sup>

*Interaktionen*

Wahrscheinlich kann Ocrelizumab mit anderen Immunmodulatoren vermehrt Probleme verursachen; dies ist jedoch nicht dokumentiert.

**Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Ocrelizumab (Ocrevus<sup>®</sup>) wird als Konzentrat zur Herstellung von Infusionslösungen angeboten. Das Präparat ist limitiert kassenzulässig. Jeweils 300 mg sollen mit 250 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt und langsam infundiert werden (zuerst nur 30-40 ml/Stunde, dann jeweils nach ½ Stunde Tempo verdoppeln, bis auf maximal 180 bis 200 ml/Stunde). Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg alle 6 Monate; zu Beginn der Therapie sollen die 600 mg auf zwei Infusionen zu 300 mg (im Abstand von 2 Wochen) verteilt werden; später kann die Dosis in einer Infusion gegeben werden. Eine halbe Stunde vor den Infusionen sollen 100 mg Methylprednisolon (Solu-Medrol<sup>®</sup>) intravenös sowie ein Antihistaminikum verabreicht werden. Während der Infusion ist eine adäquate Reanimationsbereitschaft sicherzustellen. Beim Auftreten einer stärkeren Reaktion muss die Infusion abgebrochen werden. Schwangere und stillende Frauen, Personen unter 18 Jahren und solche mit einer erhöhten Infektanfälligkeit (z.B. HIV-Kranke), einer aktiven Infektionskrankheit (z.B. Tuberkulose) oder einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz sollen nicht mit Ocrelizumab behandelt werden.

Die Kosten *einer* Behandlung mit 600 mg (inkl. Zusatzmedikation) betragen ungefähr 12'300 Franken, was Jahreskosten von CHF 24'600 entspricht. Ocrelizumab kostet damit etwas mehr als Interferon, ähnlich viel wie andere neuere MS-Medikamente, aber weniger als Alemtuzumab (wobei eine Alemtuzumab-Therapie auf zwei Jahre beschränkt ist).

**Kommentar**

*Für die Behandlung einer schubförmig remittierenden multiplen Sklerose stehen heute viele neuere Medikamente zur Verfügung, die offenbar besser wirken als die schon länger etablierte Interferon-Therapie, aber kaum miteinander verglichen worden sind. Ocrelizumab ist in dieser Hinsicht nicht besser oder gar, gemäss einem indirektem Vergleich, weniger wirksam als das ähnliche Alemtuzumab.<sup>10</sup> Grundsätzlich wäre daher die Zeit reif für eine grosse unabhängige Studie, in der die neueren MS-Medikamente (und vielleicht auch die «off label» verwendeten Cladribin und Rituximab) kontrolliert verglichen würden. Ob eine solche Studie in Anbetracht der dominierenden*

finanziellen Interessen der verschiedenen Anbieter je zustandekommt, ist allerdings fraglich.

Bei der Wertung der relativ bescheidenen Wirkung von Ocrelizumab bei primär progredienter MS fällt das Risiko von gefährlichen Infektionen und Malignomen – das sich in den Studien bei rheumatoider Arthritis gezeigt hat – ins Gewicht. Ob eine einzige Studie genügt, um das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Ocrelizumab bei primär progredienter MS adäquat zu beurteilen, ist zu bezweifeln. Dies ist wohl auch bei der Einschränkung der Zulassung in der EU und in den USA auf frühe Fälle dieser MS-Formen mit Entzündungsaktivität berücksichtigt worden. Eine uneingeschränkte Zulassung wie in der Schweiz muss als sehr fragwürdig bezeichnet werden.

#### Literatur

- 1 Frampton JE. *Drugs* 2017; 77: 1035-41
- 2 Kappos L et al. *Lancet* 2011; 378: 1779-87
- 3 Hauser SL et al. *N Engl J Med*; 2017 ; 376: 221-34
- 4 Montalban et al. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-20
- 5 EDSS: <https://pkweb.ch/2KAtocj>
- 6 EMA-Dokument: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004043/WC500241124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf)
- 7 Emery P et al. *PLoS Med* 2014; 9: e87379
- 8 Kadish R et al. *Neurology* 2018; 90 (15 Supplement): P5.353
- 9 Public Risk Management Plan: via <https://pkweb.ch/2KqPEZY>
- 10 Comi G et al. *Neurology* 2017; 88 (16 Suppl, AAN 69th Annual Meeting Boston)

---

## Synopsis

---

## Edoxaban

E. Gysling

Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>), das vierte der «direkten» oralen Antikoagulantien (DOAK), ist bisher in dieser Zeitschrift noch nicht ausführlich besprochen worden. Es ist zur Behandlung von venösen Thrombosen und Lungenembolien sowie zur Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen bei Vorhofflimmern indiziert. Im Gegensatz zu den anderen DOAK ist Edoxaban bis anhin nicht zur Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen zugelassen.

#### Chemie/Pharmakologie

Edoxaban ist – wie Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) und Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) – ein direkter Hemmer des aktivierten Faktors X (FXa). Es hat eine ähnliche chemische Struktur wie diese beiden anderen DOAK. 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 Edoxaban-Dosen zu etwa 60% biologisch verfügbar. Maximale Plasmaspiegel sind 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Edoxaban wird in vergleichsweise geringem Masse via CYP3A4 metabolisiert; der wichtigste Metabolit ist pharmakologisch aktiv, aber von

wenig Bedeutung. Die Substanz ist auch ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp). Edoxaban wird zum grössten Teil in unveränderter Form ausgeschieden, zu etwa 50% mit dem Urin und zu etwa 40% via biliäre Sekretion mit dem Stuhl.<sup>1</sup> Die Plasmahalbwertszeit beträgt 11 bis 12 Stunden. Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung reduziert, entsprechend dem Ausmass der Funktionseinschränkung. Leichte bis mittelschwere Störungen der Leberfunktion haben dagegen keine bedeutsame Auswirkung auf die Kinetik.

#### Klinische Studien

Die Zulassung von Edoxaban beruht in erster Linie auf zwei grossen Doppelblindstudien, in denen das neue DOAK mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin verglichen wurde.

In der einen Studie («Hokusai-VTE») wurden 4921 Personen mit einer tiefen Venenthrombose und 3319 mit einer Lungenembolie behandelt. Alle erhielten initial für mindestens 5 Tage Heparin (unfraktioniert oder niedermolekular). Anschliessend wurde für 3 bis 12 Monate Warfarin (so dosiert, dass eine INR zwischen 2 und 3 erreicht werden sollte) oder Edoxaban verabreicht. Die übliche Edoxaban-Dosis betrug 60 mg einmal täglich; rund 18% der Behandelten erhielten wegen ihres geringen Gewichts oder einer reduzierten Nierenfunktion nur 30 mg/Tag. Die Beurteilung erfolgte nach 12 Monaten; der primäre Endpunkt entsprach dem Rezidiv eines thromboembolischen Ereignisses. Die beiden Therapien waren praktisch gleich wirksam: bei den 4143 mit Edoxaban Behandelten traten 130 Rezidive auf (d.h. bei 3,2%), bei den 4149 Warfarin-Behandelten waren es 146 (3,5%). Der INR-Wert befand sich in der Warfarin-Gruppe allerdings nur während 63,5% der Studiendauer im erwünschten Bereich («time in therapeutic range», TTR). Blutungen waren in der Edoxaban-Gruppe etwas seltener (siehe unten, «unerwünschte Wirkungen»)<sup>2</sup>.

In der mit ENGAGE AF-TIMI 48 bezeichneten Studie wurden bei Personen mit einem nicht-valvulären Vorhofflimmern zwei verschiedene Edoxaban-Dosen mit Warfarin verglichen. Insgesamt wurden in diese internationale Studie 21'205 Patientinnen und Patienten aufgenommen. In drei ungefähr gleich grossen Gruppen erhielten sie 60 mg oder 30 mg Edoxaban täglich bzw. Warfarin in therapeutischer Dosierung. Annähernd einem Drittel der Behandelten wurde Edoxaban in reduzierter Dosis (30 bzw. 15 mg/Tag) verabreicht, weil diese eine verminderte Nierenfunktion oder ein Körpergewicht unter 60 kg hatten oder starke P-gp-Hemmer einnahmen. In der Warfarin-Gruppe war der INR-Wert während 68,4% der Studiendauer gut eingestellt (TTR). Die mediane Behandlungsdauer betrug 30 Monate. Als primärer Endpunkt war ein Schlaganfall (oder eine systemische Embolie) definiert. Analysiert nach dem «Intention-to-Treat»-Verfahren ergab sich in Bezug auf diesen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen der 60-mg-Edoxabandosis und Warfarin, während die niedrigere Edoxaban-Dosis etwas weniger gut abschnitt. Die Resultate wurden auch nach einem modifizierten Verfahren, das insbesondere Therapieunterbrüche von mehr als 3 Tagen berücksichtigt, analysiert. So ergibt sich für beide Edoxaban-Dosierungen ein «nicht-unterlegenes» Resultat.<sup>3</sup> Die amerikanische Arzneimittelbehörde hat zusätzliche Analysen durchgeführt: Schlaganfälle unter Edoxaban bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance über 95 ml/min sind häufiger als unter Warfarin. Ausserdem haben Personen, die wegen der Einnahme von P-gp-Hemmern eine reduzierte Edoxaban-

Dosis erhalten, zu niedrige (ungenügend wirksame) Plasmaspiegel.<sup>4</sup>

Mit anderen DOAK ist Edoxaban bisher nicht in kontrollierten Studien verglichen worden.

### Unerwünschte Wirkungen

Alle gerinnungshemmenden Therapien haben ein bedeutsames *Blutungsrisiko*. Dies trifft auch auf Edoxaban (wie auf andere DOAK) zu. In den beiden oben beschriebenen Studien ist Edoxaban diesbezüglich mit Warfarin verglichen worden. Aufgrund der Hokusai-VTE-Studie kann angenommen werden, übliche Edoxaban-Dosen verursachten weniger klinisch relevante Blutungen: solche waren in der Edoxaban-Gruppe bei 8,5%, in der Warfarin-Gruppe jedoch bei 10,3% zu beobachten. In der Studie bei Vorhofflimmern (ENGAGE AF-TIMI 48) ereigneten sich pro Jahr bei 1,61% (30-mg-Dosis), 2,75% (60-mg-Dosis) und 3,43% (Warfarin) relevante Blutungen, d.h. statistisch signifikant seltener unter Edoxaban als unter Warfarin. Einzig gastrointestinale Blutungen waren unter Edoxaban (60 mg/Tag) signifikant häufiger. Da in der Schweiz nicht Warfarin, sondern Phenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>) als Vitamin-K-Antagonist verwendet wird, bleibt unklar, ob sich diese Daten auf Schweizer Verhältnisse übertragen lassen. Mit Phenprocoumon werden in der Regel bessere TTR-Resultate erreicht,<sup>5</sup> weshalb der in den Studien gefundene vergleichsweise geringfügige Unterschied eventuell dahinfällt. Weitere häufige unerwünschte Wirkungen von Edoxaban sind Anämie, Exanthem und Anomalien der Leberenzyme.

### Interaktionen

Die *Kombination mehrerer antithrombotischer Medikamente* erhöht das Blutungsrisiko; die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Antikoagulantien zusammen ist deshalb kontraindiziert. In den Studien erhöhte die Verabreichung von Plättchenhemmern (z.B. niedrige Acetylsalicylsäure-Dosen) das Blutungsrisiko. Gemäss der offiziellen Information kann «Edoxaban gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (<100 mg/Tag) verabreicht werden». (Ob aber überhaupt ein entsprechendes Präparat mit weniger als 100 mg zur Verfügung steht, ist unklar.) Wegen des erhöhten Blutungsrisikos soll Edoxaban – mindestens längerfristig – nicht mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern zusammen gegeben werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von starken P-gp-Hemmern wie Ciclosporin (Sandimmun<sup>®</sup> u.a.), Dronedaron (Multaq<sup>®</sup>) u.a. kann zu einem Anstieg der Edoxaban-Spiegel führen. In der Schweiz wird deshalb (im Gegensatz zu den USA) empfohlen, bei solchen Kombinationen die Edoxaban-Dosis zu reduzieren. Rifampicin (Rimactan<sup>®</sup> u.a., ein starker P-gp-Induktor) soll die Wirkung von Edoxaban nicht nennenswert beeinträchtigen.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>) ist in der Schweiz als Tabletten zu 15, 30 und 60 mg erhältlich und wird von den Krankenkassen entschädigt. Das Präparat ist zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern und zur Behandlung von venösen Thromboembolien zugelassen. Für die letztere Indikation soll initial mindestens 5 Tage lang mit Heparin und anschliessend mit 60 mg Edoxaban täglich behandelt werden. Die gleiche Edoxaban-Dosis gilt für die langfristige Prophylaxe bei Vorhofflimmern; für Personen mit einge-

schränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 50 ml/min), einem Körpergewicht von unter 60 kg und solchen, die mit starken P-gp-Hemmern behandelt werden (siehe oben), wird eine Tagesdosis von 30 mg empfohlen. Dass Personen mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 95 ml/min mit der üblichen Dosis wahrscheinlich ungenügend antikoaguliert sind, wird in der Schweiz nicht erwähnt. Kinder, Jugendliche, schwangere und stillende Frauen sollen nicht mit Edoxaban behandelt werden, da das Medikament bei diesen Personen nicht geprüft wurde. Bei Lebererkrankungen wird zu erhöhter Vorsicht geraten.

Die Behandlung mit Edoxaban kostet ungefähr 100 Franken monatlich, d.h. gleich viel wie mit Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) und geringfügig weniger als mit Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>). Die für eine Antikoagulation notwendigen Marcoumar<sup>®</sup>-Tabletten kosten zwischen 3 und 6 Franken monatlich.

### Kommentar

*Zu Edoxaban lässt sich nur wiederholen, was allgemein zu den neuen «direkten oralen Antikoagulantien» gesagt wurde:<sup>6</sup> Da die Vor- und Nachteile der verschiedenen Medikamente bisher nicht adäquat miteinander verglichen worden sind, gibt es keine wirklich gute Evidenzbasis für eine rationale Wahl des besten Medikamentes. Für die Praxis in der Schweiz (und in einigen anderen Ländern) kommt noch hinzu, dass die neuen Medikamente vielleicht gar nicht weniger Blutungen verursachen als das hierzulande verwendete Phenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>). In Bezug auf Edoxaban ist ausserdem störend, dass die vorhandenen Studienresultate offensichtlich von den Zulassungsbehörden in Europa und in den USA nicht gleich interpretiert werden. Dagegen ist die bestens dokumentierte und kostengünstige Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten trotz Blutungs- und Interaktionsrisiken auch heute noch eine Option, die sich gut vertreten lässt.*

### Literatur

- 1 Parasrampuria DA, Truitt KE. Clin Pharmacokinet 2016; 55: 641-55
- 2 Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013; 369: 1406-15
- 3 Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013; 369: 2093-104
- 4 FDA Dokument: 2015 (13. Januar): [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/206316orig1orig2s000clinpharmr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206316orig1orig2s000clinpharmr.pdf)
- 5 Djalali S et al. Clin Appl Thromb Hemost 2017; 23: 685-95
- 6 Gysling E. pharma-kritik 2017; 39: online (pk1035)

## pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Natalie Marty, Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 40 (2017): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

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

Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

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

© 2018 Infomed Wil. All rights reserved.