



Rivaroxaban bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Gemäß internationalen Leitlinien zählen Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon zum Standard in der Prophylaxe bei Vorhofflimmern und hohem thromboembolischem Risiko. Bei nicht valvulärem Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko kann Rivaroxaban für bestimmte Patienten eine Alternative sein. Vorsicht ist allerdings geboten bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, da für Rivaroxaban kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht. Bei schweren Blutungen oder dringlicher Operation kann die Wirkung von Rivaroxaban nicht gezielt aufgehoben werden. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Rivaroxaban sollte nicht gleichzeitig mit Thrombozytenfunktionshemmern wie z. B. Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel angewendet werden.

Indikation

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie:

- kongestive Herzinsuffizienz
- Hypertonie
- Alter ≥ 75 Jahre
- Diabetes mellitus
- Schlaganfall
- transitorische ischämische Attacke

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–5)

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> □ Orale Thrombininhibitoren haben die Vitamin-K-Antagonisten in INR¹-adjustierter Dosierung nicht abgelöst als Standardprophylaxe für Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Risiko für Thromboembolien. □ Der Einsatz von bzw. die Umstellung auf Rivaroxaban kann erwogen werden bei <ul style="list-style-type: none"> ■ schwieriger INR-Einstellung unter Vitamin-K-Antagonisten, ■ hohem Risiko für hämorrhagische Insulte oder intrazerebrale Blutungen, ■ Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder Interaktionen von Vitamin-K-Antagonisten. | <ul style="list-style-type: none"> □ Eine Ein- bzw. Umstellung auf Rivaroxaban sollte nicht erfolgen bei <ul style="list-style-type: none"> ■ Patienten, die unter einem Vitamin-K-Antagonisten gut eingestellt sind (INR stabil im therapeutischen Bereich), ■ Zustand nach Myokardinfarkt, ■ Patienten, die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung benötigen (Blutungsrisiko nicht kalkulierbar), ■ besonders blutungsgefährdeten Patienten: für die Situation der Überdosierung und/oder der Notwendigkeit, die Wirkung schnell beenden zu müssen, gibt es zurzeit kein spezifisches Antidot (eine Blutung unter Vitamin-K-An- |
|---|---|

¹ International Normalized Ratio

tagonisten bei einer INR im Zielbereich ist keine Indikation für eine Umstellung),

- Patienten mit einer schlechten Therapieadhärenz.
- Bei der Umstellung von einem Vitamin-K-Antagonisten auf Rivaroxaban ist zunächst die Behandlung mit dem Vitamin-K-Antagonisten zu beenden und die Anwendung von Rivaroxaban zu beginnen, sobald die $INR \leq 3,0$ ist. Cave: Fälschlicherweise erhöhte INR-Werte sind nach der Einnahme von Rivaroxaban möglich.
- Bei der Umstellung von Rivaroxaban auf einen Vitamin-K-Antagonisten gleichzeitige Gabe bis $INR \geq 2,0$. Die Einstellung auf den Vitamin-K-Antagonisten erfolgt gemäß der INR. Cave: Zuverlässige INR-Bestimmung frühestens 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban.
- Auch Neueinstellungen auf Vitamin-K-Antagonisten sind weiterhin zu empfehlen, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko.
- Eine regelmäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirksamkeit von Rivaroxaban ist mit den Routineerinnungstests nicht verlässlich möglich, wird andererseits auch als nicht erforderlich angegeben. In Einzelfällen kann eine Überprüfung der Rivaroxabanwirkung erforderlich sein, um Fehldosierungen zu erkennen. Falls klinisch notwendig, können folgende Bestimmungen durchgeführt werden:
 - Anti-Xa-Aktivität mit einer Standardkurve für Rivaroxaban (genaueste Bestimmung)
 - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
 - Thromboplastinzeit (TPZ) mittels Neoplastin®
 - INR nicht empfohlen (Messwert erhöht)

Kosten

Die Medikamentenkosten für eine Behandlung mit Rivaroxaban sind ca. 20-mal höher als bei Phenprocoumon.

Antikoagulantien				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis (mg/Tag) ²	Kosten pro Jahr [€] ³
Oraler Faktor-Xa-Inhibitor				
Rivaroxaban	Xarelto® 15 mg / 20 mg Filmtabletten	10	20	1026,95
			15 ⁴	1026,95
Apixaban	Eliquis® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten	5	10	1279,69
			5 ⁴	1323,73
Oraler Faktor-VII-Inhibitor				
Dabigatranetexilat	Pradaxa® 110 mg / 150 mg Hartkapseln	220	300	1117,63
			220 ⁴	1165,81
Vitamin-K-Antagonisten				
Phenprocoumon	Generikum, 3 mg Tabletten	3	3 ⁵	56,65 ^{6,7}

¹Nach (6); ²Dosierung gemäß Fachinformation; ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴Dosierung für besondere Patientengruppen; ⁵Erhaltungsdosis bei INR-Wert im angestrebten therapeutischen Bereich, sie ist durch die Bestimmung der INR zu überwachen und individuell anzupassen; ⁶Kosten für Erhaltungsdosis, Initialdosis (1. Tag 6–9 mg, 2. Tag 6 mg) wurde bei der Kostenberechnung nicht berücksichtigt; ⁷Kosten für die INR-Bestimmung sind nicht enthalten.

Wirkungsweise (2;7;8)

Rivaroxaban ist ein direkter Inhibitor von Faktor Xa, der oral resorbiert wird. Die Inhibition von Faktor Xa hemmt die Thrombinbildung. Dadurch wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt. Rivaroxaban hat keinen Einfluss auf die thrombininduzierte Plättchenaggregation, der primäre Wundverschluss bleibt intakt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban beträgt bezogen auf 10 mg 80–100 %. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Rivaroxaban wird 2–4

Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Halbwertszeit liegt bei 7–11 Stunden. Ca. 2/3 der Dosis von Rivaroxaban werden metabolisiert, die Metabolite werden über die Niere (50 %) und die Fäzes (50 %) ausgeschieden. Ca. 1/3 der eingenommenen Dosis wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Der Metabolismus von Rivaroxaban erfolgt über CYP3A4, CYP2J2 und CYP-unabhängige Mechanismen.

Wirksamkeit (2)

In der zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ROCKET-AF wurde die Wirksamkeit von Rivaroxaban vs. Warfarin hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien an 14.264 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten entweder 20 mg Rivaroxaban täglich (bei Kreatinin-Clearance 30–49 ml pro Minute 15 mg täglich) oder Warfarin in einer INR adjustierten Dosierung. Nur Patienten mit einem mindestens mäßig erhöhten Risiko für einen Schlaganfall wurden eingeschlossen (CHADS₂-Score ≥ 2). Die mediane Behand-

lungsdauer betrug ca. 1,5 Jahre (590 Tage). Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer Embolie. Primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen. Hinsichtlich des primären Endpunktes Schlaganfälle oder thrombotische Embolien war Rivaroxaban Warfarin nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren (ITT-Population) nicht unterlegen (Tab. 1). Die INR-Werte unter Warfarin lagen dabei durchschnittlich 55 % der Behandlungszeit im therapeutischen Bereich.

Tabelle 1: Auftreten von Schlaganfall oder Embolie

	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (CrCl 30–49 ml/min: 15 mg täglich)	Warfarin (Ziel-INR: 2,5)
Patienten (n)	7081	7090
Schlaganfall oder systemische Embolie ohne Beteiligung des ZNS* (Intention-to-treat-Population)	269 (2,12 %)	306 (2,42 %)
HR** vs. Warfarin (95 % CI***)	0,88 (0,74–1,03)	–
p-Wert für Nichtunterlegenheit	< 0,001	–
p-Wert für Überlegenheit	0,117	–

*Ereignisrate (100 Patientenjahre), **Hazard Ratio, ***Konfidenzintervall

Tabelle 2: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität

	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (CrCl 30–49 ml/min: 15 mg täglich)	Warfarin (Ziel-INR: 2,5)
Patienten (n)	7061	7082
Gesamtmortalität (Safety population)*	1,87	2,21
HR vs. Warfarin (95 % CI)	0,85 (0,70–1,02)	–
p-Wert	0,073	–
kardiovaskuläre Mortalität (Safety population)	1,53	1,71
HR vs. Warfarin (95 % CI)	0,89 (0,73–1,10)	–
p-Wert	0,289	–

*Ereignisrate (100 Patientenjahre)

Tabelle 3: Blutungen

	Rivaroxaban 20 mg einmal täglich (CrCl 30–49 ml/min: 15 mg täglich)	Warfarin (Ziel-INR: 2,5)
Patienten (n)	7111	7125
Blutungen (schwer und klinisch relevant nicht schwer)*	14,91	14,52
HR vs. Warfarin (95 % CI)	1,03 (0,96–1,11)	–
p-Wert	0,442	–
tödliche Blutungen*	0,24	0,48
HR vs. Warfarin (95 % CI)	0,50 (0,31–0,79)	–
p-Wert	0,003	–

*Ereignisrate (100 Patientenjahre)

Intrakranielle und tödliche Blutungen traten unter Rivaroxaban statistisch signifikant seltener auf als unter Warfarin (0,5 % vs. 0,7 %, $p = 0,02$ bzw. 0,2 % vs. 0,5 %, $p = 0,003$), gastrointestinale Blutungen waren dagegen häufiger (3,2 % vs. 2,2 %, $p < 0,001$). Hinweise

für eine Häufung von Myokardinfarkten unter Rivaroxaban fanden sich nicht (0,91 % vs. 1,12 %, $p = 0,121$).

Die Inzidenz ist normiert auf eine Behandlungsdauer von 12 Monaten.

□ Hinweise zur sicheren Anwendung

- Zur Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Anwendung von Rivaroxaban wurde dem pharmazeutischen Hersteller von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auferlegt, allen verordnenden Ärzten Schulungsmaterial bzw. indikationsspezifische Ratgeber sowie einen Patientenausweis, der beim erstmaligen Verordnen von Rivaroxaban jedem Patienten ausgehändigt werden soll, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial soll das Bewusstsein für das potenzielle Blutungsrisiko während einer Behandlung mit Rivaroxaban erhöhen und eine Anleitung zum Umgang mit diesem Risiko geben.
- Patienten sind aufzuklären über:
 - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist,
 - die Bedeutung der Therapieadhärenz,
 - die Erfordernis, die 15-mg- bzw. 20-mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen,
 - die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen,
 - die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Rivaroxaban hinzuweisen.
- Der Patientenausweis soll die folgenden wichtigsten Sicherheitshinweise enthalten:
 - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist,
 - die Bedeutung der Therapieadhärenz,
 - die Erfordernis, die 15-mg- bzw. 20-mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen,
 - die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen,
 - die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Rivaroxaban hinzuweisen

□ Warnhinweise

- Ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko ist zu beachten bei:
 - angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen,
 - nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie,
 - aktiver ulzerativer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts,
 - kürzlich aufgetretenen Ulcera im Gastrointestinaltrakt,
 - vaskulärer Retinopathie,
 - kürzlicher intrakranieller oder intrazerebraler Blutung,
 - intraspinalen oder intrazerebralen Gefäßanomalien,
 - kürzlich durchgeführten Operationen am Gehirn, Rückenmark oder Auge,
 - Bronchiektasie oder pulmonaler Blutung in der Anamnese.

□ Vorgehen bei Blutungen unter Rivaroxaban

- geringfügige Blutung
 - lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch
 - Wirkspiegelkontrolle
 - Therapiepause und/oder Dosisanpassung
- relevante Blutung
 - lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch, evtl. chirurgische Intervention oder Wundversorgung
 - Rivaroxaban absetzen
 - Wirkspiegelkontrolle
 - Flüssigkeitsersatz (ausreichende Diurese!)
 - Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG (einmalig) und Tranexamsäure (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG 4 x täglich)
- bedrohliche Blutung
 - Maßnahmen wie bei geringfügiger und relevanter Blutung
 - 50 IE/kg KG PPSB (Prothrombin-Prokonvertin-Stuart-Prower-Factor-Antihämophiles Globulin B)
 - wenn durch die Gabe von PPSB keine ausreichende Blutstillung erreicht wurde, Therapieversuch mit 100 µg (5 kIE)/kg KG rekombinanter Faktor VIIa (Novoseven®)
 - Rivaroxaban ist nicht dialysierbar

□ Chirurgische und invasive interventionelle Eingriffe

- Das Vorgehen orientiert sich am Blutungsrisiko des Eingriffs. Bei Eingriffen mit einem niedrigen Blutungsrisiko, sollte zwischen der letzten Rivaroxaban-Gabe und dem Eingriff ein Zeitintervall von 12 h liegen. Nach dem Eingriff kann die Rivaroxaban-Gabe wieder aufgenommen werden.
- Bei Eingriffen mit einem hohen Blutungsrisiko, sollte ein zeitlicher Abstand zur letzten Rivaroxaban-Gabe von mindestens 24 h bestehen oder der Rivaroxaban-Spiegel zum Eingriffszeitpunkt < 50 ng/ml betragen. Postoperativ sollte der Zeitpunkt und die Dosierung von Rivaroxaban an das mit dem Eingriff verbundene Blutungsrisiko angepasst werden. Beispielsweise ist eine Wiederaufnahme der Rivaroxaban-Gabe zunächst in prophylaktischer Dosierung von 10 mg möglich. An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass es zurzeit noch keine validierten Empfehlungen zum perioperativen Management unter Rivaroxaban gibt.

□ Wechselwirkungen

- Rivaroxaban sollte wegen erhöhtem Blutungsrisiko nicht gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren wie den Azolantimykotika Ketoconazol und Itraconazol oder HIV-Proteasehemmern eingenommen werden. Starke CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut vermindern die Wirkung von Rivaroxaban

□ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- klinisch relevante akute Blutungen
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C

Nebenwirkungen	
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter), Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Augeneinblutungen (einschl. Bindehauteinblutung), Tachykardie, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Blutung im Gastrointestinaltrakt (einschl. Zahnfleischbluten und Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie), Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie), Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion
gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Thrombozythämie (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl), allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Hämoptoe, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, kutane und subkutane Blutung, Hämarthros, Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-Anstieg im Blut, Harnstoff-Anstieg im Blut), sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit), lokale Ödeme, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut, Anstieg von LDH, Anstieg von Lipase, Anstieg von Amylase, Anstieg der GGT
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT-Anstieg)
Häufigkeit nicht bekannt	Bildung eines Aneurysma spuriums nach perkutaner Intervention, Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen, Nierenversagen / akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl 50–80 ml/min): Keine Dosisanpassung erforderlich. Mittelschwere (CrCl 30–49 ml/min) oder schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min): Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg einmal täglich. CrCl < 15 ml/min: Anwendung wird nicht empfohlen. Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden, die gleichzeitig CYP3A4-Hemmer erhalten (z.B. Clarithromycin, Telithromycin), da dies zu einer erhöhten Konzentration von Rivaroxaban führen kann.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine Anwendung.

1. National Institute for Health and Clinical Excellence: Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 256; guidance.nice.org.uk/ta256. Issued May 2012.
2. EMA: Xarelto®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf. Stand: 09. Juni 2011. Zuletzt geprüft: 18. März 2013.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-891.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Version 1.0. Berlin: AkdÄ, 2012.
5. Camm AJ, Lip GY, De CR et al.: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace 2012; 14: 1385-1413.
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Berlin: DIMDI, 2013.
7. Bayer HealthCare AG: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: November 2012.
8. Bayer HealthCare AG: Fachinformation "Xarelto® 15 mg Filmtabletten". Stand: November 2012.
9. Bayer Vital GmbH: Sicherheitshinweise zur Anwendung von Xarelto® (Rivaroxaban) für den behandelnden Arzt: www.xarelto.de. Zuletzt geprüft: 18. März 2013.