

# Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

## Rivaroxaban

(Xarelto®)



Nach derzeitigem Wissensstand treten nach elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz unter einer Thromboembolieprophylaxe mit Rivaroxaban weniger venöse Thromboembolien (VTE) auf als unter einer Prophylaxe mit Enoxaparin, einem niedermolekularen Heparin (NMH). Der Unterschied ist signifikant bezüglich der Gesamtzahl an VTE und Zahl an schweren VTE, jedoch nicht signifikant bezüglich symptomatischer VTE. Die Rate schwerer Blutungen und die Mortalität unterscheiden sich zwischen Rivaroxaban und NMH nicht. Rivaroxaban ist teurer als vergleichbare NMH oder Fondaparinux.

### Zugelassene Indikation

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen handelt es sich um Eingriffe mit hohem VTE-Risiko. Neben physikalischen Maßnahmen wie z. B. Frühmobilisation, Krankengymnastik, medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen oder intermittierender pneumatischer Kompression ist eine medikamentöse perioperative Thromboembolieprophylaxe indiziert. Die präoperativ begonnene Therapie kann über 11–14 Tage nach der Kniegelenkersatz- und über 28–35 Tage nach der Hüftgelenkersatzoperation fortgeführt werden. Bei relevanten Risikofaktoren für VTE (z. B. Alter > 50 Jahre, starkes Übergewicht [Body Mass Index > 30], Herzinsuffizienz NYHA III oder IV) kann eine poststationäre Thromboembolieprophylaxe notwendig sein, so dass im Einzelfall eine stationär begonnene Prophylaxe ambulant fortgeführt werden muss (1;2).
- Aufgrund erster Studienergebnisse (3–5) traten unter einer perioperativen Thromboembolieprophylaxe mit Rivaroxaban bei elektiven Hüft- und Knieoperationen weniger VTE auf als unter Enoxaparin. Die Rate an schweren Blutungen unterschied sich nicht signifikant. Nicht untersucht wurde, ob die selbständige von der Rekonvaleszenz und Adhärenz des Patienten abhängige orale Einnahme gegenüber der etablierten s.c. Gabe von NMH durch das Pflegepersonal Nachteile hinsichtlich des Therapieerfolges zeigt. Eine Thromboembolieprophylaxe mit Rivaroxaban ist im Vergleich zu NMH mit höheren Kosten verbunden.
- Bei der Verordnung von Rivaroxaban ist zu beachten, dass nach Absetzen von Rivaroxaban kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Todesfälle) auftreten können. Die Ursachen (z. B. Rebound-Aktivierung der Koagulation) sind bisher nicht geklärt (6).

## Wirkungsweise

Rivaroxaban ist ein direkter Inhibitor von Faktor Xa, der oral resorbiert wird. Die Inhibition von Faktor Xa unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade, wobei sowohl die Bildung von Thrombin als auch von Blutgerinnseln inhibiert wird. Rivaroxaban hat keinen Einfluss auf die thrombininduzierte Plättchenaggregation, der primäre Wundverschluss bleibt intakt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban beträgt bezogen auf die 10 mg Dosis 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 (6;8).

## Wirksamkeit

In drei publizierten doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien (RECORD 1–3) wurde die Effektivität von Rivaroxaban an insgesamt 9581 Patienten mit totalem Hüftgelenk- bzw. Kniegelenkersatz geprüft. 10 mg Rivaroxaban einmal täglich mit Behandlungsbeginn nicht früher als 6 Stunden nach der Operation wurde mit einmal täglich 40 mg Enoxaparin mit Behandlungsbeginn 12 Stunden vor der Operation verglichen. Unter Rivaroxaban war in allen Phase III-Studien die Gesamtzahl an VTE (primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt: alle tiefen Venenthrombosen [TVT] [venographisch nachgewiesen oder

symptomatisch], nicht tödliche Lungenembolien [LE] und Tod) und die Zahl an schweren VTE (wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt: proximale TVT, nicht tödliche LE und Tod durch VTE) signifikant reduziert. In allen drei Studien war das Auftreten symptomatischer VTE (symptomatische TVT, nicht tödliche LE und Tod durch VTE) unter Rivaroxaban nicht signifikant niedriger als unter Enoxaparin. Unter 10 mg Rivaroxaban war der Sicherheitsendpunkt Rate schwerer Blutungen nicht geringer als unter 40 mg Enoxaparin (siehe Tabelle) (3–6;8).

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
	Patienten mit totalem Hüftgelenkersatz			Patienten mit totalem Hüftgelenkersatz			Patienten mit totalem Kniegelenkersatz		
	Rivaroxaban n = 1595	Enoxaparin n = 1558	p	Rivaroxaban n = 864	Enoxaparin n = 869	p	Rivaroxaban n = 824	Enoxaparin n = 878	p
Dosis und Dauer der Behandlung nach Operation	10 mg/Tag 35 ± 4 Tage	40 mg/Tag 35 ± 4 Tage		10 mg/Tag 35 ± 4 Tage	40 mg/Tag 13 ± 2 Tage		10 mg/Tag 12 ± 2 Tage	40 mg/Tag 12 ± 2 Tage	
VTE (Gesamt) <sup>1</sup>	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	< 0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	< 0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	< 0,001
Schwere VTE <sup>2</sup>	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	< 0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	< 0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symptomatische VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Schwere Blutungen	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	
Tod gesamt	4 (0,3 %)	4 (0,3 %)		2 (0,2 %)	6 (0,7 %)		0 (0,0 %)	2 (0,2 %)	
Nicht tödliche Lungenembolie	4 (0,3 %)	1 (< 0,1 %)		1 (0,1 %)	4 (0,5 %)		0 (0,0 %)	4 (0,5 %)	

<sup>1</sup> primärer Wirksamkeitsendpunkt; <sup>2</sup> wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt: proximale TVT, nicht tödliche LE und Tod durch VTE

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (6;8)

- Nebenwirkungen
  - *häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Anstieg der GGT, Transaminasenanstieg, Anämie, postoperative Blutungen
  - *gelegentlich* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Anstieg von Lipase, Anstieg von Amylase, Anstieg von Bilirubin im Blut, Anstieg von LDH, Anstieg von alkalischer Phosphatase, Tachykardie, Thrombozytose, Synkope, Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Durchfall, abdominale und gastrointestinale Schmerzen, Dyspepsie, trockener Mund, Erbrechen, Einschränkung der Nierenfunktion, Pruritus, Hautrötung, Urtikaria, Bluterguss, Schmerzen in den Extremitäten, Wundsekretion, Blutungen, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie, Blutungen im Genitaltrakt, Hypotension, Nasenbluten, lokale Ödeme, periphere Ödeme, Unwohlsein, Fieber
  - *selten* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Anstieg von konjugiertem Bilirubin, allergische Dermatitis, Leberfunktionsstörung
  - Häufigkeit nicht bekannt: Blutungen in ein kritisches Organ (z. B. Gehirn), Blutungen der Nebenniere, Blutungen der Bindehaut, Hämoptysis, Überempfindlichkeitsreaktionen, Gelbsucht
- Interaktionen
  - 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
  - klinisch relevante akute Blutungen
  - Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.
  - Schwangerschaft und Stillzeit
- Vorsichtsmaßnahmen
  - Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden.
  - Rivaroxaban wird nicht für Patienten, die sich einer Operation nach einer Hüftfraktur unterziehen müssen, empfohlen.
  - Die Anwendung von Rivaroxaban wird bei Patienten, die eine Anästhesie mit postoperativ liegendem Epiduralkatheter benötigen, nicht empfohlen (Risiko von Epiduralhämatomen mit konsekutiver Paralyse).
- Sonstige Hinweise
  - Rivaroxaban beeinflusst die Prothrombinzeit (PT). Die Ableseung der PT muss in Sekunden erfolgen, da der INR-Test (International Normalized Ratio) nur für Kumarine kalibriert und validiert ist, und nicht für andere Antikoagulantien verwendet werden kann. Bei Patienten, die sich einer größeren orthopädischen Operation unterzogen haben, lagen die 5/95 Perzentile für PT (Neoplastin) 2–4 Stunden nach Tabletteneinnahme (d. h. zur Zeit der maximalen Wirkung) bei 13 bis 25 Sekunden (Ausgangswerte vor der Operation lagen bei 12 bis 15 Sekunden). Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der HepTest werden nicht zur Bestimmung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban empfohlen. Für die durch Rivaroxaban beeinflusste anti-Faktor-Xa-Aktivität steht kein Kalibrierungsstandard zur Verfügung. Zur Zeit ist während der Behandlung mit Rivaroxaban ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht möglich.

## Kosten

Antikoagulantien				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis pro Tag <sup>2</sup>	Kosten pro Tag [€] <sup>3,4</sup>
Oraler Faktor Xa Inhibitor				
Rivaroxaban	Xarelto® 10 mg Filmtabletten	–	10 mg	6,88
Oraler direkter Thrombinhemmer				
Dabigatran-etexilat	Pradaxa® 75 mg/110 mg Kapseln	220 mg	150 mg 220 mg	6,82 6,82
Niedermolekulare Heparine (NMH)				
Enoxaparin	Clexane® 40 mg Fertigspritze	2000 I.E. anti-Xa	4000 I.E. anti-Xa	5,44
Certoparin	Sandoparin® NM Fertigspritze, Mono-Embolex® NM Fertigspritze	3000 I.E. anti-Xa	3000 I.E. anti-Xa	4,87 5,15
Nadroparin	Fraxiparina® 0,4 ml Fertigspritze, Fraxiparin® 0,4 ml Fertigspritze	2850 I.E. anti-Xa	3800 I.E. anti-Xa	5,43 5,44
Dalteparin	Fragmin® P Forte Fertigspritze	2500 I.E. anti-Xa	5000 I.E. anti-Xa	5,81
Reviparin	Clivarin® 5726 I.E. Fertigspritze	1430 I.E. anti-Xa	3436 I.E. anti-Xa	14,43
Unfraktioniertes Heparin				
Heparin	Generikum, Fertigspritze <sup>5</sup>	10.000 I.E.	15.000 I.E.	4,49
Parenteraler Faktor Xa Inhibitor				
Fondaparinux	Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml Fertigspritze	2,5 mg	2,5 mg	6,35
Heparinoid				
Danaparoid	Orgaran® Injektionslösung	1500 I.E. anti-Xa	1500 I.E. anti-Xa	55,62 <sup>6</sup>

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

<sup>1</sup>Nach (7); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der Fachinformation; <sup>4</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates – bezogen auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Tagen – einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>5</sup>Heparin-Kalzium; <sup>6</sup>Kosten für Spritzen und Nadeln sind nicht enthalten.

## Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 003/001. Stand: 18. März 2009.
2. Pabinger I, Eichinger S, Minar E, Niessner H: Leitlinien für venöse Thromboembolieprophylaxe in Österreich. Wien Klin Wochenschr 2007; 119: 739-746.
3. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2765-2775.
4. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al.: Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 31-39.
5. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2776-2786.
6. EMEA: Xarelto®: European Public Assessment Report (EPAR): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-en6.pdf>. Stand: 26. Mai 2009. Zuletzt geprüft: 19. Oktober 2009.
7. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2009. Berlin: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2009.
8. Bayer HealthCare AG: Fachinformation "Xarelto® 10 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2009.