



Arzneimittel im Blickpunkt 37

Stand: 19. März 2012

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ Verordnungsberatung@kvb.de ▪ www.kvb.de/praxis/verordnungen

■ Rivaroxaban (Xarelto®) – Indikationserweiterung Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

In dieser Ausgabe wird ausschließlich die Indikationserweiterung der Prophylaxe von Schlaganfall behandelt. Neben dieser hat Rivaroxaban auch die Zulassung zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) erhalten.

Zusammenfassung und Fazit:

- Rivaroxaban ist ein selektiver, direkter Faktor Xa-Inhibitor.
- Die Zulassungserweiterung erfolgte für die Prophylaxe von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern und zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen.
- Die Standarddosierung beträgt 20 mg einmal täglich.¹
- Im Vergleich zu Warfarin war Rivaroxaban in der Zulassungsstudie nach der Intention-to-treat (ITT) Analyse nicht unterlegen; dabei zeigte sich lediglich eine numerische und keine signifikante Überlegenheit von Rivaroxaban hinsichtlich des Primären Endpunktes (Schlaganfälle und systemische Embolien).
- Die Interpretation der Ergebnisse wird dadurch erschwert, dass die INR-Werte (Warfarin-Arm) im Mittel nur in 55% der Zeit im therapeutischen Bereiche von 2,0 bis 3,0 lagen.
- Im primären Sicherheitsendpunkt "schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen" zeigten sich keine Unterschiede zu Warfarin.¹
- Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ist eine Dosisanpassung erforderlich.
- Die Tagestherapiekosten liegen bei 3,27 €.
- Patienten, die unter einem Vitamin K-Antagonisten gut eingestellt sind, sollten nicht umgestellt werden; auch Neu-Einstellungen können weiterhin auf Vitamin K-Antagonisten gemacht werden, da nicht alle Patienten von einer Behandlung mit Rivaroxaban profitieren.
- Die vielen Ausschlusskriterien in der Studienpopulation erschweren die Einordnung des Stellenwertes von Rivaroxaban.
- Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit existieren derzeit noch nicht.
- Das Gerinnungsmonitoring, wie es unter Vitamin K-Antagonisten zwingend erforderlich ist, kann bei Rivaroxaban entfallen.

¹ Im Zulassungsprozess der FDA wurden die fachgerechte Warfarin-Gabe bzw. die Qualität der Gerinnungseinstellung bemängelt, sowie die einmal tägliche Einnahme kontrovers diskutiert.

- Aktuell steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung.

Anmerkung aus dem Arzneitelegramm: "In einer kleinen randomisierten Cross-Over Studie konnte eine Einzeldosis von 50 I. E./kg Prothrombinkonzentrat (PPSB) die Prothrombinzeit, die unter zweimaltäglich 20 mg Rivaroxaban um drei Sekunden verlängert ist, prompt und komplett normalisieren. Bei Behandlung mit zweimal täglich 150 mg Dabigatran bleibt PPSB ohne jeden Effekt auf Thrombinzeit. Die Effektivität von PPSB bei akuten Blutungskomplikationen unter Rivaroxaban bleibt aber offen und durch klinische Studien zu klären. Ein begleitendes Editorial warnt vor kritiklosem Einsatz, zumal thrombogene Effekte von PPSB gut bekannt sind."

Zulassung und Pharmakodynamik

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter >75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese.

Rivaroxaban ist ein hoch selektiver, direkter Faktor Xa-Inhibitor, der seinen Antikoagulations-effekt ohne Beteiligung von Antithrombin ausübt. Die Substanz unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade, wobei sowohl die Bildung von Thrombin als auch von Blutgerinnseln inhibiert wird.

Pharmakokinetik

Die Halbwertszeit wird mit 5-9 h bei jüngeren Personen, mit 11-13 h bei älteren Personen in der Fachinformation angegeben. Die Bioverfügbarkeit liegt bei > 80%, die Proteinbindung bei 90%. Die Metabolisierung erfolgt sowohl über das Cytochrom CYP3A4, aber auch unabhängig davon. In vitro Untersuchungen zufolge ist Rivaroxaban auch ein Substrat des Transporterproteins P-gp P-Glykoproteins. 2/3 der Dosis werden metabolisiert, davon 50% renal und 50% fäkal eliminiert. 1/3 der Dosis wird unverändert direkt renal ausgeschieden. Eine Dosisanpassung nach Alter oder Körpergewicht ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer (Kreatininclearance 30-49 ml/min) bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance 15-29 ml/min) soll die Dosis auf 15 mg täglich angepasst werden. Bei einer Kreatininclearance < 15 ml/min wird die Anwendung von Xarelto® nicht mehr empfohlen.

Nebenwirkungen

Neben der Gefahr von Blutungen zeigte sich in der zulassungsrelevanten Studie generell ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie unter Warfarin. Nähere Details entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Kontraindikationen stellen schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance < 15 ml/min, klinisch relevante akute Blutungen sowie Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patien-

ten einhergehen, dar. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 wie systemische Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol oder mit HIV-Proteaseinhibitoren wird laut Fachinformation nicht empfohlen. Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4 Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) sollten mit Vorsicht angewendet werden. Die Kombination mit ASS erhöht das Blutungsrisiko um das Doppelte. Weitere Details finden Sie in der Fachinformation.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Der Fachinformation zufolge sollte Rivaroxaban mindesten 24 h vor einem invasiven Eingriff abgesetzt werden. Detaillierte Angaben zu Bridging Strategien bei invasiven Eingriffen fehlen. Die Empfehlungen zur Umstellung auf bzw. von Cumarinen und parenteralen Antikoagulantien entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Zulassungsstudie

Die Zulassung beruht hauptsächlich auf einer großen Phase III Studie, der ROCKET-AF Studie (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)

Studiendesign

Die Studie wurde multizentrisch, doppelblind, randomisiert und kontrolliert durchgeführt. Sie war darauf angelegt, zunächst auf Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin und, wenn diese nachgewiesen werden kann, dann auf Überlegenheit zu testen. Auch der Warfarin-Arm war verblindet (d. h. auch in der Rivaroxaban-Gruppe, die Warfarin-Placebos erhielt, wurde „die INR gemessen“. Die behandelnden Ärzte passten die Placebo-Warfarin-Dosis den durch einen unabhängigen Studienmonitor nach einem validierten Algorithmus - fingierten INR-Werten an.)

Die Studienmedikation bestand in der einmal täglichen Gabe von Rivaroxaban 20 mg (bei einer Kreatininclearance 30-45 ml: 15 mg) oder Warfarin.

Der Primäre Endpunkt setzt sich aus den Ereignissen Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) und systemischer Embolie zusammen. Der primäre Sicherheitsendpunkt besteht in „größeren und klinisch relevanten Blutungen“. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. Schlaganfälle, Herzinfarkte und Tod jeglicher Ursache untersucht.

Die mediane Therapiedauer mit der Studienmedikation betrug 590 d, die mediane Nachbeobachtungszeit 707 d.

Die statistische Auswertung erfolgte sowohl nach dem Per-Protocol Verfahren als auch nach dem Intention-to-Treat Verfahren, welches von den „CONSORT“ Richtlinien („Consolidated Standards Of Reporting Trials“) auf Grund der größeren Aussagekraft gefordert wird.

Patientenpopulation

In diese Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern, das mindestens zweimalig dokumentiert gewesen war, eingeschlossen, die zudem einen Schlaganfall, TIA oder eine nicht ZNS-bedingte systemische Embolie in der Anamnese oder mindestens zwei der folgenden Risiko-

faktoren aufweisen: Herzinsuffizienz und/oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35% Hypertonus, Alter > 75 oder Diabetes Mellitus. Der CHADS2 Score musste bei ≥ 2 liegen. Eine Komedikation mit ASS (bis zu 100 mg) und Clopidogrel waren erlaubt. Ausschlusskriterien waren u. a. eine Kreatininclearance (KrCl) < 30 ml bei der Screenings-Untersuchung, eine aktive Lebererkrankung oder ALT > 3x oberer Normalwert, ein anamnestisch oder aktuell erhöhtes Blutungsrisiko, relevante Mitralstenose, künstliche Herzklappe, frischer Schlaganfall. Die Notwendigkeit einer Dauertherapie mit NSAR war ebenfalls nicht erlaubt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 14.264 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 73 Jahren, der Frauenanteil bei 39,7%. Der CHADS2 Score zeigte im Mittel einen Wert von 3,5, im Median von 3,0. Im primären Endpunkt war Rivaroxaban dem Warfarin nicht unterlegen. In der Safety Population zeigt sich eine signifikante Überlegenheit (Per Protocol). In der ITT Analyse allerdings zeigt sich zwar numerisch, aber keine signifikant verminderten Ereignisse des primären Endpunktes (s. nachfolgende Tabelle).

Primärer EP	Rivaroxaban		Warfarin		Hazard Ratio (95% KI)	P-Wert	
	N Patienten N Ereignisse	Anzahl / 100 Pat.Jahre	N Patienten N Ereignisse	Anzahl / 100 Pat.Jahre		Nicht-Unterlegenheit	Überlegenheit
Studienpopulation ²							
Per Protocol / as treated	6958 188	1,7	7004 241	2,2	0,79 (0,66-0,96)	<0,001	-
Safety Population, as treated	7061 189	1,7	7082 243	2,2	0,79 (0,65-0,95)	-	0,02 ³
ITT-Population	7081 269	2,1	7090 306	2,4	0,88 (0,75-1,03)	<0,001	0,12
Während Behandlung	188	1,7	240	2,2	0,79 (0,66-0,96)	-	0,02 ³
Nach Abbruch der Therapie	81	4,7	66	4,3	1,10 (0,79-1,52)	-	0,58

Quelle: Patel et al NEJM 2011

² Anmerkung: Die ITT Population umfasst alle randomisierten Patienten.

Die Safety Population wurde definiert als „alle Individuen der ITT Population, die nach Randomisierung mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben“.

Die Per-Protocol Population wurde definiert als „Safety Population minus Patienten mit schweren Protokollverletzungen“ Die „Per-Protocol Population, on-treatment“ war definiert als die Periode vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum frühesten Referenz Endpunkt der Studie (z. B: das gesamte Ende der Studie, Eintritt des Todes oder das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation plus 2 Tage)

³ p < 0,05: statistisch signifikant

Der Vorteil für Rivaroxaban lässt sich primär auf das verminderte Auftreten von hämorrhagischen Schlaganfällen zurückführen. Im sekundären Endpunkt hämorrhagischer Schlaganfall zeigten sich signifikant weniger Ereignisse unter Rivaroxaban. In den weiteren sekundären Endpunkten Tod jeglicher Ursache, ischämischer Schlaganfall sowie Herzinfarkt zeigte sich ein numerischer Vorteil für Rivaroxaban (s. nachfolgende Tabelle).

Safety as treated population	Rivaroxaban (N=7061)		Warfarin (N=7082)		Hazard Ratio (95% KI)	P - Wert
	Gesamt (%)	Anzahl / 100 Pat.Jahre	Gesamt	Anzahl / 100 Pat.Jahre		
Sekundäre EP						
Schlaganfall (hämorrhagisch)	29 (0,41)	0,26	50 (0,71)	0,44	0,59 (0,37-0,93)	0,024 ⁴
Schlaganfall (ischämisch)	149 (2,11)	1,34	161 (2,27)	1,42	0,94 (0,75-1,17)	0,581
Herzinfarkt	101 (1,43)	0,91	126 (1,78)	1,12	0,81 (0,63-1,06)	0,121
Tod jeglicher Ursache	208 (2,95)	1,87	250 (3,53)	2,21	0,85 (0,7-1,02)	0,073

Quelle: Patel et al NEJM 2011

Bezüglich des Sicherheitsendpunktes zeigten sich im primären Zielparame- ter „schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ keine signifikanten Unterschiede. Numerisch häufiger traten unter Rivaroxaban schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen und signifikant mehr GIT- Blutungen, jedoch signifikant weniger intrakranielle Blutungen auf (s. nachfolgende Tabelle)

Safety pop during treatment	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% KI)	P- Wert
	N Ereignisse (%)	Anzahl / 100 Pat.Jahre	N Ereignisse (%)	Anzahl / 100 Pat.Jahre		
schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen	1475 (20,7)	14,9	1449 (20,3)	14,5	1,03 096-1,11	0,44
Schwere Blutungen	395 5,6	3,6	386	3,4	1,04 0,90-1,20	0,58
Intrakranielle Blutungen	55 0,8	0,5	84 1,2	0,7	0,67 0,47-0,93	0,02 ⁴
GIT-Blutungen	224 3,15	2,00	154 2,16	1,37		<0,001 ⁴

Quelle: Patel et al NEJM 2011

⁴ p < 0,05: statistisch signifikant

Anmerkungen

- Vor allem nach Beendigung der Studienmedikation sind unter Rivaroxaban deutlich häufiger Schlaganfälle und Embolien aufgetreten, insbesondere an den Tagen 3-30 (6,4% vs. 1,7% pro Jahr $p=0,004$). (Diskutiert wird eine Hyperkoagulabilität und auch das Fehlen von Handlungsanweisung an die Prüfarzte bei Umstellen von Rivaroxaban auf andere Antikoagulantien).
- Die Safety Population (Per-Protocol) weist den Vorteil gegenüber Warfarin innerhalb der ersten 180d auf.

Weitere Studieninformationen

Wie im European Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde EMA angegeben, haben insgesamt rund 35% sowohl in der Rivaroxaban als auch in der Warfarin Gruppe die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen. Jedoch konnte ein Teil dieser Patienten im Follow Up weiter verfolgt werden. Entsprechend der Veröffentlichung der Studie im NEJM liegen die Abbruchquoten dann bei 24% für Rivaroxaban und 22% für Warfarin.

Einer der hauptsächlichen Kritikpunkte an dieser Studie ist die doch relativ schlechte INR-Einstellung. Der durchschnittliche Anteil des Studienzeitraums, in dem die INR-Werte (Warfarin-Arm) innerhalb des therapeutischen Bereiches von 2,0 bis 3,0 waren, lag lediglich bei 55%. Die Interpretation der Ergebnisse wird dadurch erschwert.

Ferner sind nach Ansicht der Autoren im Arzneimittelbrief bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Alltag die vielen Ausschlusskriterien in der Studienpopulation zu bedenken.

Im Vergleich zu den Zulassungsstudien für Dabigatran und Apixaban waren die Patienten in der ROCKET- AF Studie mit einem höheren Schlaganfallrisiko behaftet.

Prädefinierte Subgruppenanalysen haben grundsätzlich keinen Beweischarakter, sondern lediglich „Hinweis-Charakter“ auf bestimmte Sachverhalte und erfordern korrekterweise beweisende Folgestudien:

Signifikante Unterschiede zeigten sich im primären Endpunkt zwischen Patienten die einen Schlaganfall, TIA oder system. Embolie in der Anamnese (55%) hatten bzw. denen ohne ein früheres Ereignis. Nur bei Patienten ohne vorangegangenes Ereignis war der primäre Endpunkt in der Rivaroxaban Gruppe signifikant vermindert (Hazard Ratio 0,59 versus 0,92; Interaktionstest $p=0,035$).

Bei den 23% der Patienten, die für mehr als die Hälfte der Studiendauer begleitend ASS einnahmen, traten fast doppelt so häufig schwere Blutungen auf, wie bei denjenigen ohne ASS. Das Risiko für Rivaroxaban und Warfarin war aber gleich.

Ausblick: Der Hersteller Bayer HealthCare hat bei FDA und EMA die Zulassungserweiterung von Rivaroxaban (Xarelto®) in Kombination mit Standard-Plättchenaggregationshemmung zur Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom (ACS) beantragt (zweimal tägliche Gabe 2,5 mg). Die FDA hat dafür den Status der vorrangigen Prüfung eingeräumt.

Kosten

Die Tagestherapiekosten belaufen sich bei einer Standarddosierung von 20 mg einmal täglich auf 3,27 € (320,25 € N3 = 98 Stk Lauer Stand 15.02.2012). Bei der 15 mg Dosierung fallen ebenfalls 3,27 € pro Therapietag an. Somit ergeben sich 16-fach höhere Kosten als bei Phenprocoumon (DDD entsprechende Tagestherapiekosten ca. 0,20 €). Das Monitoring hingegen entfällt.

Literatur

Fachinfo Xarelto® 20mg download unter www.fachinfo.de am 01.09.2011

European Assessment Report (EPAR): Xarelto download unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125 am 01.02.2012

FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) download am 18.01.2012

N.N. Der Arzneimittelbrief Rivaroxaban und Apixaban – zwei weitere orale Antikoagulantien. Der Arzneimittelbrief 45 (2011)

N.N. Neue Indikationen für Faktor Xa-Hemmstoff Rivaroxaban (Xarelto) a-t 2012; 43: 2-4, 11-2 (2012)

Patel MR et al: Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. NEJM 365 (10): 883-891 (2011)

Smith K, Rehman B.: London New Drugs Group A briefing paper on Dabigatran and Rivaroxaban. UK-MI Jan (2012)