

Anwendung von Rivaroxaban

Guidelines der Expertengruppe

Ausgabe Januar 2018

*Die aktuelle Version der Guidelines finden Sie auf der Website
www.sgar-ssar.ch

Erarbeitet durch die Expertengruppe «Rivaroxaban and Anesthesiology»
Prof. Dr. D. R. Spahn, Prof. Dr. A. Borgeat, Prof. Dr. C. Kern, Prof. Dr.
W. Korte, Dr. P.-G. Chassot, Prof. Dr. J. H. Beer

Die Expertengruppe «Rivaroxaban and Anesthesiology» wird von Bayer
(Schweiz) AG unterstützt. Die Guidelines geben die Meinungen der
Mitglieder der Arbeitsgruppe wieder.

Inhaltsverzeichnis

- 1. Rivaroxaban-Dosierung in den zugelassenen Indikationen und Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion**
- 2. Pharmakokinetik**
 - 2.1 Pharmakologischer Vergleich zwischen Rivaroxaban, NMH und VKA
 - 2.2 Überdosierung/Intoxikation
- 3. Messung von Rivaroxaban**
- 4. Einfluss von Rivaroxaban auf Gerinnungstests**
- 5. Umstellen von anderen Antikoagulantien auf Rivaroxaban und umgekehrt**
 - 5.1 Umstellen eines Patienten von VKA auf Rivaroxaban
 - 5.2 Umstellen eines Patienten von parenteralen Antikoagulantien auf Rivaroxaban und umgekehrt
 - 5.3 Umstellen eines Patienten von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
- 6. Management von Patienten unter Rivaroxaban vor invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen**
 - 6.1 Rivaroxaban 10 mg
 - 6.1.1 Spinal- und Epiduralanästhesie, tiefe Blöcke
 - 6.1.2 Empfehlung zu Patienten unter Rivaroxaban 10mg/Tag bei elektiven grösseren (orthopädischen) Operationen oder bei Spinal- oder Epiduralanästhesie
 - 6.1.3 Periphere Nervenblockade
 - 6.2 Rivaroxaban 15/20 mg
 - 6.2.1 Spinal- und Epiduralanästhesie, tiefe Blöcke
 - 6.2.2 Empfehlung für Patienten unter Rivaroxaban 15 mg/Tag bzw. 20 mg/Tag bei elektiven Operationen
 - 6.2.3 Periphere Nervenblockade
 - 6.2.4 Post-operative Fortführung der Rivaroxaban-Langzeitantikoagulation
- 7. Interaktionen**
- 8. Kontraindikationen**
- 9. Management einer aktiven Blutung bei Verdacht der Rivaroxaban-Einnahme des Patienten**
 - 9.1 Stufenweises Blutungsmanagement
 - 9.2 Allgemeine Informationen
 - 9.3 Antidot
- 10. Abkürzungen**
- 11. Referenzen**

Vorwort

Seit Januar 2009 besteht klinische Erfahrung mit Rivaroxaban in der Thromboseprophylaxe. Dieser orale, direkte Faktor Xa-Hemmer wurde in der Schweiz auch für die Therapie von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie der langfristigen Sekundärprophylaxe der TVT und LE und ausserdem für den Schutz vor Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen¹. Die dazu verwendeten Dosierungen sind mit 15 oder 20 mg höher als in der Thromboseprophylaxe nach grösserer orthopädischer Chirurgie. Dies wirft aus anästhesiologischer und notfallmedizinischer Sicht neue Fragen auf. Dem trägt diese Guideline Rechnung. Diese Empfehlungen werden periodisch überarbeitet und neu herausgegeben.

Die Guideline stützt sich auf die Erfahrungen bei weltweit über 30 Millionen in den verschiedenen Indikationen behandelten Patienten (Stand Dezember 2017), auf Phase-III-Studien (RECORD1–4, EINSTEIN DVT/PE/EXT, ROCKET AF und ATLAS ACS-TIMI 51)^{2–8} mit insgesamt über 75'000 Patienten, auf die Fachinformation von Rivaroxaban sowie auf die Arbeiten der Schweizer Arbeitsgruppe RivaMoS im Bereich Gerinnungsmonitoring.⁹

Prof. D.R. Spahn, Prof. A. Borgeat

*Vorsitzende der Expertengruppe
«Rivaroxaban and Anesthesiology»*

1. Rivaroxaban-Dosierung in den zugelassenen Indikationen und Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion¹

		Thrombose-Prophylaxe	Schlaganfall-Prophylaxe	Therapie der TVT und LE	
		Nach orthopädischen Eingriffen	Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern	Akutphase 21 Tage	Langzeittherapie
eGFR	✓ ≥ 50 ml/min	1x 10 mg	1x 20 mg	2x 15 mg	1x 20 mg
	✓ 30–49 ml/min	1x 10 mg	1x 15 mg	2x 15 mg	1x 20 mg
	✗ [#] < 30 ml/min	Nicht empfohlen [†]	Nicht empfohlen [†]	Nicht empfohlen [†]	
Zu beachten		Einnahme unabhängig von Mahlzeiten	Einnahme mit Mahlzeit	Einnahme mit Mahlzeit	
		Keine prä-op. Gabe, erste Dosis 6–10 h nach Wundverschluss, sofern Hämostase sichergestellt ist.			

Tabelle 1

[#]Patienten über die Risiken aufklären; [†]Expertenmeinung

Keine Dosisanpassung aufgrund von: Alter, Gewicht, Geschlecht, Lebererkrankung ohne Koagulopathie.

Die Tablette kann gemörsert oder in Wochentablettendosen gepackt werden. Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können die Tabletten unmittelbar vor der Einnahme zerkleinert und mit Wasser oder dickflüssiger Kost (wie z. B. Apfelmus) oral eingenommen werden. Bei der Einnahme zerkleinerter 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban-Film-Tabletten, sollte der Patient unmittelbar danach Nahrung zu sich nehmen.

Zerkleinerte Rivaroxaban-Tabletten können auch über Magensonden verabreicht werden. Die zerkleinerte Rivaroxaban-Tablette sollte mit wenig Wasser via Sonde verabreicht und mit Wasser nachgespült werden. Unmittelbar nach der Verabreichung einer zerkleinerten 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban-Tablette via Magensonde sollte enterale Nahrung gegeben werden. Es sollte sichergestellt sein, dass die Gabe in den Magen und nicht weiter distal erfolgt, da letzteres eine reduzierte Wirkstoffresorption nach sich zieht.¹

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wurde:

Bei 1x täglicher Einnahme (10, 15 und 20 mg): Sofort nach Bemerkung die Tagesdosis einnehmen und am nächsten Tag wie gewohnt weiterfahren. Nie mehr als eine Tablette pro Tag einnehmen.

Bei 2x täglicher Einnahme (15 mg): Sofort nach Bemerkung die fehlende Dosis einnehmen und nächste Dosis am selben Tag wie gewohnt einnehmen. Falls erst am Abend bemerkt, die gesamte Tagesdosis einnehmen (2x 15 mg). Nie mehr als 2x 15 mg pro Tag einnehmen.

2. Pharmakokinetik¹

Rivaroxaban hat eine ähnliche Pharmakokinetik wie die niedermolekularen Heparine¹⁰, das heisst ein schnelles An- und Abfluten des Plasmaspiegels, resp. eine Wirkung, die schnell einsetzt und nach 2–4 h das Maximum erreicht.¹¹

Die Pharmakokinetik und -dynamik können individuell in Abhängigkeit vor allem von Alter und Nierenfunktion stark variieren (Abbildung 1).

Rivaroxaban hat eine hohe Bioverfügbarkeit (80–100%) und einen dualen Eliminationsmechanismus (66% werden in der Leber in inaktive Metaboliten metabolisiert, 33% werden unverändert via Niere ausgeschieden).

Simulationen von Rivaroxaban-Plasmakonzentration über die Zeit auf Basis eines oralen Ein-kompartimentmodells. Für die Abschätzung der Kinetik und deren Variabilität in Abhängigkeit von Alter, Nierenfunktion und Körpergewicht wurden pharmakokinetische Daten von Patienten mit tiefer Venenthrombose (rot) verwendet, die mit der Dosis einmal täglich 20 mg Rivaroxaban behandelt wurden.

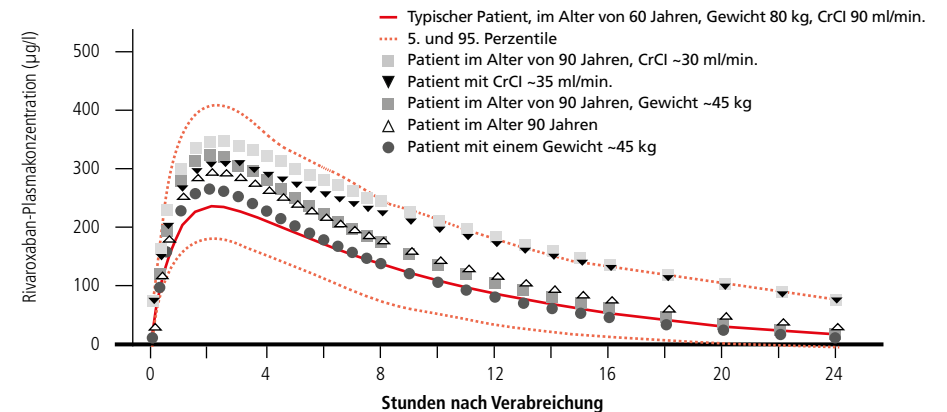


Abbildung 1¹²

2.1 Pharmakologischer Vergleich zwischen Rivaroxaban¹, NMH¹⁰ und VKA^{13,14}

	Rivaroxaban	Enoxaparin	Phenprocoumon	Acenocoumarol
Bioverfügbarkeit	10 mg: 80–100% 20 mg: > 80% mit Mahlzeit*	s.c. ca. 100%	100%	60%
C _{max}	2–4 h	3–5 h		
Antikoagulation: Wirkungseintritt	Nach 30 min	Nach 30 min	72–96 h Volle Wirkung nach 7 Tagen	72–96 h
Halbwertszeit (HWZ)	5–9 h, 11–13 h bei > 75-jährigen	4–7 h	90–160 h	8–11 h
Einfluss der Nierenfunktion auf Halbwertszeit	Moderat 33% werden renal unverändert eliminiert, HWZ 11–13 h bei Patienten mit schwerer NI	Moderat Wird zu 40% renal eliminiert	Gering Wird hauptsächlich hepatisch eliminiert	Gering Wird hauptsächlich hepatisch eliminiert
Faktoren, welche die Zeit bis zum Erreichen des Talspiegels verlängern können	Nierenfunktion Leberfunktion Komedikation mit CYP3A4-Hemmern	Nierenfunktion	Höhe der Erhaltungsdosis, Ernährung, Komedikation, Leberfunktion	Höhe der Erhaltungsdosis, Ernährung, Komedikation, Leberfunktion

Tabelle 2

*Ohne Mahlzeit verringert sich die Bioverfügbarkeit auf ca. 66%.

2.2 Überdosierung/Intoxikation

- Aktivkohle, wenn Einnahme < 3 h zurückliegt. Mit Anti-Xa-Test Rivaroxaban-Plasmaspiegel bestimmen, beobachten bis Plasmaspiegel wieder im Bereich < 50 ng/ml ist.
- **Wichtig:** Bei Dosen > 50 mg¹⁵ zunehmend schlechtere Resorption, womit das Ausmass der Intoxikation limitiert wird.¹⁶

3. Messung von Rivaroxaban^{1,9,17–21}

Die Anti-FXa-Aktivität von Rivaroxaban ist anhand einer verminderten Faktor-Xa-Enzymaktivität mittels mehrerer kommerziell erhältlicher Anti-FXa-Test-Kits nachweisbar. Dadurch kann die Konzentration von Rivaroxaban im Plasma bestimmt werden. Diese wird in ng/ml oder µg/l angegeben. Auch wenn eine Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Wirkstoffexposition erfordert, kann eine (unter Umständen wiederholte) Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Rivaroxaban Plasmakonzentration für klinische Entscheidungen hilfreich ist (z.B. bei akuten Blutungen oder vor notfallmässigen Eingriffen).

Es kann kein Sollbereich des Plasmaspiegels angegeben werden. Die Durchschnittswerte bei Patienten mit nvVHF (20 mg) liegen bei:

Spitzenspiegel (2–4 h) = 249 ng/ml (184–343 ng/ml, 5./95. Perzentile)²²

Talspiegel (20–28 h) = 43.6 ng/ml (12.2–137 ng/ml, 5./95. Perzentile)²²

Siehe auch Abb. 1 zu möglichen Unterschieden zwischen Patienten in Abhängigkeit vor allem von Alter und Niereninsuffizienz.

Eine (ggf. wiederholte) Bestimmung des Plasmaspiegels sollte in folgenden Situationen in Betracht gezogen werden:

- **Akute Blutung.** Quick/INR und/oder aPTT sind verändert; keine Informationen vom Patienten oder seinem Umfeld zu einer möglichen Einnahme von OAK verfügbar. In diesem Fall ist ein positives Messergebnis des spezifischen Anti-Xa-Tests der Nachweis, dass der Patient Rivaroxaban oder einen anderen direkten Faktor-Xa-Hemmer eingenommen hat (**präferenziell** einen Test²⁰ einsetzen, der nicht auf Heparine reagiert), siehe Kapitel 9.
- **Vor notfallmässigem Eingriff.** Falls die Einnahme von Rivaroxaban < 9 h zurückliegt (siehe Tabelle 3), falls der Zeitpunkt der letzten Einnahme unbekannt ist oder falls wegen hohem Alter, Niereninsuffizienz und/oder entsprechender Komedikation davon ausgegangen werden muss, dass ein noch relevanter Plasmaspiegel vorhanden ist. Wurde Rivaroxaban im Plasma mittels Anti-Xa-Spiegel nachgewiesen (siehe Kapitel 4), müssen, sofern die Operation sofort durchgeführt werden muss, alle Beteiligten auf eine mögliche Blutungskomplikation vorbereitet sein (siehe Kapitel 9).
- **Vor elektivem Eingriff.** Sofern nicht klar ist, wann der Patient die letzte Dosis Rivaroxaban eingenommen hat oder wegen Alters, Niereninsuffizienz und/oder entsprechender Komedikation davon ausgegangen werden muss, dass ein noch relevanter Plasmaspiegel vorhanden ist.
- **Verdacht auf Intoxikation.** Plasmaspiegel messen und Patient überwachen, bis Spiegel wieder in den Bereich < 50 ng/ml abgefallen ist. Sollte der Patient in dieser Situation bedeutsam bluten, siehe Kapitel 9.

4. Einfluss von Rivaroxaban auf Gerinnungstests^{9,17,18,20,23}

Cave:

- Quick(PT)/INR-Werte sind kein Surrogatmarker für die Wirkung von Rivaroxaban. Sie gelten nur für VKA.
- Der patientenspezifische Quick/INR kann ohne wesentliche Beeinflussung durch Rivaroxaban 16–24 h nach letzter Rivaroxaban-Einnahme bestimmt werden.
- Normale Quick/INR- oder aPTT-Werte im Normbereich heissen nicht, dass der Patient kein Rivaroxaban eingenommen hat. Nur Anti-Xa-Tests sind sensitiv genug.
- Ein erniedrigter Quick / eine erhöhte INR kann auf eine hohe Rivaroxaban-Konzentration hinweisen.

Einfluss von Rivaroxaban auf Gerinnungstest in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Tabletteneinnahme:

Einnahme von 15/20 mg Rivaroxaban	0–8 h	16–24 h
Quick (%)	↘	Geringer Einfluss [§]
INR (Labor)	↑	Geringer Einfluss [§]
INR (CoaguChek [®])	↑	Geringer Einfluss [§]
aPTT	↗	Geringer Einfluss
Gerinnungsfaktoren (II, V, VII, FVIII, IX, X, XI)	↓	Geringer Einfluss
Anti-Xa-Test (für Heparine)	↑↑	↗
ROTEM (intem/extem CT)	↗	Geringer Einfluss
ROTEM (MCF, intem CFT, Alpha)	Geringer Einfluss	Kein Einfluss
D-Dimer, Fibrinogen, FXIII, TT	Kein Einfluss	Kein Einfluss

Tabelle 3

[§]Siehe auch Abb. 1 zu möglichen Unterschieden zwischen Patienten in Abhängigkeit vor allem von Alter und Niereninsuffizienz.

Die Langzeit-Antikoagulation mit Rivaroxaban kann den D-Dimer-Wert eines Patienten reduzieren. Das Testresultat selbst wird durch Rivaroxaban im Plasma nicht beeinflusst.

Die «dilute Russell's Viper Venom Time» wird durch Rivaroxaban verlängert, was zu einem falsch positiven Lupus-Antikoagulans-Testresultat führen kann.²⁴

5. Umstellen von anderen Antikoagulantien auf Rivaroxaban und umgekehrt

Die folgenden Abklärungen sind notwendig:

- Indikation und Dosierung – siehe Tabelle 1
- Kontraindikationen (siehe Kapitel 8)
- Bestimmung der Kreatinin-Clearance → ev. Dosisanpassung bei nvVHF
- Blutungsanamnese
- Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko Hämoglobin-Ausgangswert bestimmen

5.1 Umstellen eines Patienten von VKA auf Rivaroxaban¹



Abbildung 2: Vorgehen beim Umstellen von oral antikoagulierten Patienten (VKA) auf Rivaroxaban

5.2 Umstellen eines Patienten von parenteralen Antikoagulantien auf Rivaroxaban und umgekehrt¹

Niedermolekulare Heparine (NMH): Diese Antikoagulantien haben eine sehr ähnliche Pharmakokinetik (siehe Abb. 3) und können daher 1:1 ausgetauscht werden, d.h. Rivaroxaban an Stelle der nächsten geplanten NMH-Gabe geben (siehe Abb. 4).²⁵

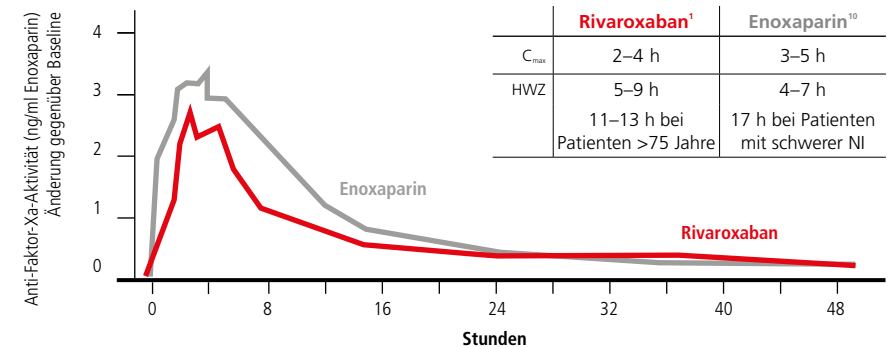


Abbildung 3¹¹

Daten zum Umstellen von Fondaparinux auf Rivaroxaban liegen nicht vor. Fondaparinux hat mit 13–21 h eine deutlich längere HWZ als die NMH.²⁶

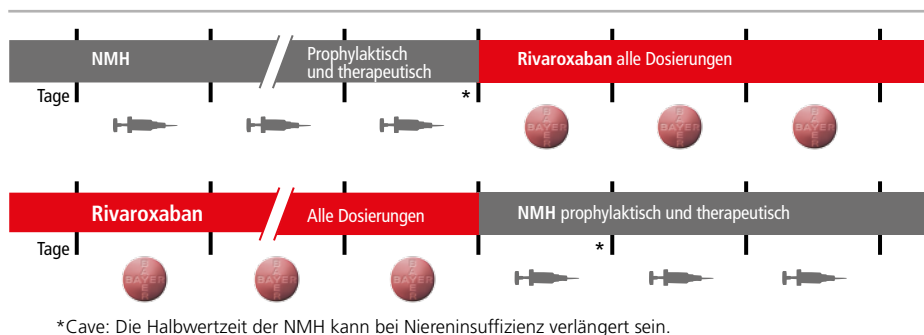


Abbildung 4

Unfraktionierte Heparine (Liquemin i.v.): Die erste Dosis Rivaroxaban sollte innerhalb von 4 h nach Absetzen der i.v. Infusion eingenommen werden.¹

5.3 Umstellen eines Patienten von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

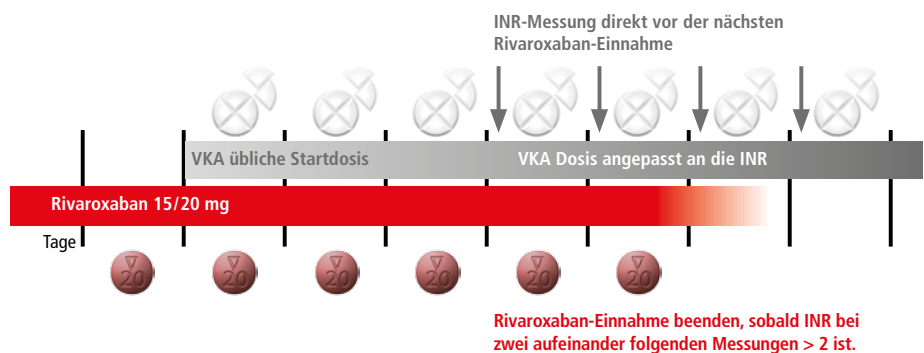


Abbildung 5

Die INR kann direkt vor der Einnahme der nächsten Rivaroxaban-Tablette (d. h. ca. 24 h nach letzter Einnahme) normalerweise ohne messbare Beeinflussung durch Rivaroxaban bestimmt werden (siehe auch Informationen zu Abb. 1)¹. Dosisanpassung des VKA wie üblich.

6. Management von Patienten unter Rivaroxaban bei invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen

Dank der kurzen HWZ und des raschen Wirkungseintritts von Rivaroxaban ist ein Bridging mit NMH nicht nötig und es wird davon abgeraten.²⁷ Das Platzieren und Ziehen eines Epidural-/Spinalkatheters haben das gleiche Blutungsrisiko. Wenn der Patient Rivaroxaban einnimmt, sind deshalb in beiden Situationen die gleichen Zeitintervalle zu beachten.

Bei kleinen Eingriffen oder zahnärztlichen Prozeduren wie Zahnreinigung und Bohren muss die Antikoagulation nicht unterbrochen werden, aber die letzte Einnahme von Rivaroxaban sollte 24 h zurückliegen. Die nächste Dosis sollte ca. 6 h nach einem kleinen Eingriff eingenommen werden.

Die folgenden Empfehlungen gelten nur für Patienten mit einer eGFR von > 30 ml/min. Falls ein Patient eine eGFR von 15–30 ml/min hat, müsste Rivaroxaban um 24h vor den angegebenen Zeiten unterbrochen und (evtl.) die Rivaroxaban-Konzentration bestimmt werden.

Bei sehr alten Patienten und/oder Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder einer Komedikation, welche die Verweildauer von Rivaroxaban im Körper verlängert (z.B. CYP3A4-Hemmer wie Azol-Mykotika, HIV-Protease-Inhibitoren, Amiodaron, Clarithromycin, Erythromycin oder Telithromycin, siehe auch Tabelle 4), kann eine (unter Umständen wiederholte) Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität hilfreich sein, um den geeigneten Zeitpunkt des Eingriffs festlegen zu können.

6.1 Rivaroxaban 10 mg

Die folgenden Empfehlungen gelten für Patienten unter Thrombose-Prophylaxe mit täglich 10 mg Rivaroxaban, bei denen eine Spinal-, Epidural-, Tiefe-Blöcke-Anästhesie bzw. ein elektiver grösserer Eingriff vorgesehen ist.

6.1.1 Spinal- und Epiduralanästhesie, tiefe Blöcke

- Das Setzen und Ziehen von Kathetern haben das gleiche Blutungsrisiko, das potenziell gross ist.
- Katheter 12–24 h vor der post-OP Rivaroxaban-Gabe ziehen.
- Nach traumatischer Punktion sollte die Verabreichung von Rivaroxaban für 24 Stunden aufgeschoben werden.
- Frühestens sechs Stunden nach einer unblutigen Punktion kann die Antikoagulation fortgesetzt werden.

6.1.2 Empfehlung zu Patienten unter Rivaroxaban 10mg/Tag bei elektiven grösseren (orthopädischen) Operationen oder bei Spinal- oder Epidural-Anästhesie (Abb. 6):

Der Patient nimmt die letzte 10 mg Tablette spätestens 24 h vor dem Eingriff ein. Am Tag des Eingriffs nimmt er frühestens sechs Stunden nach dem Eingriff eine Tablette Rivaroxaban ein. Bei grösseren (orthopädischen) Operationen kann am Tag des Eingriffs auch alternativ die spitalübliche Thromboseprophylaxe gegeben werden. Am Tag nach dem Eingriff nimmt der Patient seine Rivaroxaban-Tablette wieder nach gewohntem Schema ein.

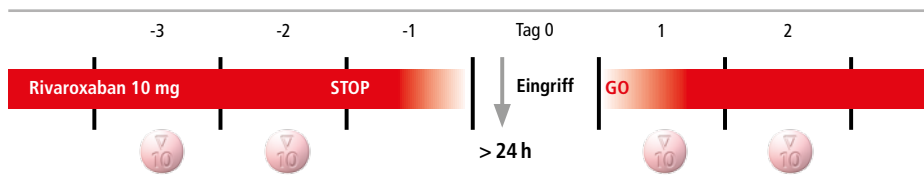


Abbildung 6: KEIN Rivaroxaban am Tag der OP und am Vortag

6.1.3 Periphere Nervenblockade

Ausser bei tiefen Blöcken (Psoas-Kompartiment, Ischiadicus nach Labat usw.) sind keine besonderen Zeitintervalle zu beachten.

6.2 Rivaroxaban 15/20 mg

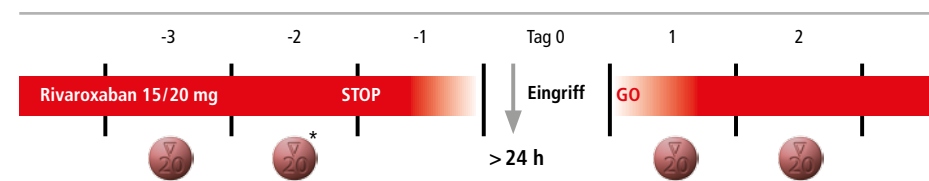
Die folgenden Empfehlungen gelten für Patienten mit einer Dauerantikoagulation mit 15 oder 20 mg Rivaroxaban täglich, bei denen eine Spinal-, Epidural-, Tiefe-Blöcke-Anästhesie bzw. ein elektiver grösserer Eingriff vorgesehen ist.

6.2.1 Spinal- und Epiduralanästhesie, tiefe Blöcke

Zur Regionalanästhesie in Patienten mit höheren Rivaroxaban-Dosen (15 mg, 20 mg) liegen aus den EINSTEIN⁶- oder ROCKET-AF⁷-Studien keine Daten vor. In diesen Studien wurde auch nach einer zweitägigen Unterbrechung der Antikoagulation keine erhöhte Rate von ischämischen Ereignissen beobachtet.

6.2.2 Empfehlung für Patienten unter Rivaroxaban 15 mg/Tag bzw. 20 mg/Tag bei elektiven Operationen

a) Eingriffe mit kleinerem Blutungsrisiko unter Vollnarkose (siehe Abb. 7a):
Der Patient lässt die Dosis am Tag vor dem Eingriff aus, falls er Rivaroxaban 20 mg bzw. 15 mg immer morgens einnimmt. Erfolgt die Einnahme jeweils abends, lässt er schon am Tag -2 die abendliche Tabletteneinnahme aus. Am Tag des Eingriffs nimmt er frühestens sechs Stunden nach dem Eingriff eine Tablette Rivaroxaban ein. Alternativ kann am Tag des Eingriffs auch die spitalübliche Thromboseprophylaxe gegeben werden. Am Tag nach dem Eingriff nimmt der Patient Rivaroxaban wieder nach gewohntem Schema ein.



*bei abendlicher Gabe Rivaroxaban bereits am Tag -2 auslassen.

Abbildung 7a: KEIN Rivaroxaban am Tag der OP und am Vortag

b) Eingriffe mit grösserem Blutungsrisiko oder bei Patienten mit Spinal- oder Epidural-Anästhesie (siehe Abb. 7b):

Der Patient lässt die Dosis am Tag -2 und am Tag -1 vor dem Eingriff aus, falls er Rivaroxaban 20 mg bzw. 15 mg einnimmt. Am Tag des Eingriffs nimmt der Patient frühestens sechs Stunden nach dem Eingriff eine Tablette Rivaroxaban ein. Alternativ kann auch die spitalübliche Thromboseprophylaxe gegeben werden. Am Tag nach dem Eingriff nimmt er Rivaroxaban wieder nach gewohntem Schema ein.

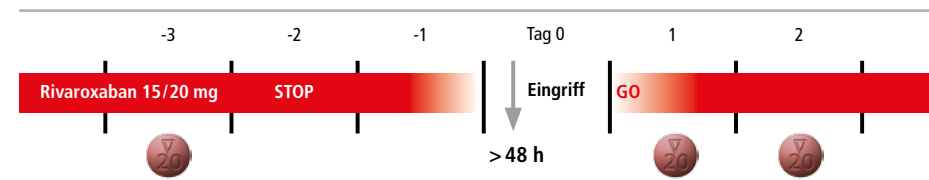


Abbildung 7b: KEIN Rivaroxaban am Tag der OP und an den beiden Tagen davor

Bei deutlich längeren Antikoagulations-Pausen (3 Tage und mehr) war in der ROCKET AF-Studie das Auftreten von Schlaganfällen vergleichbar mit dem intrinsischen Risiko von Patienten ohne Antikoagulation.²⁸ Dies bedeutet, dass längere Antikoagulations-pausen von ≥ 3 Tagen normalerweise vermieden werden sollten.

6.2.3 Periphere Nervenblockade

Ausser bei tiefen Blöcken (Psoas-Kompartiment, Ischiadicus nach Labat usw.) sind keine besonderen Zeitintervalle zu beachten.

6.2.4 Post-operative Fortführung der Rivaroxaban-Langzeitantikoagulation

Bei Eingriffen mit einem hohen post-operativen Blutungsrisiko (z. B. einem grösseren orthopädischen Eingriff) kann erwogen werden, in den ersten 2 Tagen nach der Operation eine reduzierte Dosis von 10 mg Rivaroxaban täglich einzusetzen und erst ab Tag 3 nach der Operation auf die 15/20 mg Dosis umzusteigen. Anstelle von 10 mg Rivaroxaban kann auch mit einer parenteralen Antikoagulation bis Tag 3 nach dem Eingriff fortgefahren werden. Es muss immer individuell zwischen dem Risiko einer Blutung oder einer Thrombose/eines Insults abgewogen werden. Bei sehr hohem Thrombose-Risiko kann «intermediate LMWH thromboprophylaxis» erwogen werden.

7. Interaktionen^{1,24,29–31}

Rivaroxaban ist weder ein Inhibitor noch ein Induktor der CYP450 oder P-gp-Proteine. Rivaroxaban hat daher keinen Einfluss auf den Plasmaspiegel anderer Medikamente. Rivaroxaban ist ein Substrat von CYP3A4 und den P-gp-Transporterproteinen.^{1,25} Medikamente, die den CYP3A4-Stoffwechsel und P-gp-Transportmechanismus beeinflussen, können den Plasmaspiegel von Rivaroxaban verändern (siehe Tabelle 4).²⁹

Interaktionen von Rivaroxaban mit Komedikation:^{1,24,29–31}

Medikamente	Kombination mit Rivaroxaban	Rivaroxaban-Plasmaspiegel	Kommentar
Acetaminophen, Cyclosporin, Nifedipin, Felodipin, Midazolam, Triazolam, Quinidin, Dexamethason	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung möglich
Simvastatin, Atorvastatin	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung möglich
Verapamil, Digoxin	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung möglich
Antazida, Omeprazol, H2-Rezeptor-Antagonisten, Ranitidin	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung möglich
ASS (≤ 100 mg)	✓	↔	Blutungsrisiko erhöht, gleich wie mit VKA oder NMH
Clopidogrel (75 mg)	✓	↔	Blutungsrisiko erhöht, gleich wie mit VKA oder NMH
Naproxen, NSARs	✓	↔	Blutungsrisiko erhöht, gleich wie mit VKA oder NMH
Amiodaron, ³¹ Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin	≈	↗	Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Rifampicin, Phenobarbital und Verwandte, Phenytoin, ³¹ Carbamazepin und Johanniskraut	✗	↓	Plasmaspiegel ca. 50% reduziert
CYP3A4-Hemmer/Azol Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol, Voriconazol, Posaconazol, Fluconazol ³¹	✗	↑	AUC ist ca 2.6-fach erhöht
CYP3A4-Hemmer/HIV-Protease-Inhibitoren: Ritonavir, Indinavir, Atazanavir, u. a.	✗	↑	AUC ist ca 2.6-fach erhöht
Duale Plättchen-Inhibition (ASS & Clopidogrel, ASS & Prasugrel, ASS & Ticagrelor)	✗	↔	Rivaroxaban > 5 mg → Blutungsrisiko deutlich erhöht (gleich wie mit VKA oder NMH)

Tabelle 4

#Patienten-Risikoauflklärung und Risikoabschätzung, engmaschige Überprüfung auf Blutungen (GI), Kontrolle der Blutwerte (Vergleich zu Ausgangswert vor Antikoagulation)

Kombination mit Plättchenhemmer

- Kombination mit ASS (≤ 100 mg) war erlaubt in den Phase-III-Studien. Sie erhöht das Risiko einer spontanen Blutung in vergleichbarem Ausmass wie die Kombination von ASS mit VKA oder NMH.³⁰ Patienten mit dieser Kombination sollten engmaschig auf Anzeichen von Blutverlust untersucht werden.
- Kombination mit Clopidogrel (75 mg) war in den Phase-III-Studien erlaubt. Clopidogrel beeinflusst den Rivaroxaban-Plasmaspiegel nicht. In einer Interaktionsstudie wurde nach einer Ladedosis von 300 mg Clopidogrel, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 75 mg, bei 30–45% der Patienten eine Verdoppelung der Blutungszeit festgestellt.³² Das Risiko einer spontanen Blutung ist in vergleichbarem Ausmass wie bei einer Kombination von Clopidogrel mit VKA oder NMH erhöht. Patienten mit dieser Kombination sollten engmaschig auf Anzeichen von Blutverlust untersucht werden.
- Rivaroxaban in Kombination mit ASS und Clopidogrel (Tripeltherapie) war in den VTE-Phase-III-Studien erlaubt.^{2–6} Tripeltherapie wurde in den Studien ATLAS ACS-TIMI 46³³ (tägliche Dosen von 5 bis 20 mg Rivaroxaban) und TIMI 51⁸ (Dosen von 5 und 10 mg Rivaroxaban täglich) untersucht. Das Risiko einer spontanen Blutung einer Tripeltherapie ist gegenüber der Kombination mit ASS alleine deutlich erhöht und steigt mit höheren Rivaroxaban-Dosen in einem ähnlichen Ausmass wie in Kombination mit VKA. Die Dosis von 2.5 mg 2x täglich in der Tripeltherapie für die sekundäre Prophylaxe nach Acute Coronary Syndrom (ACS) ist in der Schweiz nicht zugelassen. Das gleichzeitige Verabreichen von Rivaroxaban zusammen mit ASS plus Clopidogrel soll vermieden werden.
- Für eine Kombination von Rivaroxaban mit Ticagrelor oder Prasugrel liegen bisher keine klinischen Daten vor. Eine entsprechende Kombination sollte daher vermieden werden (siehe ESC-Guidelines).³⁴

8. Kontraindikationen¹

- Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Aktive klinisch relevante Blutung
- Schwere Lebererkrankung und schwere Leberinsuffizienz mit relevant erhöhtem Blutungsrisiko sowie leichte und mässiggradige Leberinsuffizienz in Kombination mit einer Koagulopathie
- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Gastrointestinale ulzerative Erkrankung
- Akute bakterielle Endokarditis

Rivaroxaban sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patienten bisher nicht untersucht worden ist.

9. Management einer aktiven Blutung bei Verdacht der Rivaroxaban-Einnahme des Patienten

9.1 Stufenweises Blutungsmanagement

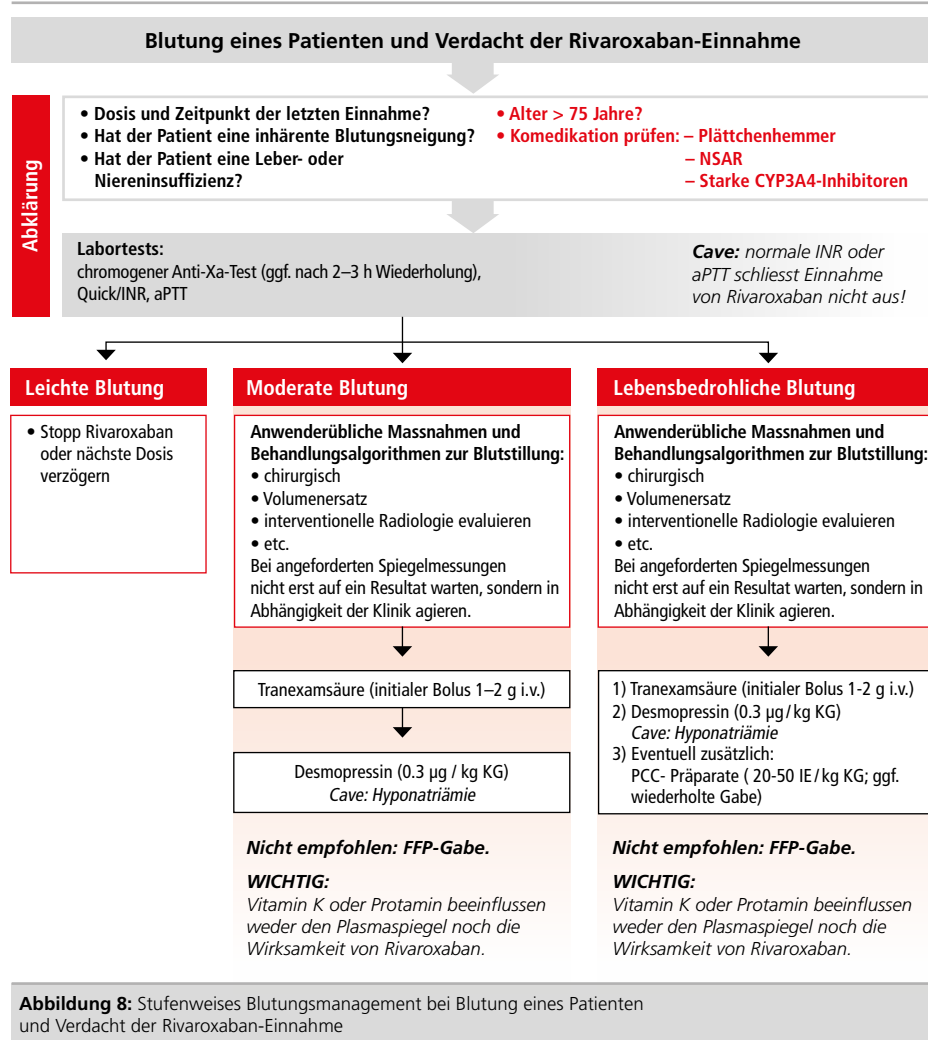


Abbildung 8: Stufenweises Blutungsmanagement bei Blutung eines Patienten und Verdacht der Rivaroxaban-Einnahme

9.2 Allgemeine Informationen

Die Wirkung von PCC auf Gerinnungstest bei Probanden unter Rivaroxaban (2 x 20 mg täglich, doppelte Standarddosis) wurde beschrieben.³⁵ Eine sehr hohe PCC-Dosis normalisierte sowohl die PT wie auch das endogene Thrombinpotential. Ob eine aktive klinische Blutung unter Rivaroxaban mit PCC zuverlässig gestoppt werden kann, muss aber noch gezeigt werden. Die aktuelle Datenlage erlaubt keine Empfehlungen zum Einsatz von aPCC.

Rivaroxaban kann nicht hämodialysiert werden.¹

9.3 Antidot

Ein Antidot gegen Faktor Xa-Antagonisten ist in Entwicklung, hat aber noch keine klinische Zulassung erhalten.^{36,37}

Dank der relativ kurzen HWZ von Rivaroxaban nimmt die Wirkung der Antikoagulation ähnlich rasch wie unter NMH ab. Das heisst, dass bei normaler Verweildauer/Plasmaexposition (siehe auch Kapitel 2) nach 14–16 h nur eine geringe Beeinflussung der Hämostase zu erwarten ist.

Zum Vergleich: Bei Patienten unter VKA-Therapie kann durch Gabe von i.v. Konakion® (Vitamin K) die INR innerhalb von 8–12 h normalisiert werden,³⁸ was im gleichen Zeitintervall liegt wie das Abklingen der Wirkung von Rivaroxaban nach Absetzen der Therapie.²²

Zur Einschätzung der individuellen Rivaroxaban-Verweildauer/Plasmaexposition siehe auch Kapitel 2 und Kapitel 3.

10. Abkürzungen

ACS = Acute Coronary Syndrome
aPCC = aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate
ASS = Acetylsalicylsäure
eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate
DPH = Duale Plättchenhemmung
FFP = Fresh Frozen Plasma
HWZ = Halbwertszeit
OAK = orale Antikoagulation
KG = Körpergewicht
LE = Lungenembolie
NMH = Niedermolekulares Heparin
OAK = orale Antikoagulation
PCC = Prothrombinkomplex-Konzentrate
TVT = Tiefe Beinvenenthrombose
nvVHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern
VKA = Vitamin-K-Antagonist (Phenprocoumon, Acenocoumarol)
VTE = Venöse Thromboembolie

11. Referenzen

1. CH Fachinformation Xarelto®, Stand Januar 2017, www.swissmedicinfo.ch
2. Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765–75.
3. Kakkar AK 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(9632):31–9.
4. Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2776–86.
5. Turpie AG et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9676):1673–80.
6. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499–510.
7. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91.
8. Mega JL et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9–19.
9. Asmis LM et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res.* 2012;129(4):492–8.
10. Fachinformation Enoxaparin, www.swissmedicinfo.ch.
11. Kubitzka D et al. Investigation of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions Between Rivaroxaban and Enoxaparin in Healthy Male Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013;2(3):270–7.
12. Mueck W et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(1):1–16.
13. Fachinformation Phenprocoumon, www.swissmedicinfo.ch
14. Fachinformation Acenocoumarol, www.swissmedicinfo.ch
15. Kubitzka D et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2757–65.
16. Lehmann T et al. Massive human rivaroxaban overdose. *Thromb Haemost.* 2014;112(4):834–6.
17. Samama MM et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J.* 2013;11(1):11.

18. Samama MM et al. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):1078–9.
19. Barrett YC et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost.* 2010;104(6):1263–71.
20. Samama MM et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010;103(4):815–25.
21. Studt JD et al. Accuracy and consistency of anti-Xa activity measurement for determination of rivaroxaban plasma levels. *J Thromb Haemost.* 2017;15(8):1576–1583.
22. Mueck W et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(10):675–86.
23. Mani H et al. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost.* 2011;106(1):156–64.
24. Merriman E et al. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):385–6.
25. Mills RM et al. Initiation of rivaroxaban following low molecular weight heparin for thromboprophylaxis after total joint replacement: the Safe, Simple Transitions (SST) study. *Thromb Res.* 2012;130(5):709–15.
26. Fachinformation Fondaparinux, www.swissmedicinfo.ch
27. Beyer-Westendorf J et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1888–96.
28. Patel MR et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(6):651–8.
29. Nutescu E et al. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(3):326–43.
30. Davidson BL et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):947–53.
31. Chang SH et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017;318(13):1250–1259.
32. Kubitzka D et al. Effect of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics: a phase I study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2012;5(3):279–96.
33. Mega JL et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009;374(9683):29–38.
34. Valgimigli et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. [Epub ahead of print].
35. Eerenberg ES et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573–9.
36. Siegal DM et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373:2413–24
37. Connolly SJ et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131–41.
38. Lubetsky A et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2003;163(20):2469–73.

Gekürzte Fachinformation Xarelto® (Rivaroxaban): Direkter Faktor Xa-Inhibitor **Z:** Filmtabl. zu 10, 15 und 20mg Rivaroxaban **I:** a) Thromboprophylaxe bei größeren orthopädischen Eingriffen a. d. unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen. b) Behandlung von Lungenembolie (LE) und tiefer Venenthrombose (TVT) sowie Prophylaxe rezidivierender TVT und LE. c) Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe system. Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. **D:** a) 1x/Tag 10mg. b) 2x/Tag 15mg für die ersten 21 Tage, gefolgt von 20mg 1x/Tag c) 1x/Tag 20mg; bei Krea-Cl 15–49ml/min: 1x/Tag 15mg. 15mg und 20mg mit Mahlzeit einnehmen. **KI:** Überempfindlichkeit auf Inhaltsstoffe, akute bakt. Endokarditis, klin. sign. aktive Blutungen, schw. Lebererkrankung/ Leberinsuffizienz (L1) mit relev. erhöhtem Blutungsrisiko; leichte L1 in Komb. mit Koagulopathie, dialysepf. Niereninsuffizienz (NI), akute gastrointestinale (GI) Ulzera oder GI ulzerative Erkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit. **W:** Komedikation (siehe «Ia»); <18 Jahre; künstl. Herzklappen; d. Hämostase beeinfl. Arzneimittel. **VM:** NI (Krea-Cl 15–29ml/min) od. NI in Komb. mit Arzneimittel, die den Xarelto®-Plasmaspiegel erhöhen, erhöhtes Risiko unkontrollierter Blutungen und hämorrhag. Diathese, kurz zurückliegende hämorrhag. Schlaganfall, intrakran. o. intrazerebr. Hämorrhagie, kürzlich aufgetretene GI Ulzera/ulzerative Erkrankungen, schwere unkontrollierte Hypertonie, vask. Retinopathie, intraspinale o. intrazerebr. Gefässanomalien, kurz zurückliegende Hirn-, Spinal-, Augen-OP Bronchiektasie oder pulmonale Blutung in der Anamnese, Spinalanästhesie und -punktion, mind. 24 Stunden vor invasiven Verfahren/ chirurgischen Eingriffen absetzen, gleichzeitige Gabe von d. Hämostase beeinfl. Arzneimitteln. Einzelfälle von Agranulozytose und SJS wurden berichtet. **Häufige UAW:** Blutungen, Anämie, Schwindel, Kopfschmerz, Augenblutungen, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysis, Nausea, Obstipation, Durchfall, Leberenzym erhöhungen (ASAT, ALAT), Pruritus, Rash, Schmerzen i. d. Extrem., Fieber, periph. Ödem, Asthenie. **IA:** Starke CYP 3A4 + P-gp -Inhib. (Ritonavir, Ketoconazol), starke CYP 3A4 + P-gp -Induk. (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut), d. Hämostase beeinfl. Arzneimittel. **Packg.:** 10mg à 10 und 30; 15mg und 20mg à je 14, 28 o. 98 Filmtabl.; jew. Spitalpackung 10x1 Filmtabl. (B), kapselzulässig. Für weitere Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch. Vertrieb: Bayer (Schweiz) AG, Grubenstr. 6, 8045 Zürich. L.CH.MKT.HC.02.2017.1074-DE/FR/IT

