

ANWENDUNG VON RIVAROXABAN

FRAGEN UND ANTWORTEN ZUM EINSATZ VON RIVAROXABAN (XARELTO®) IN DER PRAXIS – AKTUALISIERTE VERSION (MAI 2019)

Die direkten oralen Antikoagulantien (DOAC) haben sich in der klinischen Praxis gut bewährt. Dennoch bestehen beim praktischen Einsatz von Rivaroxaban einige Herausforderungen. Der direkte Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban kann als Xarelto®¹ in den Dosierungen 10mg, 15mg und 20mg und seit Mai 2019 zusätzlich als Xarelto® vascular² in der Dosierung 2.5mg eingesetzt werden. Das aktualisierte Konsensus-Dokument gibt Antworten auf häufig gestellte Fragen im Zusammenhang mit dem Einsatz von Xarelto®, einschliesslich Indikationen, Therapiestart, Interaktionen und perioperativem Management. Für Antworten auf Fragen zu Xarelto® vascular verweisen wir auf das «Swiss Expert Statement» zum Einsatz von Rivaroxaban bei chronischer KHK und/oder PAVK.³

EINLEITUNG

Über ein halbes Jahrhundert nach der Zulassung der Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wurden vor einigen Jahren in der Schweiz weitere orale Antikoagulantien (OAK) eingeführt. Rivaroxaban (Xarelto®), ein direkter Hemmer des aktivierten Gerinnungsfaktors X (FXa), ist für die Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF), für die Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT) und der Lungenembolie (LE), für die Rezidivprophylaxe der TVT und der LE sowie für die Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen der unteren Extremitäten zugelassen (Stand Juli 2018).¹

Rivaroxaban (Xarelto® vascular) ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention schwerwiegender atherothrombotischer Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskulär bedingter Tod) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder manifester peripherer arterieller Gefässerkrankung und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse.²

Im Vergleich zu den VKA hat Rivaroxaban einen anderen Wirkmechanismus, was Fragen aufwirft und andere Vorgehensweisen bedingt. Im Gegensatz zu den VKA wird Rivaroxaban nicht in Abhängigkeit von Gerinnungstests dosiert, sondern in Abhängigkeit von Indikation und Nierenfunktion. Dies bedeutet nicht, dass die mit Rivaroxaban antikoagulierten Patienten nicht mehr kontrolliert werden müssen; eine auf die individuelle Situation des Patienten angepasste, regelmässige klinische Kontrolle in der Hausarztpraxis ist angezeigt.

Das vorliegende Dokument ist ein Konsensus der Arbeitsgruppe Rivaroxaban-Monitoring of Swiss Experts (RivaMoS) und der Arbeitsgruppe Hämostase der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie (Working Party Hämostase). Das Ziel ist es, möglichst aktuelle und pragmatische Antworten auf klinisch relevante Fragen zu geben, mit denen in der Praxis zu rechnen ist. Die Fragen wurden anhand der Literatur, der aktuellen Xarelto®-Fachinformation¹ und der Diskussion innerhalb der Gruppe im Sinne von Empfehlungen beantwortet, die den bestmöglichen Stand der Erkenntnis im Mai 2019 wiedergeben. Nicht zu allen Fragen gibt es Studien, die zur Beantwortung herangezogen werden können; in diesen Fällen wurde ein Konsens unter den Mitgliedern gesucht. Wir möchten auch darauf hinweisen, dass einige Empfehlungen teilweise vorsichtiger formuliert wurden im Vergleich zu den Angaben der Xarelto®-Fachinformation (z.B. Umstellung von VKA auf Rivaroxaban, Empfehlung bei schwerer Niereninsuffizienz).

Eine Expertengruppe der SGAR hat Empfehlungen zum Einsatz von Rivaroxaban in der Anästhesiologie publiziert.⁴ Diese sind z.T. in die vorliegenden Antworten eingeflossen. Wir bedanken uns dafür, dass wir einige Grafiken und Tabellen verwenden durften.

Bitte beachten Sie, dass das vorliegende Dokument auf die Diskussion von Fragestellungen zu Xarelto® fokussiert; für Antworten auf Fragen zu Xarelto® vascular verweisen wir auf das «Swiss Expert Statement» zum Einsatz von Rivaroxaban bei chronischer KHK und/oder PAVK.³

INHALTSVERZEICHNIS

1. ALLGEMEINE FRAGEN	Seite 4	4.2.5 Kann Rivaroxaban bei Thrombophilie-Patienten eingesetzt werden für die Indikationen «Behandlung bzw. Sekundär-Prophylaxe der tiefen Venenthrombose/Lungenembolie»?	
1.1 Welche Produkte mit dem Wirkstoff Rivaroxaban gibt es in der Schweiz?		4.2.6 Kann Rivaroxaban bei Krebspatienten für die Indikationen «Behandlung bzw. Sekundär-Prophylaxe der tiefen Venenthrombose/Lungenembolie» eingesetzt werden?	
1.2 Dosierungen von Rivaroxaban nach Indikation und eGFR			
1.3 Wie ist vorzugehen, wenn eine Tablette vergessen wurde?			
1.4 Kann Rivaroxaban in Wochenpillendosen verpackt werden?			
1.5 Kann Rivaroxaban vermörsert werden?			
1.6 Wie lassen sich Rivaroxaban und Sport vereinbaren?			
1.7 Wie kann die Compliance der Rivaroxaban-Einnahme verbessert werden?			
1.8 Wie soll bei Rivaroxaban-Patienten vorgegangen werden, die eine intramuskuläre (i.m.) Injektion benötigen?			
2. INTERAKTIONEN	Seite 6	5. WEITERE FRAGEN	Seite 12
2.1 Verändert Rivaroxaban den Plasmaspiegel anderer Medikamente?		5.1 Kann ich Rivaroxaban auch zur Prophylaxe bei medizinischen Patienten verwenden?	
2.2 Wird der Rivaroxaban-Plasmaspiegel durch andere Medikamente verändert?		5.2 Kann ich Rivaroxaban auch als Prophylaxe in der allgemeinen Chirurgie verwenden?	
2.3 Welche Medikamente kann der Patient gleichzeitig mit Rivaroxaban einnehmen?		5.3 Kann ich Rivaroxaban auch zur Primär-Prophylaxe der Reisthrombose verwenden?	
2.4 Dürfen Patienten mit Rivaroxaban Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) erhalten und was ist bei der Kombination zu berücksichtigen?			
3. VORSICHTSMASSNAHMEN	Seite 7	6. PATIENTEN-MANAGEMENT	Seite 13
3.1 Was ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu beachten?		6.1 Was muss beim Patienten untersucht werden, bevor Rivaroxaban eingesetzt werden darf?	
3.2 Was bedeutet der Hinweis in der Fachinformation und in diesem Text: «mit Vorsicht anwenden»?		6.2 Wie soll von Vitamin-K-Antagonisten auf Rivaroxaban gewechselt werden?	
3.3 Was ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu beachten?		6.3 Wie kann von NMH auf Rivaroxaban gewechselt werden und umgekehrt?	
3.4 Was muss bei älteren Patienten beachtet werden?		6.4 Wie soll vorgegangen werden, wenn die Tabletteneinnahme von morgens auf abends oder umgekehrt gewechselt werden soll?	
3.5 Gibt es Patienten, die Rivaroxaban nicht erhalten dürfen?		6.5 Braucht es regelmässige Kontrollvisiten bei Patienten, die Rivaroxaban einnehmen?	
4. RIVAROXABAN IN SPEZIFISCHEN INDIKATIONEN	Seite 9	6.6 Welche Informationen zu Xarelto® sollen den Patienten gegeben werden?	
4.1. PROPHYLAXE DES SCHLAGANFALLS UND DER SYSTEMISCHEN EMBOLIE BEI NICHT-VALVULÄREM VORHOFFLIMMERN (NVVHF)	Seite 9	7. PLASMASPIEGEL-BESTIMMUNG	Seite 14
4.1.1 Welche Patienten mit neu diagnostiziertem nvVHF können gut mit Rivaroxaban behandelt werden?		7.1 Wie kann der Rivaroxaban-Plasmaspiegel zuverlässig gemessen werden?	
4.1.2 Bei welchen nvVHF-Patienten ist die Umstellung von VKA auf Rivaroxaban sinnvoll?		7.2 Kann die Einnahme von Rivaroxaban beim Patienten mittels Labortests kontrolliert werden?	
4.1.3 Wie gehen wir mit den Patienten um, die wegen nvVHF einer OAK bedürfen, aber aus Sicherheitsgründen (Blutungsrisiko) keine VKA erhalten?		7.3 Wann braucht es eine Rivaroxaban-Spiegelbestimmung?	
4.1.4 Können nvVHF-Patienten, welche unter Rivaroxaban eine systemische Embolie erlitten haben, weiter Rivaroxaban erhalten?		7.4 Was bedeutet der «Rivaroxaban-Talspiegel» bzw. der «Talspiegel-Bereich» für die Entscheidung, ob eine Intervention vertretbar ist?	
4.1.5 Wie gehen wir mit nvVHF-Patienten nach PCI und Stentimplantation um?		7.5 Was bedeuten die gemessenen Rivaroxaban-Plasmaspiegel?	
4.2. INDIKATION: THERAPIE DER AKUTEN TVT UND LE, SOWIE REZIDIVPROPHYLAXE EINER TVT UND LE	Seite 10	8. PERIOPERATIVES MANAGEMENT	Seite 16
4.2.1 Ist bei der Behandlung einer TVT oder LE die Vorbehandlung mit NMH notwendig?		8.1 Wie soll bei geplanten Eingriffen vorgegangen werden?	
4.2.2 Wie ist vorzugehen, falls ein Patient initial NMH erhalten hat?		8.2 Wie muss vorgegangen werden, wenn ein Patient blutet und bekannt ist, dass er Rivaroxaban einnimmt?	
4.2.3 Warum braucht es für die ersten 21 Tage Behandlung mit Rivaroxaban eine höhere Dosis?		8.3 Gibt es ein Antidot?	
4.2.4 Gibt es aktuelle Daten zur Langzeit-Sekundärprophylaxe bei VTE-Patienten?		8.4 Welche Gerinnungstests sind bei einem Patienten unter Rivaroxaban-Behandlung verändert/beeinflusst?	
		8.5 Wie müssen die Resultate der Gerinnungstests bei einem Patienten unter Rivaroxaban-Gabe interpretiert werden?	
		9. ABKÜRZUNGEN	Seite 19

Das vorliegende Konsensus-Dokument ist eine Aktualisierung der Version vom Juli 2013, die in französischer Sprache in einem Peer-reviewed Journal publiziert wurde.* Die Inhalte dieser Arbeit geben die Meinungen der Autoren wieder. Die Aussagen basieren auf dem aktuellen medizinischen Wissensstand und wurden teilweise einschränkender formuliert als die Informationen der Xarelto®-Fachinformation.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wuillemin
Abteilung Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern 16.
E-Mail: walter.wuillemin@luks.ch

Arbeitsgruppe RivaMoS

Walter A. Wuillemin^a, Anne Angelillo-Scherrer^b, Lorenzo Alberio^c, Lars M. Asmis^d, Pierre Fontana^e, Andreas Huber^f, Wolfgang Korte^g, Adriana Mendez^h, Hans Strickerⁱ, Jan-Dirk Studt^j, Dimitrios A. Tsakiris^k

Arbeitsgruppe Working Party Hämostase

Walter A. Wuillemin^a, Anne Angelillo-Scherrer^b, Lorenzo A. Alberio^c, Lars M. Asmis^d, Wolfgang Korte^g, Jan-Dirk Studtⁱ, Dimitrios A. Tsakiris^k

a: Luzerner Kantonsspital, Abteilung für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor **b:** Inselspital Bern, Universität Bern, Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor **c:** CHUV Lausanne, Service et laboratoire central d'hématologie **d:** Zentrum für perioperative Thrombose und Hämostase Zürich **e:** Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Service d'Angiologie et d'Hémostase; **f:** Kantonsspital Aarau, Zentrum für Labormedizin **g:** Zentrum für Labormedizin St. Gallen, Hämostase- und Hämophilie-Zentrum **h:** Ospedale La Carità, Locarno, Caposervizio Angiologia; **i:** UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Hämatologie **j:** Universitätsspital Basel, Diagnostische Hämatologie

*Quelle: Questions et réponses sur l'utilisation du rivaroxaban (Xarelto®) dans la pratique, Rev Med Suisse 2013;9:1375-85

ALLGEMEINE FRAGEN

1. ALLGEMEINE FRAGEN

1.1 Welche Produkte mit dem Wirkstoff Rivaroxaban gibt es in der Schweiz?

In der Schweiz gibt es zwei Produkte mit dem Wirkstoff Rivaroxaban: Xarelto® und Xarelto® vascular. Sie unterscheiden sich in den Anwendungsgebieten und Dosierungen.^{1,2} Die entsprechenden Indikationen und Dosierungsmöglichkeiten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Bitte beachten Sie, dass das vorliegende Dokument auf das Produkt Xarelto® fokussiert; für Antworten auf Fragen zu Xarelto® vascular verweisen wir auf das «Swiss Expert Statement» zum Einsatz von Rivaroxaban bei chronischer KHK und/oder PAVK.³

1.2 Dosierungen von Rivaroxaban nach Indikation und eGFR

Tabelle 1 informiert über die Dosierungen nach Indikation und Nierenfunktion. Es ist keine Dosisanpassung notwendig aufgrund des Gewichts, Alters oder des Geschlechts.

Tabelle 1: Dosierungen nach Indikation und Grad der Nierenfunktionseinschränkung

	eGFR		Zu beachten
	≥ 50 ml/min	15–49 ml/min [#]	
Rivaroxaban (Xarelto®)			
Thrombose-Prophylaxe			
Nach grösseren orthopädischen Eingriffen	1x 10 mg	1x 10 mg	Einnahme unabhängig von Mahlzeiten Keine prä-op. Gabe, erste Dosis 6–10 h nach Wundverschluss, sofern Hämostase sichergestellt ist.
Schlaganfall-Prophylaxe			
Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern	1x 20 mg	1x 15 mg	15 und 20 mg Einnahme mit Mahlzeit 10 mg Einnahme unabhängig von Mahlzeiten
Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern nach PCI mit Stentimplantation in Kombination mit einem P2Y ₁₂ -Inhibitor	1x 15 mg	1x 10 mg	
Therapie der TVT und LE			
Akutphase Tag 1–21	2x 15 mg	2x 15 mg	15 und 20 mg Einnahme mit Mahlzeit 10 mg Einnahme unabhängig von Mahlzeiten
Verlängerte Rezidivprophylaxe ab Tag 22	1x 20 mg	1x 20 mg	
Langzeittherapie ab Monat 7	1x 20 mg oder 1x 10 mg	1x 20 mg oder 1x 10 mg	
Rivaroxaban (Xarelto® vascular)			
Prävention schwerwiegender atherothrombotischer Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskulär bedingter Tod)			
Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder manifester peripherer arterieller Gefässerkrankung und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse in Kombination mit ASS	2x 2.5 mg	2x 2.5 mg	Einnahme unabhängig von Mahlzeiten

[#]Gemäss Fachinformation bei Patienten mit eGFR <30 ml/min mit Vorsicht anwenden (siehe hierzu Frage 3.2). Expertenmeinung: Patienten mit eGFR < 30 ml/min sollen nicht auf Rivaroxaban eingestellt werden, da dies ein Ausschlusskriterium der Zulassungsstudien war. Falls Rivaroxaban-Patienten eine Verschlechterung der eGFR auf < 30 ml/min zeigen, kann die Therapie fortgesetzt werden unter engmaschiger Kontrolle.

In der ROCKET AF-Studie verhielten sich Patienten mit einem Gewicht <50kg oder >120kg bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit gleich wie Patienten mit einem Gewicht von 50–120kg.⁵ Bei sehr geringem bzw. sehr hohem Körpergewicht (<50kg bzw. >120kg) gibt es allerdings wenig Evidenz und die Experten empfehlen eine Rivaroxaban Spiegelbestimmung. Falls der Plasmaspiegel nicht im erwarteten Bereich (vgl. Abbildung 6) liegt, ist ein Wechsel auf einen VKA anstatt eine Dosisanpassung vorzunehmen.

Auch eine vordefinierte Subgruppenanalyse der EINSTEIN DVT-Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban in den unterschiedlichen Gewichtskategorien (<70kg, 70–90kg, >90kg).⁶

1.3 Wie ist vorzugehen, wenn eine Tablette vergessen wurde?

Bei der einmal täglichen Einnahme soll die vergessene Dosis unverzüglich eingenommen werden, sobald der Fehler bemerkt wird. Die Tagesdosis

darf nicht überschritten werden. Bei der zweimal täglichen Einnahme (Akuttherapie der TVT/LE mit zweimal 15 mg pro Tag), soll die vergessene Dosis sofort eingenommen werden; sicherstellen, dass die 30mg-Tagesdosis eingenommen wird. Es können zu diesem Zweck auch zwei 15mg-Filmtabletten auf einmal eingenommen werden. Am nächsten Tag soll mit der Einnahme zum üblichen Zeitpunkt fortgefahren werden.

1.4 Kann Rivaroxaban in Wochenpillendosen verpackt werden?

Rivaroxaban kann aus dem Blister entfernt und unbedenklich für den Zeitraum von einer Woche in vorgefertigten Pillenboxen gelagert werden.

1.5 Kann Rivaroxaban vermörsert werden?

Alle bislang mit Rivaroxaban durchgeführten Phase-II- und -III-Studien sind ausschliesslich mit der oralen Einnahme der vollständigen, unzertheilten Tablette gemacht worden. Ist es einem Patienten nicht möglich, eine Tablette zu schlucken, so kann diese vermörsert und z. B. dem Joghurt beigemischt werden. Gemäss der Fachinformation kann Rivaroxaban via Magensonde⁷ verabreicht werden, falls diese im proximalen Bereich des Magens platziert wird (verminderte Resorption, falls Platzierung im distalen Magen). Rivaroxaban ist praktisch nicht wasserlöslich und die Tablette lässt sich nicht in Wasser auflösen. Die Tabletten sollten nicht geteilt werden, da es wegen der geringen Grösse und den fehlenden Bruchrillen schwer möglich ist, zwei gleich grosse Teile zu erhalten. Wir empfehlen grundsätzlich die Anwendung der unzertheilten Tabletten.

1.6 Wie lassen sich Rivaroxaban und Sport vereinbaren?

Grundsätzlich muss ein Patient unter Antikoagulation angewiesen werden, keine Sportarten mit grossem Verletzungspotential oder explizitem Körperkontakt auszuüben. Patienten unter Rivaroxaban-Behandlung sollten die gleichen Sicherheits- und Vorsichtsmassnahmen einhalten wie bei der Anwendung anderer OAK. Allenfalls kann der Zeit-

punkt der Rivaroxaban-Einnahme auf eine spezielle sportliche Tätigkeit hin angepasst werden (um Peak-Werte zum Zeitpunkt der sportlichen Aktivität zu vermeiden).

1.7 Wie kann die Compliance der Rivaroxaban-Einnahme verbessert werden?

Intensive Risikoaufklärung des Patienten, z. B. mit dem Hinweis, dass ohne Antikoagulation ab einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 6 einer von zehn VHF-Patienten innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall erleiden wird. Abklären, welches Ritual dem Patienten hilft, die Einnahme nicht zu vergessen (morgens mit dem Frühstück, abends zusammen mit den anderen Medikamenten etc.). Die Hersteller-Firma bietet Informationsbroschüren für Patienten und weitere, die Compliance fördernde Hilfsmittel an. Auch bei unregelmässiger Einnahme gilt, dass der Patient nach Einnahme von Rivaroxaban schon nach kurzer Zeit wieder geschützt ist.

1.8 Wie soll bei Rivaroxaban-Patienten vorgegangen werden, die eine intramuskuläre (i.m.) Injektion benötigen?

Bei invasiven Verfahren oder chirurgischen Interventionen sollte Rivaroxaban mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, wobei sich diese Zeitspanne in Abhängigkeit von Alter und Nierenfunktion verlängern kann. Vor i.m. Injektionen soll sorgfältig evaluiert werden, ob es nicht Alternativen dazu gibt; insbesondere bei der Applikation von Schmerzmedikamenten, welche die Thrombozytenfunktion hemmen! Falls eine ärztliche Überwachung sichergestellt ist, können nicht vermeidbare i.m. Injektionen im Zeitraum des Rivaroxaban-Talspiegels vorgenommen werden: 18h bei 10mg/Tag und >24 h bei 15/20 mg/Tag nach der letzten Rivaroxaban-Einnahme. Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko wie z. B. Niereninsuffizienz oder einer Co-Medikation, welche das Blutungsrisiko erhöht bzw. die Verweildauer von Rivaroxaban im Körper verlängert (siehe Tabelle 2), sollte die Wartezeit auf 24–36 h (10 mg) bzw. 48 h (15 mg/20 mg) verlängert werden.

2. INTERAKTIONEN

2.1 Verändert Rivaroxaban den Plasmaspiegel anderer Medikamente?

Nein, Rivaroxaban ist kein Induktor oder Inhibitor von CYP-Enzymen in der Leber.

2.2 Wird der Rivaroxaban-Plasmaspiegel durch andere Medikamente verändert?

Der Rivaroxaban-Plasmaspiegel wird von Inhibitoren oder Induktoren des CYP3A4 und des P-Glykoproteins beeinflusst.¹ Eine Co-Medikation mit Substanzen, die gleichzeitig starke CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren sind, kann zu einer klinisch signifikanten Erhöhung des Plasmaspiegels führen und ist daher nicht empfohlen (Blutungsrisiko erhöht).

Eine Co-Medikation mit starken CYP3A4- oder starken P-gp-Induktoren kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Rivaroxaban führen (Wirksamkeitsverlust). Solche Wirkstoffe sollten daher bei

Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden, nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Eine Co-Medikation mit moderaten CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren kann bei Vorliegen von Faktoren, die das Blutungsrisiko zusätzlich beeinflussen (z. B. Niereninsuffizienz; zusätzliche Plättchenhemmung; oder andere Medikamente, die CYP3A4 und P-gp gleichermaßen beeinflussen), zu einer klinisch signifikanten Erhöhung des Plasmaspiegels von Rivaroxaban mit entsprechend erhöhtem Blutungsrisiko führen.

2.3 Welche Medikamente kann der Patient gleichzeitig mit Rivaroxaban einnehmen?

Tabelle 2 zeigt eine Auswahl von Medikamenten, welche den Rivaroxaban-Spiegel entweder nicht, leicht oder stark beeinflussen.⁴ Grundsätzlich sollten im Hinblick auf eine allfällige Co-Medikation mit Rivaroxaban die aktuellen Fachinformationen konsultiert werden.

Tabelle 2: Auswahl von Medikamenten, welche den Rivaroxaban-Spiegel nicht, leicht oder stark beeinflussen⁴

Medikamente	Kombination mit Rivaroxaban	Rivaroxaban Plasmaspiegel	Kommentar
Acetaminophen, Cyclosporin, Nifedipin, Felodipin, Midazolam, Triazolam, Quinidin, Dexamethason	✓	→	
Simvastatin, Atorvastatin	✓	→	
Verapamil, Digoxin	✓	→	
Antazida, Omeprazol, H2-Rezeptor-Antagonisten, Ranitidin	✓	→	
ASS (≤ 100 mg), Clopidogrel (75 mg)	✓	→	Blutungsrisiko erhöht, gleich wie mit VKA oder NMH
Naproxen, NSARs	✓	→	Blutungsrisiko erhöht, gleich wie mit VKA oder NMH
Amiodaron ⁸	≈	↗	Höhere Plasmaspiegel zu erwarten
Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin ⁹	≈	↗	⁸ Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Rifampicin, Phenobarbital und Verwandte, Phenytoin, ⁹ Carbamazepin und Johanniskraut	✗	↓	Rivaroxaban-Plasmaspiegel signifikant erniedrigt
VKA	✗	→	Blutungsrisiko erhöht, additive Wirkung (supra-additiv auf den INR)
Heparin, NMH	✗	→	Blutungsrisiko erhöht, additive Wirkung
Azol-Antimykotika (CYP3A4-Inhibitoren): Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol, Voriconazol, Posaconazol, Fluconazol ⁹	✗	↑	AUC ist ca. 2.6-fach erhöht
HIV-Protease-Inhibitoren (CYP3A4-Inhibitoren): Ritonavir, Indinavir, Atazanavir, u.a.	✗	↑	AUC ist ca. 2.5-fach erhöht
Duale Plättchen-Inhibitoren (ASS & Clopidogrel oder Prasugrel oder Ticagrelor)	✗	→	Rivaroxaban > 5 mg: Blutungsrisiko deutlich erhöht (gleich wie mit VKA oder NMH)

✓ = Kombination mit Rivaroxaban unbedenklich
 ≈ = Vorsicht (siehe unten), insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
 ✗ = Gleichzeitige Einnahme mit Rivaroxaban wird nicht empfohlen

⁸Mit Vorsicht anwenden. Siehe hierzu Frage 3.2

3. VORSICHTSMASSNAHMEN

3.1 Was ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu beachten?

Die Nierenfunktion kann als eGFR auf Basis des gemessenen Serumkreatinins abgeschätzt werden. Wir empfehlen eine Kontrolle der Nierenfunktion bei Therapiebeginn, bei Verdacht auf oder bekannter Niereninsuffizienz sowie im weiteren Verlauf in Abhängigkeit von der Situation des Patienten. Bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 60 ml/min) empfehlen die Experten, die Nierenfunktion alle «eGFR geteilt durch 10» Monate zu kontrollieren.¹³ Beispiel: Patient mit eGFR 50 ml/min nach 5 Monaten wieder kontrollieren. Bezüglich Dosisanpassungen bei Nierenfunktionseinschränkung (siehe Tabelle 1): In den Indikationen «Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen» und «Behandlung und Sekundärprophylaxe bei VTE» ist keine Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung erforderlich.

Bei nvVHF-Patienten ist betreffend Niereninsuffizienz Folgendes zu beachten:

- Bei normaler und leicht eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR ≥ 50 ml/min) beträgt die Rivaroxaban-Dosis 20 mg einmal täglich.¹ Bei nvVHF-Patienten nach PCI und Stentimplantation, die gleichzeitig einen P2Y₁₂-Inhibitor (in der Regel Clopidogrel) einnehmen, kann nach Rücksprache mit einem Experten die Dosis auf 15 mg einmal täglich reduziert werden¹ (siehe auch Fragen 2.4 und 4.1.5).
- Bei mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR von 30–49 ml/min) muss die Dosis von 20 mg auf 15 mg reduziert werden (bzw. nach Rücksprache mit einem Experten gegebenenfalls von 15 mg auf 10 mg nach PCI, Stentimplantation und gleichzeitiger Einnahme eines P2Y₁₂-Inhibitors, in der Regel Clopidogrel).¹ Erhalten diese Patienten gleichzeitig andere Arzneimittel, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasma-Spiegeln führen (Tabelle 2), ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden.
- Bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR von 15–29 ml/min) und neu gestellter Indikation für eine Antikoagulation empfehlen wir,

2.4 Dürfen Patienten mit Rivaroxaban Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) erhalten und was ist bei der Kombination zu berücksichtigen?

Prinzipiell darf Rivaroxaban mit TAH wie nicht steroidale Antirheumatika, Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg oder Clopidogrel 75 mg gemeinsam gegeben werden. Das Blutungsrisiko ist ähnlich erhöht, wie bei Kombination eines TAH mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) oder VKA. Es ist jedoch zu beachten, dass eine gleichzeitige Gabe von mehr als einem TAH vermieden werden sollte. Duale Plättchen-Inhibition war in den EINSTEIN-Studien^{6,10} erlaubt, jedoch in der ROCKET AF-Studie⁵ ein Ausschlusskriterium bei Studieneinschluss. Trotzdem erhielten in der ROCKET AF-Studie¹¹ 109 mit Rivaroxaban und 143 mit Warfarin behandelte Patienten gleichzeitig ASS und ein Thienopyridin. Bei diesen Patienten waren die Blutungsraten in allen Blutungskategorien gegenüber den Patienten, die weder ASS noch Thienopyridine eingenommen hatten, erhöht. Die Patienten im Rivaroxaban-Arm hatten vergleichbare Raten an schweren Blutungen verglichen mit den Patienten unter Warfarin-Therapie, allerdings erlitten die Patienten im Warfarin-Arm numerisch mehr schwere Blutungen in kritische Organe und tödliche Blutungen. Die Kombination von Rivaroxaban mit Prasugrel oder Ticagrelor ist z. Z. ungenügend untersucht und soll daher vermieden werden.

In der klinischen Situation einer PCI mit Stent-Implantation bei nvVHF-Patienten wurde die Verabreichung von Rivaroxaban in Kombination mit TAH untersucht: Die Resultate der Studie PIONEER AF-PCI¹² zeigen, dass eine Triple Therapie mit VKA plus doppelter Plättchen-Hemmung zu deutlich mehr klinisch relevanten Blutungen führen im Vergleich zu einer dualen Therapie mit Rivaroxaban 15 mg einmal täglich (10 mg einmal täglich bei eGFR 30–49 ml/min) plus Clopidogrel. Die PIONEER-Studie zeigte bezüglich Wirksamkeit (u.a. Stent-Thrombosen) vergleichbare Ereignisraten, war aber nicht darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit der unterschiedlichen Therapien zu zeigen. Die Expertengruppe empfiehlt bei Fragen zu dieser in Tabelle 1 und der Fachinformation aufgeführten Möglichkeit zur Dosisreduktion die Rücksprache mit einem Experten (siehe auch Frage 4.1.5).

Rivaroxaban nicht zu starten. Falls Rivaroxaban-Patienten eine Verschlechterung der eGFR auf < 30 ml/min zeigen, kann die Therapie fortgesetzt werden unter engmaschiger Kontrolle. Gemäss Fachinformation kann Rivaroxaban mit Vorsicht (vgl. Frage 3.2) bis zu einer eGFR von 15 ml/min angewendet werden. Generell erfordert die begrenzte Datenlage und die durchschnittlich 1.6-fache Erhöhung der Rivaroxaban-Plasmaspiegel eine erhöhte Vorsicht inkl. regelmässigen Kontrollen bei Patienten mit eGFR 15–29 ml/min, um eventuelle hämorrhagische Komplikationen zu erkennen. Situationen, welche eine Verschlechterung der Nierenfunktion begünstigen, sollten vermieden werden; im Zweifelsfall häufiger die Nierenfunktion kontrollieren oder mit VKA therapieren.

- Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min) darf Rivaroxaban nicht angewendet werden,¹ weil dies eine Kontraindikation ist und weil Rivaroxaban bei Dialysepatienten nur in einer kleineren PK-Studie untersucht wurde.¹⁴

3.2 Was bedeutet der Hinweis in der Fachinformation und in diesem Text: «mit Vorsicht anwenden»?

Der Hinweis «mit Vorsicht anwenden» bedeutet, dass in dieser Situation ein genaues Abwägen von Risiko und Nutzen der Antikoagulation durch den behandelnden Arzt unerlässlich ist. Vor dem Einsatz von Rivaroxaban bei Patienten in solchen Situationen müssen erfolgen: ärztliche Untersuchung (Blutungskomplikationen, Kontrolle der Wundverhältnisse, etc.), Hämoglobin- Bestimmung (Anämie) und Bestimmung der Blutungsparameter, eine Abschätzung der Nierenfunktion sowie eine Kontrolle der Leberwerte. Diese Massnahmen sollen in besonderem Masse für Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz ergriffen werden, z. B. bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (eGFR von 30–49 ml/min), welche gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen. Bei einem Hämoglobin- oder Blutdruck-Abfall unter Rivaroxaban-Therapie muss die Ursache eruiert werden. Eventuell kann zur Überwachung von Patienten mit Niereninsuffizienz die Messung der Rivaroxaban-Talspiegel-Plasmawerte mittels chromogenem Test der

Anti-FXa-Aktivität hilfreich sein (siehe weiter unten).

Bei Patienten mit neu gestellter Indikation für eine Antikoagulation und einer eGFR von 15–29 ml/min empfehlen wir, nicht mit Rivaroxaban zu starten. Die begrenzte Datenlage und die durchschnittlich 1.6-fache Erhöhung der Rivaroxaban-Plasmaspiegel erfordert grundsätzlich eine erhöhte Vorsicht bei diesen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Das heisst u. a. regelmässige Kontrollen, um eventuelle hämorrhagische Komplikationen zu erkennen. Situationen, welche eine Verschlechterung der Nierenfunktion begünstigen, sollten vermieden werden; im Zweifelsfall mit VKA therapieren. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min) darf Rivaroxaban nicht angewendet werden,¹ weil dies eine Kontraindikation ist und erst in einer kleineren PK-Studie untersucht wurde.¹⁴

3.3 Was ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu beachten?

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz plus einer klinischen oder labormässigen Blutungsneigung ist die Gabe von Rivaroxaban kontraindiziert. Bei Leberinsuffizienz mit normalen Gerinnungswerten und fehlender Blutungsneigung kann Rivaroxaban gegeben werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, der Patient sollte aber gut überwacht werden, da durch den beeinträchtigten Leberstoffwechsel eine reduzierte Rivaroxaban-Metabolisierung, und damit erhöhte Plasmaspiegel auftreten können.¹⁵

3.4 Was muss bei älteren Patienten beachtet werden?

Die Halbwertszeit bei über 75-jährigen Patienten beträgt 11–13 h und sie haben bis zu 50 % erhöhte Rivaroxaban-Plasmaspiegel (siehe Abbildung 4). Die Analyse der Subgruppe der älteren Patienten in den Phase-III-Studien hat ergeben, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban vergleichbar waren mit den Daten der jüngeren Patienten; es ist damit keine Dosisanpassung notwendig.^{5,6,10,16} Bei älteren Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder einer Co-Medikation, welche die Verweildauer von Rivaroxaban im Körper verlängert (siehe Tabelle 2), kann die Halbwertszeit deutlich verlängert sein.

3.5 Gibt es Patienten, die Rivaroxaban nicht erhalten dürfen?

Rivaroxaban ist in folgenden Situationen kontraindiziert:¹

- Klinisch signifikante Blutungen
- Akutes gastrointestinales Ulcus oder gastrointestinale ulzerative Erkrankungen
- Schwere Lebererkrankung und schwere Leberinsuffizienz mit erhöhtem Blutungsrisiko sowie leichte und mässiggradige Leberinsuffizienz in Kombination mit pathologischen Gerinnungswerten
- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Schwangerschaft und Stillen
- Akute bakterielle Endokarditis
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe

Bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit den Azol-Antimykotika Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol oder mit HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten, wird die Anwendung von Rivaroxaban nicht empfohlen. Rivaroxaban sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die laufenden Studien bei diesen Patienten noch nicht ausgewertet sind.

4. RIVAROXABAN IN SPEZIFISCHEN INDIKATIONEN

4.1. PROPHYLAXE DES SCHLAGANFALLS UND DER SYSTEMISCHEN EMBOLIE BEI NICHT-VALVULÄREM VORHOFFLIMMERN (nvVHF)

Rivaroxaban ist zugelassen bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF. Damit sind Patienten mit valvulärem VHF ausgeschlossen. Was ist unter valvulärem VHF zu verstehen?

Rivaroxaban ist nicht registriert und darf deshalb nicht eingesetzt werden bei Patienten mit valvulärem VHF, d. h. bei Patienten mit hämodynamisch signifikanter Mitralklappenstenose und/oder mechanischer Herzklappe. Der Einsatz von Rivaroxaban bei VHF-Patienten und einer biologischen Herzklappe bzw. bei einem Aortenklappen-Ersatz mit Katheter (TAVI) ist zurzeit nicht untersucht. Der Einsatz von Rivaroxaban bei Patienten mit nvVHF und biologischer Herzklappe oder TAVI scheint aus Experten-sicht möglich, denn ohne vorbestehendes nvVHF wäre bei diesen Patienten keine Antikoagulation bzw. lediglich Aspirin indiziert.

4.1.1 Welche Patienten mit neu diagnostiziertem nvVHF können gut mit Rivaroxaban behandelt werden?

Tabelle 3 zeigt eine Liste der Patienten mit nvVHF, die gut mit Rivaroxaban antikoaguliert werden können. Bei Patienten mit kürzlich zurückliegendem Schlaganfall oder TIA muss die Antikoagulation mit dem behandelnden Neurologen abgestimmt werden.

Tabelle 3

Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die gut mit Rivaroxaban antikoaguliert werden können
Alle Patienten, die für eine Antikoagulation mit Rivaroxaban in Frage kommen bzw. die keine Kontraindikationen haben
Patienten nach Stroke/TIA oder mit Stroke/TIA in der Vorgeschichte (Sekundärprophylaxe)
Patienten, die keinen VKA einnehmen wollen/können
Neue Patienten ohne bisherige OAK
Patienten, bei denen aus bekannten Gründen eine Therapie mit VKA schwierig oder nicht möglich ist (z. B. partieller Faktor VII-Mangel, Faktor IX-Propeptid-Mutation)

4.1.2 Bei welchen nvVHF-Patienten ist die Umstellung von VKA auf Rivaroxaban sinnvoll?

Tabelle 4 zeigt eine Liste von Patienten mit nvVHF, bei denen eine Umstellung von VKA auf Rivaroxaban sinnvoll sein kann. Achtung: Grundsätzlich ist zu sagen, dass ein schlecht einzustellender VKA-Patient nicht zwingend ein guter Kandidat für Rivaroxaban sein muss (Compliance, Alkoholabusus, etc.).

Tabelle 4

Beispiele von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, bei denen eine Umstellung von VKA auf Rivaroxaban sinnvoll sein kann

Patienten, bei denen wegen wechselnder oder unregelmässiger Zusatzmedikationen mit häufigen Interaktionen mit dem VKA zu rechnen ist

Patienten, bei denen unter VKA Probleme wegen Interaktionen mit der Ernährung auftreten

Patienten nach einem elektiven Eingriff, da das erneute Starten der oralen Antikoagulation mit Rivaroxaban einfacher ist (keine Überbrückung mit NMH)

Patienten, deren INR instabil ist (time in therapeutic range < 60%), die aber eine gute Compliance haben

Patienten, bei denen aus geographischen oder logistischen Gründen, oder weil sie viel reisen, eine regelmässige INR-Kontrolle nicht möglich ist

Patienten, die explizit den Wunsch für einen Wechsel haben

4.1.3 Wie gehen wir mit den Patienten um, die eigentlich wegen nvVHF einer OAK bedürfen, aber aus Sicherheitsgründen (Blutungsrisiko) keine VKA bekommen?

Wir empfehlen die sorgfältige Re-Evaluation des Nutzen/Risiko-Verhältnisses unter einer Behandlung mit Rivaroxaban und ein erneutes Gespräch mit dem Patienten und/oder den Angehörigen bei welchem der Fokus auf die Aufklärung über den möglichen Nutzen für den Patienten sowie über die weiterhin bestehenden Risiken gelegt wird.

4.1.4 Können nvVHF-Patienten, welche unter Rivaroxaban eine systemische Embolie erlitten haben, weiter Rivaroxaban erhalten?

Grundsätzlich ja. Wie alle Antikoagulantien senkt Rivaroxaban das Thromboembolierisiko deutlich, allerdings nicht auf Null, so dass im Langzeitverlauf mit Ereignissen zu rechnen ist.

Es sollte herausgefunden werden, ob es sich um ein Compliance-Problem handelt. Bei Letzterem ist ein Wechsel weg von Rivaroxaban nicht zwingend notwendig; vielmehr sollte die Aufklärung/Begleitung des Patienten intensiviert werden, damit eine konsequente Einnahme der richtigen Dosis langfristig sichergestellt wird.

4.1.5 Wie gehen wir mit nvVHF-Patienten nach PCI und Stentimplantation um?

Bei diesen Patienten ist aufgrund des Vorhofflimmerns eine Antikoagulation und aufgrund der PCI mit Stenteinlage eine (doppelte) Plättchenhemmung indiziert. Eine solche Kombination erhöht das Blutungsrisiko erheblich. Basierend auf Resultaten der PIONEER AF-PCI-Studie¹² kann zur Kontrolle des Blutungsrisikos für die Dauer einer zusätzlichen Behandlung mit einem P2Y₁₂-Inhibitor (üblicherweise 12 Monate mit Clopidogrel) eine Reduktion der Dosis von Rivaroxaban auf 15 mg einmal täglich (10 mg einmal täglich bei eGFR 30–49 ml/min) erwogen werden.¹ Die Expertengruppe empfiehlt bei Fragen zu dieser Dosierungsmöglichkeit die Rücksprache mit einem Experten. Weiter ist zu beachten, dass Rivaroxaban nach Absetzen des P2Y₁₂-Inhibitors wieder in der Standarddosis für Patienten mit nvVHF (20 mg einmal täglich bzw. 15 mg einmal täglich bei eGFR 15–49 ml/min) gegeben werden soll.

4.2. INDIKATION: THERAPIE DER AKUTEN TVT UND LE, SOWIE REZIDIVPROPHYLAXE EINER TVT UND LE

4.2.1 Ist bei der Behandlung einer TVT oder LE die Vorbehandlung mit NMH notwendig?

Nein, dies ist gemäss Xarelto®-Fachinformation¹ nicht erforderlich.

4.2.2 Wie ist vorzugehen, falls ein Patient initial NMH erhalten hat?

Wir empfehlen folgendes Vorgehen:

- Falls initial NMH während maximal 5 Tagen gegeben wurde, kann die empfohlene Dosis von 15 mg 2x/Tag über weitere 21 Tage gegeben werden.

- Falls initial NMH über einen Zeitraum von länger als 5 Tagen gegeben wurde, empfehlen wir eine Dosis von 15 mg 2x/Tag bis Tag 21 nach Start der Antikoagulation mit NMH.

Die Vorbehandlung mit NMH ist nicht notwendig. Es kann gemäss Fachinformation direkt mit Rivaroxaban gestartet werden. Die vorgängige Gabe von NMH ist jedoch möglich. In den Zulassungsstudien erhielten etwa 70 % der Patienten eine oder maximal zwei NMH-Spritzen vor dem Start mit zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban während 21 Tagen.

Die EINSTEIN-Studienergebnisse^{6,10} haben gezeigt, dass die Wirksamkeit von zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban vergleichbar ist zur Initialbehandlung mit therapeutischen NMH-Spritzen für acht bis zehn Tage, dass aber die Rate an schweren Blutungen unter Rivaroxaban von Beginn an geringer ist. Es gibt keinen pharmakologischen Grund, zuerst mit NMH zu therapieren.

4.2.3 Warum braucht es für die ersten 21 Tage Behandlung mit Rivaroxaban eine höhere Dosis?

In den Dosisfindungsstudien zur VTE-Therapie^{17,18} wurden einmal respektive zweimal tägliche Gaben von Rivaroxaban getestet. Die Ergebnisse der Reduktion der Thrombuslast bei einer zweimal täglichen Gabe für die ersten 21 Tage Therapie waren in der ODIXa-Studie¹⁷ im Trend besser als bei der einmal täglichen Dosis. In vergleichbaren Studien mit anderen Antikoagulantien (Idraparinux¹⁹, Ximelgatran²⁰), die keine höhere Dosis in der Akuttherapie einsetzten, wurden in der Anfangsphase der Therapie inakzeptabel hohe Rezidivraten festgestellt.

4.2.4 Gibt es aktuelle Daten zur Langzeit-Sekundärprophylaxe bei VTE-Patienten?

Wenn nach mindestens 6-monatiger VTE-Behandlung mittels Antikoagulation eine Langzeit-Sekundärprophylaxe mit Rivaroxaban in Betracht gezogen wird, sollte bei VTE-Patienten mit hohem Rezidivrisiko Rivaroxaban 20 mg einmal täglich weitergeführt werden. VTE-Patienten mit 6- bis 12-monatiger Antikoagulation und ohne eindeutige Indikation zur Weiterführung derselben wurden in der Studie EINSTEIN CHOICE²¹ untersucht.

EINSTEIN CHOICE²¹ zeigte, dass Rivaroxaban in der Dosierung 10 mg einmal täglich bei diesen Patienten für die Langzeit-Sekundärprophylaxe geeignet ist. VTE-Rezidive waren unter Rivaroxaban 10 mg einmal täglich im Vergleich zu Aspirin 100 mg einmal täglich signifikant seltener bei vergleichbarer Rate an schweren Blutungen. Gegenüber einer Langzeit-Sekundärprophylaxe mit Rivaroxaban 20 mg einmal täglich zeigten sich bezüglich der primären Endpunkte (symptomatische VTE-Rezidive bzw. schwere Blutungen) keine signifikanten Unterschiede. Bei Fragen zur Risiko-Stratifizierung im Rahmen der Langzeit-Sekundärprophylaxe ist die Rücksprache mit einem Experten empfehlenswert.

4.2.5 Kann Rivaroxaban bei Thrombophilie-Patienten eingesetzt werden für die Indikationen «Behandlung bzw. Sekundär-Prophylaxe der tiefen Venenthrombose/Lungenembolie»?

Im EINSTEIN-Studienprogramm waren Thrombophilien kein Ausschlusskriterium und es wurden ca. 6 % Patienten mit bekannter Thrombophilie eingeschlossen. Der primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkt über die prä-spezifizierte Subgruppe mit thrombophilen Gerinnungsstörungen war in den Studien EINSTEIN DVT und EINSTEIN PE konsistent im Vergleich zur Gesamtpopulation.^{6,10} Die Expertengruppe ist der Meinung, dass Rivaroxaban bei Patienten mit labormässiger Thrombophilie eingesetzt werden kann. Eine Ausnahme sind Patienten mit eindeutigem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS); hier empfiehlt die Expertengruppe aufgrund der aktuellen Datenlage^{22,23} unbedingt einen Hämostaseologen/Hämatologen zu kontaktieren und bei Hoch-Risiko-APS kein DOAK zu geben.

4.2.6 Kann Rivaroxaban bei Krebspatienten für die Indikationen «Behandlung bzw. Sekundär-Prophylaxe der tiefen Venenthrombose/Lungenembolie» eingesetzt werden?

Aktuelle Guidelines empfehlen für die initiale Behandlung von TVT und LE bei Krebspatienten den Einsatz von NMH für 3–6 Monate.^{24,25}

Die zugelassene Indikation von Rivaroxaban «Behandlung der TVT und LE sowie Prophylaxe einer rezidivierenden TVT und LE» schliesst onkologische

WEITERE FRAGEN

Patienten nicht aus. Im EINSTEIN-Studienprogramm^{6,10} war eine vorliegende Tumorerkrankung kein Ausschlusskriterium und bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung und VTE zeigte Rivaroxaban im Vergleich zur Kontrollbehandlung (Enoxaparin/VKA) eine ähnliche Wirksamkeit bei einer tieferen Anzahl von schweren Blutungen.²⁶

Die randomisierte SELECT-D Studie untersuchte 406 VTE-Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, die mit Rivaroxaban (15 mg zweimal täglich für drei Wochen, dann 20 mg einmal täglich bis 6 Monate) oder mit Dalteparin (200 IU/kg einmal täglich für 1 Monat, dann 150 IU/kg bis 6 Monate) behandelt wurden. Die VTE Rezidivrate nach 6 Monaten betrug 4 % unter Rivaroxaban vs. 11 % unter Dalteparin, die Rate an schweren Blutungen 6 % unter Rivaroxaban vs. 4 % unter Dalteparin.²⁷ Basierend darauf und auf einer Guidance eines wissenschaftlichen Komitees (SSC) der internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH)²⁸ erachten die Experten eine Behandlung mit Rivaroxaban bei VTE-Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, einem tiefen Blutungsrisiko und ohne Medikamenten-Interaktionen mit der systemischen Therapie als möglich. Weiter kann Rivaroxaban basierend auf den oben erwähnten Resultaten des EINSTEIN-Studienprogramms^{6,10} angewendet werden bei Patienten, bei denen NMH aus individuellen Gründen nicht gegeben werden kann. Zudem kann nach 3–6 Monaten bei gegebener Indikation individuell erwogen werden, eine fortgeführte Antikoagulation mit Rivaroxaban durchzuführen. Spezielle Vorsicht ist bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko geboten (z.B. Chemotherapie, Thrombozytopenie). Patienten mit kolorektalen, urogenitalen und gastro-ösophagealen Tumoren zeigten in der SELECT-D-Studie unter Rivaroxaban ein erhöhtes Blutungsrisiko²⁷ und sollten daher in den ersten 3–6 Monaten mit NMH behandelt werden.

Es ist nicht auszuschließen, dass Rivaroxaban mit diversen Chemotherapeutika interagiert. Im Einzelfall soll daher der behandelnde Onkologe konsultiert werden. Gegebenenfalls können Spiegelbestimmungen helfen zu entscheiden ob ein Akkumulationsrisiko für Rivaroxaban besteht.

5. WEITERE FRAGEN

5.1 Kann ich Rivaroxaban auch zur VTE-Prophylaxe bei medizinischen Patienten verwenden?

Rivaroxaban ist für diese Indikation nicht zugelassen und kann nicht für die Anwendung bei medizinischen Patienten empfohlen werden. Diese Fragestellung wurde in den randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien MAGELLAN²⁹ und MARINER³⁰ untersucht. MAGELLAN²⁹ verglich Rivaroxaban 10 mg einmal täglich während 35±4 Tagen zur Prävention venöser Thromboembolien (VTE) bei Patienten, die wegen akuter schwerer Erkrankung hospitalisiert werden mussten, mit Enoxaparin 40 mg für 10±4 Tage, gefolgt von Placebo für den Rest der Studiedauer. Bei der Analyse nach zehn Tagen war Rivaroxaban in der VTE-Prophylaxe dem Enoxaparin gleichwertig, in der Analyse nach 35 Tagen überlegen. Die Blutungsraten waren in beiden Studienarmen tief, aber signifikant höher bei denjenigen Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden. MARINER³⁰ zeigte bei medizinischen Patienten mit erhöhtem VTE Risiko keinen Zusatznutzen von Rivaroxaban 10 mg einmal täglich gegenüber Placebo, verabreicht ab Spitalentlassung während 45 Tagen.

5.2 Kann ich Rivaroxaban auch zur Prophylaxe in der allgemeinen Chirurgie verwenden?

Nein, dazu gibt es derzeit keine klinischen Daten und keine Zulassung. Die Anwendung kann daher nicht empfohlen werden, es sei denn, dass eine andere registrierte Indikation von Rivaroxaban gegeben ist (siehe oben).

5.3 Kann ich Rivaroxaban auch zur Primär-Prophylaxe der Reisthrombose verwenden?

Für den Einsatz von Rivaroxaban in dieser Situation gibt es keine Zulassung und keine Studien. Bei entsprechender Indikation, d. h. bei Patienten mit spezifischen Risikofaktoren, wird zur Prophylaxe der Reisthrombose üblicherweise eine prophylaktische Dosis eines NMH verschrieben; dazu gibt es weder eine Zulassung noch eine prospektive Studie. Es ist deshalb dem behandelnden Arzt überlassen, welches Medikament er in dieser Off-Label-Situation verschreiben will.

PATIENTEN-MANAGEMENT

Entscheidend ist, dass der Patient entsprechend aufgeklärt wird und einwilligt. Ferner sind die Grundversicherer nicht verpflichtet, die Medikamentenkosten zu übernehmen. Ohne eine entsprechende Information und Einwilligung des Patienten, am besten schriftlich festgehalten, ist der verschreibende Arzt erstattungspflichtig.

6. PATIENTEN-MANAGEMENT

6.1 Was muss beim Patienten untersucht werden, bevor Rivaroxaban eingesetzt werden darf?

In Tabelle 5 ist das empfohlene Vorgehen vor Beginn der Therapie/Prophylaxe mit Rivaroxaban aufgelistet.

6.2 Wie soll von Vitamin-K-Antagonisten auf Rivaroxaban gewechselt werden?

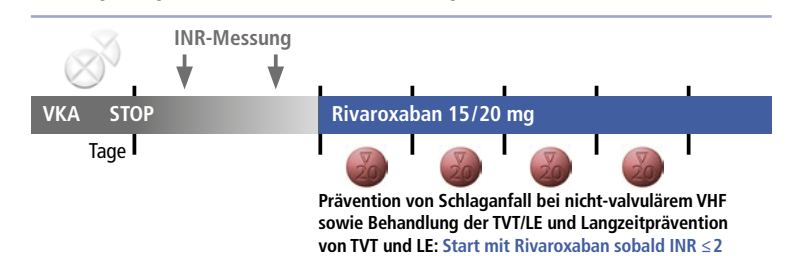
Wir empfehlen, nach dem Wechselentscheid die INR zu bestimmen und sofort die Einnahme von Marcoumar® oder Sintrom® zu stoppen. Liegt die INR unter 2,0, kann am gleichen Tag mit der Einnahme von Rivaroxaban begonnen werden. Sicherstellen, dass der Patient nicht weiterhin VKA einnimmt, oder dessen Wirkung verzögert nachlässt. Falls die INR grösser 2,0 ist, sollte gewartet werden, bis die INR unter 2,0 liegt (siehe Abbildung 1). Diese Empfehlung unterscheidet sich von der Xarelto®-Fachinformation,¹ in der ab INR unter 2,5 auf Rivaroxaban umgestellt werden kann und folgt der Erfahrung mit NMH. Falls die INR noch über 2,0 ist und nur sehr langsam sinkt,

kann 10 mg Vitamin K peroral gegeben werden, evtl. zu repetieren nach zwei Tagen (siehe Abbildung 2).

6.3 Wie kann von NMH auf Rivaroxaban gewechselt werden und umgekehrt?

Abbildung 3 zeigt schematisch das empfohlene Vorgehen beim entsprechenden Wechsel des Antikoagulans. Rivaroxaban und NMH haben eine sehr ähnliche Pharmakokinetik (siehe Abbildung 4). Bei

Abbildung 1: Vorgehen beim Umstellen von oral antikoagulierten Patienten (VKA) auf Rivaroxaban.⁴



Vorsicht: Hat der Patient ein erhöhtes Blutungsrisiko (auch transient), so muss mit der Einnahme von Rivaroxaban gewartet werden, bis der INR-Wert unter 2,0 gesunken ist.

Abbildung 2: Vorgehen beim Umstellen mit Rivaroxaban oral antikoagulierten Patienten auf VKA.⁴

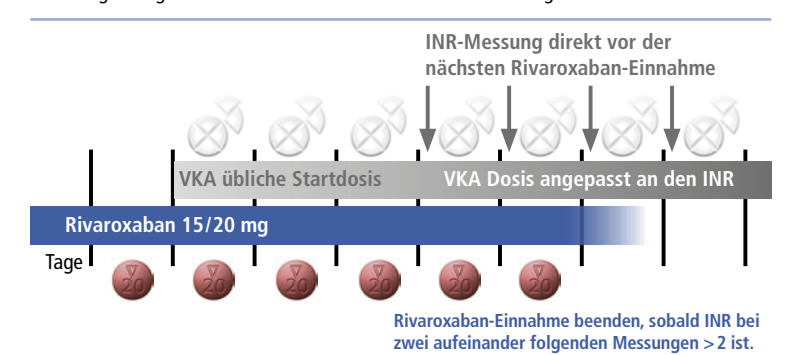
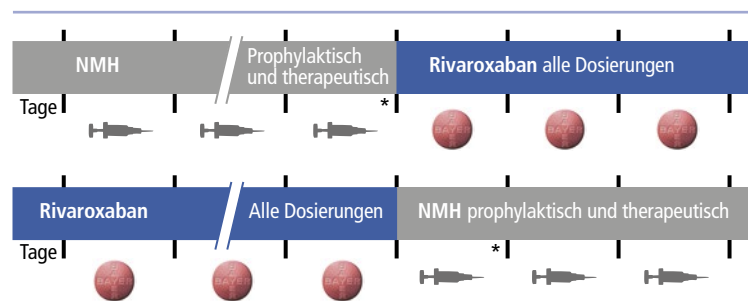


Tabelle 5

Empfohlenes Vorgehen vor Beginn der Therapie/Prophylaxe mit Rivaroxaban	
Überprüfung der Kontraindikationen	Siehe auch Tabelle 3
Erheben der Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Bekanntes Blutungsproblem: Vorgehen hängt von Einzelfall ab; gegebenenfalls Rücksprache mit Hämostaseologen • Gastrointestinale Blutungen: Akutes Ulcus ist eine KI; kürzliches (abgeheiltes) Ulcus ist eine VM. Ursache abklären und allenfalls beheben, falls nicht möglich, eher mit VKA therapieren. • Myokardinfarkt: Rivaroxaban ist für diese Patienten geeignet. • Koronarstents: Wenn möglich, Stents einsetzen, die nur eine kurze Zeitspanne mit ASS und einem zusätzlichen TAH behandelt werden müssen. Rivaroxaban-Dosis während der dualen Plättchenhemmung soll bei 20 mg belassen werden. Patient muss aber engmaschig auf Blutungen kontrolliert werden. • Schlaganfall: Bei vorübergehender VKA-Therapie mit Rivaroxaban weiterbehandeln. Zeitpunkt des Starts der Behandlung mit Rivaroxaban nach Ereignis muss mit Neurologen besprochen werden. • Begleiterkrankungen: Welche Co-Medikation, Interaktionen, siehe Tabelle 2.
Klinische Untersuchung	Blutungsneigung
Laboruntersuchungen Messung alle 3–6 Monate in Abhängigkeit der klinischen Situation	<ul style="list-style-type: none"> • Quick: normale Ausgangswerte, sonst Abklärung. • Hämoglobin, Thrombozyten: gibt Ausgangswert, bei pathologischen Werten Abklärung. • Nierenfunktion: Dosisanpassung evaluieren, siehe Tabelle 1. • Leberfunktion: siehe Text.

PLASMASPIEGEL-BESTIMMUNG

Abbildung 3: Schematische Darstellung des empfohlenen Vorgehens beim entsprechenden Wechsel des Antikoagulans.



*NMH können bei niereninsuffizienten Patienten eine verlängerte HWZ haben. Dies sollte gegebenenfalls berücksichtigt werden.⁴

einem Wechsel von NMH auf Rivaroxaban (oder umgekehrt) wird Rivaroxaban (NMH) anstelle der nächsten NMH (Rivaroxaban)-Dosis gegeben. NMH können bei niereninsuffizienten Patienten eine verlängerte Halbwertszeit haben; dies sollte gegebenenfalls berücksichtigt werden. Geringe zeitliche Verschiebungen müssen nicht beachtet werden. Zu beachten ist allerdings die korrekte Dosierung beider Medikamente entsprechend der Indikation und der Aspekt, dass Rivaroxaban einmal täglich verabreicht wird (alle 24 h; Ausnahme: Akutphase der Behandlung der TVT/LE) und einige NMH je nach Situation zweimal täglich (alle 12 h) gegeben werden.

6.4 Wie soll vorgegangen werden, wenn die Tabletteneinnahme von morgens auf abends oder umgekehrt gewechselt werden soll?

Die Patienten sollen ein 36 h-Zeitfenster einhalten, d. h. um z. B. von der morgendlichen auf die abendliche Einnahme zu wechseln, wird die nächste Tablette erst am Abend des nächsten Tages eingenommen (nicht zwei Tabletten an einem Tag einnehmen).

6.5 Braucht es regelmässige Kontrollvisiten bei Patienten, die Rivaroxaban einnehmen?

Einer der Vorteile von Rivaroxaban besteht darin, dass es keine Dosisüberprüfung mittels eines INR-Monitorings und damit keinen regelmässigen Quick-Test braucht. Ansonsten müssen die Patienten gemäss klinischen Gegebenheiten kontrolliert werden. Es ist daran zu erinnern, dass z. B. bei Informationsstellen für VKA-Patienten nur ca. ein Viertel der Fragen die INR-Kontrolle, und drei Viertel allgemeine Fragen zur Antikoagulation, Nutzen, Risiken, etc. betreffen.

Bei Langzeittherapie mit Rivaroxaban sollten in regelmässigen Abständen (alle 3–4 Monate) die Nierenfunktion und das Blutbild (Anämie) kontrolliert werden.

6.6 Welche Informationen zu Xarelto® sollen den Patienten gegeben werden?

Die Patienten sollen die Patienteninformation aufmerksam lesen und bei Fragen den Arzt kontaktieren.

- Die Tabletten sollen wie verschrieben eingenommen werden.
 - 15 und 20 mg-Tabletten stets mit einer Mahlzeit (Ausnahme 10 mg)
 - Tabletteneinnahme vorzugsweise morgens, um die Compliance zu verbessern
 - Tabletteneinnahme abends, wenn tagsüber sportliche Aktivitäten mit potentiellem Blutungsrisiko stattfinden
- Die Patienten sollen den Patientenausweis stets auf sich tragen.
- Generell soll Rücksprache mit dem Hausarzt genommen werden, wenn ein anderer Arzt zusätzliche Medikamente verschreibt wie bspw. Schmerz- oder Rheumamittel.
- Wenn ein ärztlicher Eingriff geplant wird, sollen die Patienten ihren Arzt oder Zahnarzt frühzeitig über die Behandlung mit Rivaroxaban informieren.

7. PLASMASPIEGEL-BESTIMMUNG

7.1 Wie kann der Rivaroxaban-Plasmaspiegel zuverlässig gemessen werden?

Wir empfehlen, den Plasmaspiegel von Rivaroxaban mit dem chromogenen Anti-Xa-Aktivitätstest zu bestimmen (in ng/ml oder µg/l), geeicht mit Rivaroxaban-spezifischen Kalibratoren (siehe dazu auch die Stellungnahme der RivaMoS-Gruppe^{31,32}). Dieser Test ist von mehreren Herstellern kommerziell erhältlich. Laboratorien, die Heparinspiegel bestimmen, können in der Regel auch eine Rivaroxaban-Spiegelbestimmung durchführen. Zur Spiegelbestimmung mit dem chromogenen Anti-Xa-Test muss Citratblut abgenommen, die Blutprobe zentrifugiert und das Plasma bei -20°C aufbewahrt werden. Rivaroxaban ist im Plasma sehr stabil, d. h. die Messung kann auch erst im Verlaufe

der nächsten Wochen/Monate erfolgen. Der Quick-Test wird auch durch Rivaroxaban beeinflusst, ist allerdings wenig sensitiv, nicht standardisiert und abhängig von den eingesetzten Reagenzien, sodass wir den Quick nicht für die Rivaroxaban-Bestimmung empfehlen. Der Quick ist zur Abschätzung der Antikoagulationsstärke oder des Blutungsrisikos von Rivaroxaban-Patienten nicht geeignet. Obwohl ein erhöhter INR-Wert auf eine Antikoagulation hinweisen kann, können andererseits bei einem normalen INR-Wert dennoch pharmakologisch wirksame Rivaroxaban-Spiegel vorliegen.

Rivaroxaban ist ein direkter Hemmer des aktivierten Faktor-X-Enzyms (FXa). Die Wirkung von Rivaroxaban ist daher direkt von der Plasmakonzentration abhängig. Der Spitzenspiegel wird 2–4 h nach Einnahme der Tablette erreicht und sinkt danach wieder ab bis auf einen Talspiegel nach 24 h (siehe Abbildungen 4 und 5), der mit dem chromogenen Anti-Xa-Test noch zuverlässig gemessen werden kann. Bedingt durch diese Pharmakokinetik (Abbildung 4 und 5), spielt der Zeitpunkt der Blutentnahme nach Tabletteneinnahme von Rivaroxaban eine wesentliche Rolle, dies ganz im Gegensatz zu den VKA, die eine indirekte Wirkung auf die Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber haben. Die Wirkung der VKA ist primär abhängig von der Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren und nur sekundär vom Plasmaspiegel der VKA.

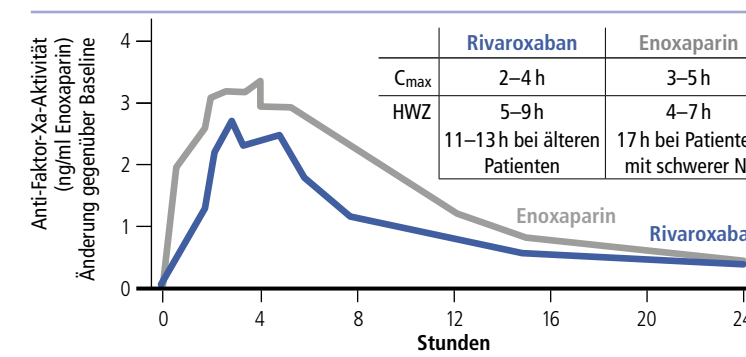
7.2 Kann die Einnahme von Rivaroxaban mittels Labortests kontrolliert werden?

Aufgrund der Halbwertszeit von Rivaroxaban kann der Medikamentenspiegel bis max. 36 h nach der letzten Einnahme mit empfindlichen Tests (siehe Frage 7.1) nachgewiesen werden. Die Bestimmung gibt immer nur Auskunft über den Plasmaspiegel zum Entnahmezeitpunkt und nicht über einen längeren Zeitraum. Sie eignet sich damit nicht zur Compliance-Kontrolle.

7.3 Wann braucht es eine Rivaroxaban-Spiegelbestimmung?

Eine Bestimmung des Plasmaspiegels von Rivaroxaban ist angezeigt bzw. kann hilfreich sein im Falle von akuten Blutungen (insbesondere bei Niereninsuffizienz), bei notfallmässig indizierten Eingriffen und

Abbildung 4: Schematischer Verlauf der Rivaroxaban-Plasmakonzentration ist vergleichbar mit Enoxaparin.³³



Operationen, vor elektiven Eingriffen zur Kontrolle, sowie bei Verdacht auf Intoxikation. Bei Verdacht auf Akkumulation wegen Niereninsuffizienz/Co-Medikation empfehlen die Experten eine Talspiegelbestimmung.

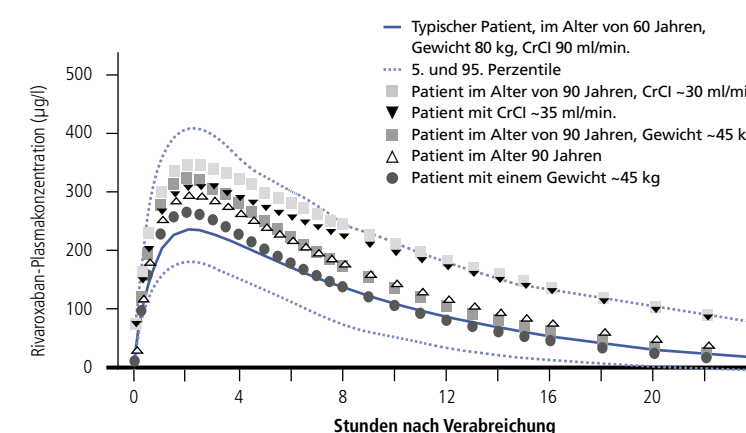
7.4 Was bedeutet der «Rivaroxaban-Talspiegel» bzw. der «Talspiegel-Bereich» für die Entscheidung, ob eine Intervention vertretbar ist?

Es gibt keine klinischen Untersuchungen bezüglich Rivaroxaban-Spiegel und Blutungsrisiko bzw. Wirksamkeit. Die Talspiegel-Bestimmung kann teilweise relevant unterschiedliche Resultate ergeben.

Wir empfehlen deshalb, rechtzeitig den Hämostaseologen/Hämatologen zu kontaktieren.

In der Regel ist ein Schwellenwert von 50 ng/ml akzeptabel bei Standardeingriffen, wobei das indivi-

Abbildung 5: Simulationen von Rivaroxaban-Plasmakonzentration über die Zeit auf Basis eines oralen Ein-Kompartimentmodells. Pharmakokinetische Daten von Patienten mit tiefer Venenthrombose wurden für die Abschätzung der Fluktuationen in Abhängigkeit von Alter, Nierenfunktion und Körpergewicht bei einer Einnahme von 20 mg Rivaroxaban einmal täglich verwendet.³⁴



PERIOPERATIVES MANAGEMENT

duelle und operationsbedingte Blutungsrisiko berücksichtigt werden sollen. Zur Thrombolysen bei Patienten mit Schlaganfall verweisen wir auf spitalinterne Guidelines; es werden Cut-off-Werte von 50–100 ng/ml genannt. Für anästhesiologische Aspekte sollten die SGAR-Richtlinien zu Rivaroxaban konsultiert werden.⁴

7.5 Was bedeuten die gemessenen Rivaroxaban-Plasmaspiegel (ng/ml resp. µg/l)?

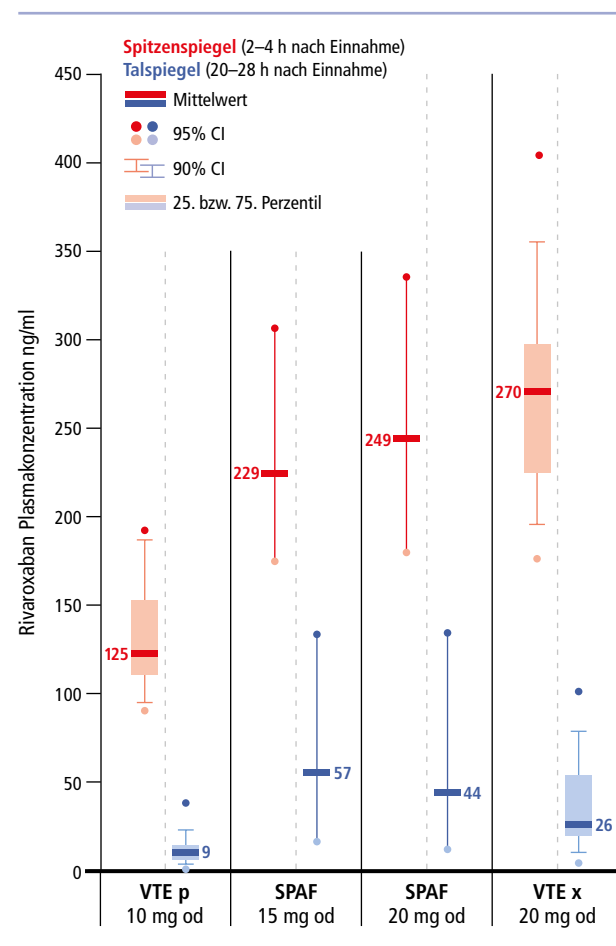
In den Phase-II- und III-Studien mit Rivaroxaban wurde bei einer Anzahl Patienten der Spitzen- resp. Talspiegel von Rivaroxaban bestimmt. Es zeigt sich, dass 20–28 h nach Einnahme die Talspiegel noch zuverlässig mit dem chromogenen Anti-Xa-Test gemessen werden können und die Werte für die Hälfte der Patienten (mean values) je nach Dosis und Indikation in einem tiefen Bereich liegen, maximal <57 ng/ml, minimal <26 ng/ml (Abbildung 6). Man muss allerdings das breite Intervall beachten, d. h. es gibt Patienten, die Talspiegel von über 125 ng/ml haben. In gewissen Situationen (siehe Frage 7.3) empfiehlt es sich daher, den Plasmaspiegel zu bestimmen.

8. PERIOPERATIVES MANAGEMENT

8.1 Wie soll bei geplanten Eingriffen vorgegangen werden?

Der Patient soll instruiert werden, am Tag vor dem Eingriff kein Rivaroxaban zu nehmen (Abbildung 7). Die Wartezeit bis zum Eingriff ist damit >24 h, effektiv meistens länger als 36 h. Eine Pause von bis 48 h kann erwogen werden, wenn der Pati-

Abbildung 6: Bereich der C_{max}- resp. C_{min}-Plasmaspiegel von Rivaroxaban nach einmal täglicher Dosierung (od). Blutentnahme jeweils 2–4 h resp. 20–28 h nach Tabletteneinnahme 10 mg od. in der VTEp (= VTE-Prophylaxe nach orthopädischen Eingriffen);³⁵ 15 mg (bei Patienten mit VHF und eingeschränkter Nierenfunktion <50 ml/min) und 20 mg bei Patienten mit VHF^{11,36,37} oder 20 mg bei Patienten nach Akuttherapie einer TVT oder zur Sekundärprophylaxe nach TVT oder LE.³⁶ C_{max}: maximale Plasmakonzentration, C_{min}: minimale Plasmakonzentration, CI: Konfidenzintervall, SPAF: Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF.



ent über 75 Jahre alt ist und eine eingeschränkte Nierenfunktion hat. Immer ist die individuelle Situation zu berücksichtigen! Gegebenenfalls kann die Rivaroxaban-Plasmakonzentration vor dem Eingriff mit dem Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest gemessen werden. Auf Basis von Analysen der pharmakokinetischen Daten verschiedener Patientengruppen kann davon ausgegangen werden, dass eine Konzentration <50 ng/ml auch für Notoperationen als gut vertretbar angesehen werden kann. Es muss jedoch betont werden, dass bis heute keine Studien vorliegen, die das perioperative Blutungsrisiko unter Rivaroxaban untersucht haben. Bei Eingriffen mit sehr

geringem Blutungsrisiko (Zahnarzt: Dentalhygiene, parodontale Eingriffe, konservierende Eingriffe, Kronen und Brücken, Prothesen, Wurzelbehandlungen, Extraktionen einzelner Zähne, Hautbiopsien) braucht der Patient die Rivaroxaban-Einnahme nicht zu unterbrechen.³⁸ Die Einnahme der letzten Dosis und der Zeitpunkt solcher Eingriffe sollten so erfolgen, dass diese möglichst in dem Zeitfenster 12–24 h nach der Einnahme stattfinden. Bei zahnärztlichen Eingriffen kann zur Blutstillung eine Mund-Spülung mit Tranexamsäure erwogen werden.³⁹

8.2 Wie muss vorgegangen werden, wenn ein Patient blutet und bekannt ist, dass er Rivaroxaban einnimmt?

Bei kleineren Blutungen:

Symptomatische Behandlung wie z. B. mechanische Kompression bei Nasenbluten; evtl. lokale Tranexamsäure-Anwendung. Falls erforderlich, nächste Rivaroxaban-Einnahme verschieben. Sicherstellen, dass Blutung nicht chronisch verläuft. Keine Unterbrechung der Rivaroxaban-Behandlung.

Bei mittleren und schweren Blutungen:

Die Rivaroxaban-Einnahme soll unterbrochen werden, bis die Situation stabil ist und kein weiteres Blutungsrisiko besteht; Spitaleinweisung mit Einleiten von Notfallmassnahmen und Abklärung, welche Rivaroxaban-Dosis wann eingenommen wurde. Liegt die Einnahme mehr als 12 h zurück, ist nicht mit einer starken Beeinträchtigung der Hämostase durch Rivaroxaban zu rechnen. Im Notfall sollten Gerinnungsanalysen (Quick, aPTT, etc.) und eine Rivaroxaban-Spiegel-Bestimmung erfolgen. Chirurgische Hämostase wo nötig und möglich, Flüssigkeitsersatz (inkl. Plasma-Gabe) und Kreislaufunterstützung, Tranexamsäure oder Desmopressin (DDAVP) in Erwägung ziehen.

Genügen diese Massnahmen nicht, um eine Blutung zu kontrollieren, kann der Einsatz von Prothrombin-Komplex-Konzentraten, FEIBA® oder FVIIa (NovoSeven®) in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn ein relevanter Rivaroxaban-Plasmaspiegel nachgewiesen werden konnte (>100 ng/ml). Bei der Dosierung der prokoagulatorischen Faktorkonzentraten muss berücksichtigt werden, dass Rivaroxaban eine

Tabelle 6: Übersicht über die mögliche Beeinflussung der Resultate der Gerinnungstests durch Rivaroxaban^{38–41}

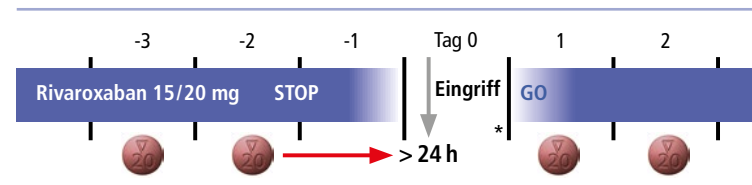
Einnahme von 15/20 mg Rivaroxaban	Einfluss auf Test im Rivaroxaban-Peak 2–8 h nach Einnahme	Einfluss auf Test im Talspiegel 16–28 h nach Einnahme
Quick (%)	↘	geringer Einfluss
INR (Labor, plasmatisch)	↑	geringer Einfluss
INR (Coagucheck, kapillär)	↑	geringer Einfluss
aPTT	↗	geringer Einfluss
Gerinnungsfaktoren (II, V, VII, FVIII, IX, X, XI)	↘	geringer Einfluss
Chromogener Anti-Xa-Test (für Heparine, NMH und Fondaparinux)	↑↑	↗
ROTEM (intem/extem CT)	↗	geringer Einfluss
ROTEM (MCF, intem CFT, Alpha)	geringer Einfluss	kein Einfluss
D-Dimer [#] , Fibrinogen, FXIII, TT	kein Einfluss	kein Einfluss

ROTEM = Rotationsthemboelastometrie
CT = Clotting Time
MCF = Maximum Clot Firmness
CFT = Clotting Formation Time

↘ Messwert durch Rivaroxaban reduziert (unter Normbereich)
↗ Messwert durch Rivaroxaban erhöht (über Normbereich)
↑ Messwert durch Rivaroxaban stark erhöht (deutlich über Normbereich)

[#]Langzeit-Antikoagulation erniedrigt den D-Dimer Spiegel des Patienten.

Abbildung 7: Vorgehen bei geplanten Eingriffen



Vorschlag für das peri-operative Dosierungsmanagement von Rivaroxaban.
*Evtl. parenterale VTE-Prophylaxe gemäss spitalinternen Richtlinien.

Eine Pause von bis 48 h kann erwogen werden bei Patienten >75 Jahre und eingeschränkter Nierenfunktion.

kurze Halbwertszeit hat (9–13 h), die Faktorkonzentration aber eine deutlich längere HWZ, d.h. die Dosis muss bei diesen Patienten mit erhöhtem Risiko für Thrombosen vorsichtig gewählt werden. Diese Empfehlungen beruhen auf begrenzten klinischen und präklinischen Daten. Die Wirksamkeit dieser Substanzen wurde bei Patienten mit einer aktiven Blutung bisher nicht nachgewiesen. Rivaroxaban kann nicht hämodialysiert werden, mittels einer Plasmapherese könnte Rivaroxaban teilweise entfernt werden. Protaminsulfate oder Vitamin K (Konaktion®) können die Wirkung von Rivaroxaban nicht abschwächen oder aufheben. Sie tragen damit nicht zu einer Normalisierung einer durch Rivaroxaban beeinflussten Hämostase-Situation bei.

8.3 Gibt es ein Antidot?

Ein Antidot gegen Faktor Xa-Antagonisten wurde von der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) unter dem Namen Andexxa zugelassen⁴² und von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) unter dem Namen Ondexxya bedingt zugelassen.⁴³ Die Zulassung der Swissmedic ist ausstehend. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Rivaroxaban nimmt die Wirkung ähnlich rasch wie unter NMH ab, d.h. nach 16–24 h ist bei Standard-Dosierung (15/20 mg) und

Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion nur noch eine geringe Beeinflussung der Hämostase zu erwarten. Um die Rivaroxaban-Resorption bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle erwogen werden, wenn die Tabletteneinnahme weniger als acht Stunden zurückliegt. Die Resorption von Rivaroxaban ist sättigbar: die Rivaroxaban-Konzentration im Plasma steigt bei Dosierungen >50 mg peroral nur noch unwesentlich an (Ceiling-Effekt).⁴¹

8.4 Welche Gerinnungstests sind bei einem Patienten unter Rivaroxaban-Behandlung verändert/beeinflusst?

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Beeinflussung der Resultate der Gerinnungstests durch Rivaroxaban. Diese Angaben sind lediglich orientierend, da die Ergebnisse der Labortests je nach den verwendeten Reagenzien variieren.^{35,36,40,44}

8.5 Wie müssen die Resultate der Gerinnungstests bei einem Patienten unter Rivaroxaban-Gabe interpretiert werden?

Tabelle 7 zeigt den Zusammenhang zwischen den Globaltests der Gerinnung und des Rivaroxaban-Plasmaspiegels mit entsprechender Interpretation und Empfehlung.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen den Globaltests der Gerinnung und dem Rivaroxaban-Plasmaspiegel mit entsprechender Interpretation und Empfehlung

PT	aPTT	Rivaroxaban-Konzentration (chrom. Anti-Xa-Test)		Beeinflussung der Hämostase	Empfehlung: Die Situation muss, speziell bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko, individuell geprüft werden
		< 50 ng/ml	> 50 ng/ml		
↓	↑		✓	reduziert	wenn möglich mit Eingriff warten
↔	↔		✓	reduziert	wenn möglich mit Eingriff warten
↓	↔	✓		gering reduziert	Eingriff möglich
↔	↔	✓		gering reduziert	Eingriff möglich
↔	↑	✗	✗	reduziert, aber nicht wegen Rivaroxaban	Grund der aPTT-Verlängerung abklären
↓	↔	✗	✗	reduziert, aber nicht wegen Rivaroxaban	Grund der PT-Reduktion abklären

↓ Messwert reduziert >20% unter Normbereich
 ↑ Messwert erhöht >20% über Normbereich
 ↔ Messwert im Normbereich
 ✓ = gemessen mit chromogenem Anti-Xa-Test und Rivaroxaban-Kalibratoren
 ✗ = nicht nachweisbar

9. ABKÜRZUNGEN

Abkürzungen

- ASS** = Acetylsalicylsäure
- CI** = Konfidenzintervall
- DOAK** = Direkte orale Antikoagulation
- eGFR** = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
- EMA** = European Medicines Agency
- FDA** = Food and Drug Administration
- HWZ** = Halbwertszeit
- KHK** = Koronare Herzkrankheit
- KI** = Kontraindikation
- LE** = Lungenembolie
- NI** = Niereninsuffizienz
- NMH** = Niedermolekulares Heparin
- nvVHF** = nicht valvuläres Vorhofflimmern
- OAK** = Orale Antikoagulation
- PAVK** = Periphere vaskuläre Verschlusskrankheit
- PCI** = Perkutane koronare Intervention
- TAH** = Thrombozytenaggregationshemmer
- TAVI** = Aortenklappen-Ersatz mit Katheter
- TIA** = Transitorische ischämische Attacke
- TVT** = Tiefe Venenthrombose
- VKA** = Vitamin-K-Antagonist
- VM** = Vorsichtsmassnahme
- VTE** = Venöse thromboembolische Ereignisse

Disclaimer

Dieses Dokument wurde von der Expertengruppe in Zusammenarbeit mit Bayer (Schweiz) AG überarbeitet. Die Kosten für den Druck und die Distribution dieser Broschüre wurden von der Firma Bayer (Schweiz) AG übernommen.

Bibliographie

1. Fachinformation Xarelto® Schweiz (Stand Juli 2018). www.swissmedinfo.ch
2. Fachinformation Xarelto® vascular Schweiz (Stand September 2018). www.swissmedinfo.ch
3. Steffel J, Engelberger R, Kucher N et al. Schweizer Expertenbericht zur praktischen Anwendung von Rivaroxaban 2,5 mg plus ASS zur Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK). EMH Verlag 2019; ISBN 978-3-03754-122-7.
4. Anwendung von Rivaroxaban, Guidelines der Expertengruppe «Rivaroxaban and Anesthesiology», überarbeitete Ausgabe 2019.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883–891.
6. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499–2510.
7. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S et al. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014; 3(4):321–7.
8. Kaserer A, Schedler A, Jetter A et al. Risk Factors for Higher-than-Expected Residual Rivaroxaban Plasma Concentrations in Real-Life Patients. *Thromb Haemost*. 2018;118(05):808–17.
9. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH 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.
10. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287–97.
11. Rivaroxaban Clinical Review by FDA's Center for Drug Evaluation and Research 2011, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439Orig1s000MedR.pdf.
12. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375(25):2423–2434.
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330–1393.
14. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E et al. Dose-Finding Study of Rivaroxaban in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(1):91–8.
15. Kubitzka D, Roth A, Becka M et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 76(1):89–98.
16. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the ROCKET AF Trial. *Circulation* 2014; 130(2):138–46.
17. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ et al. Treatment of Proximal Deep-Vein Thrombosis With the Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban (BAY 59-7939). *Circulation* 2007; 116:180–187.
18. Buller HR, Lensing AW, Prins MH et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein–DVT Dose-Ranging Study. *Blood* 2008; 112:2242–2247.
19. The van Gogh Investigators. Idaraparinux versus Standard Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1094–1104.
20. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. Ximelagatran vs Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Treatment of Deep Vein Thrombosis et al. *JAMA* 2005; 293:681–689.
21. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376(13):1211–1222.
22. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2016 Sep;3(9):e426–36.
23. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27;132(13):1365–1371.
24. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015; 33(6):654–6.
25. Mandalà M, Falanga A, Roila F et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol*. 2011; 22 Suppl 6:v185–92.
26. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2014; 1(1):e37–46.
27. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017–2023.
28. Khorana AA, Noble S, Lee AYY et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018 Sep;16(9):1891–1894.
29. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2013; 368:513–23.
30. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018 Sep 20;379(12):1118–1127.
31. Stellungnahme der Arbeitsgruppe RivaMoS. Quantifizierung von Rivaroxaban und Beeinflussung von Gerinnungstests bei Patienten mit Rivaroxaban (Xarelto®), Juni 2012.
32. Studt JD, Alberio L, Angelillo-Scherrer A et al. Accuracy and consistency of anti-Xa activity measurement for determination of rivaroxaban plasma levels. *J Thromb Haemost*. 2017 Aug;15(8):1576–1583.
33. Kubitzka D, Becka M, Schwerts S 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.
34. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Review in Clin Pharmacokinetics* 2014; 53:1–16.
35. Mani H, Hesse C, Stratmann G et al. Rivaroxaban differentially influences ex vivo coagulation assays based on administration time. *Thromb Haemost* 2011; 106:156–64.
36. Samama MM, Amiral J, Guinet C et al. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma *Thromb Haemost* 2010; 104:1078–9.
37. EMA assessment report rivaroxaban EMEA/H/C/000944/II/0012
38. Nagler M, Erne P, Babst R et al. Periinterventionelles Management der Antikoagulation und Antiaggregation. *SMF* 2011; 11:407–412.
39. Zemp H, Wuillemin WA. Antikoagulierte Patienten beim Zahnarzt. *INR-Wert runter vor dem Eingriff? Zahnarzt Praxis* 2011; 1:4–8.
40. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A 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.
41. Kubitzka D, Becka M, Roth A et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2757–65.
42. Rogers KC, Finks SW. A New Option for Reversing the Anticoagulant Effect of Factor Xa Inhibitors: Andexanet Alfa (ANDEXXA). *Am J Med*. 2019 Jan;132(1):38–41.
43. Fachinformation Ondexxya™ (http://www.ondexxya.eu/downloads/pdf/anx_144471_en.pdf).
44. Samama MM, Martinoli J-L, Le Flem L et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103:815–25.