

**Experten**  **Statement**

## Rivaroxaban

Management von Notfällen  
und Blutungen

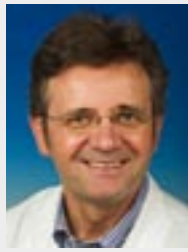
**Autoren:** Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann, Priv.-Doz. Dr. Benjamin Dieplinger, Univ.-Prof. Dr. Hans Domanovits, Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger-Hasenauer, Univ.-Prof. Dr. Dietmar Fries, Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhold Függer, OA Dr. Manfred Gütl, Univ.-Doz. Dr. Hans-Peter Haring, Univ.-Prof. Dr. Michael Hiesmayr, Univ.-Prof. Dr. Paul A. Kyrle, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang, Univ.-Doz. Dr. Stefan Marlovits, Univ.-Prof. Dr. Erich Minar, OA Dr. Peter Perger, Univ.-Prof. Dr. Peter Quehenberger, Univ.-Prof. Dr. Martin Schillinger, Priv.-Doz. Dr. Barbara Steinlechner, OA Dr. Wolfgang Sturm.



Univ.-Prof.  
**Dr. Marianne Brodmann**  
Klin. Abt. für Angiologie,  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin, MedUni Graz



Priv.-Doz.  
**Dr. Benjamin Dieplinger**  
B&S Zentrallabor,  
KH der Barmherzigen Brüder  
& Schwestern, Linz



Univ.-Prof.  
**Dr. Hans Domanovits**  
Univ.-Klinik für Notfall-  
medizin, MedUni Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Sabine Eichinger-  
Hasenauer**  
Klin. Abt. für Hämatologie  
und Hämostaseologie,  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin I, MedUni Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Dietmar Fries**  
Allgemein-Chirurgische  
Intensivst., Univ.-Klinik für  
Allgem. u. Chirurg. Intensiv-  
medizin, MedUni Innsbruck

Aufgrund der nun bereits relativ breiten Indikation für den Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®) stellt sich zunehmend die Frage nach dem optimalen Management von Notfällen und insbesondere von Blutungen, wenn diese bei Patienten während der Behandlung mit Rivaroxaban auftreten. Experten verschiedener Fachdisziplinen stellen sich im folgenden Text dieser Frage und geben Antworten anhand von praxisrelevanten Fallbeispielen. Im Rahmen eines Treffens wurden die im Manuskript beschriebenen Fälle von den angeführten Autoren vorgestellt, die daraus resultierenden Empfehlungen von der gesamten Runde diskutiert und im Konsens erarbeitet.

## 1. Rivaroxaban – Pharmakologie

Rivaroxaban ist ein direkter Inhibitor des Gerinnungsfaktors Xa und wird oral verabreicht. Die maximale Plasmakonzentration wird sehr rasch – nach 2–4 Stunden – erreicht; wiederholte Gaben führen zu keiner Kumulation [1, 2]. Die Einnahme mit einer Mahlzeit erhöht die Bioverfügbarkeit um 39%, weshalb die Substanz in den Dosierungen 15mg und 20mg mit dem Essen eingenommen werden soll (die 10mg-Dosierung kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden). Eine abendliche Gabe kann in Erwägung gezogen werden. Zwei Drittel der Substanz werden metabolisiert, wobei es keine pharmakologisch aktiven Metaboliten gibt; ein Drittel wird unverändert im Harn ausgeschieden. Der metabolisierte Anteil wird zur Hälfte renal, zur Hälfte hepatobiliär eliminiert [3].

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sowie über mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten.

Alter und Geschlecht haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und -dynamik von Rivaroxaban [5, 6]. Extremes Körpergewicht von <50kg und >120kg vermindert zwar etwas die Wirksamkeit, eine Dosisanpassung ist aber auch bei diesen Patienten nicht erforderlich [7].

## 2. Klinische Daten

Rivaroxaban kommt hauptsächlich in Indikationen der Langzeitantikoagulation zur Anwendung (Details zur Zulassung von Rivaroxaban siehe Tabelle 2).

In einer Phase III Studie (ROCKET-AF) war Rivaroxaban bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zumindest gleich wirksam in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien wie ein Vitamin-K-Antagonist (VKA) [8]. Wenn die Analyse auf den Zeitraum beschränkt wurde, in dem die Patienten die Medikation tatsächlich einnahmen, war Rivaroxaban signifikant wirksamer als der VKA [20]. Ein Trend zur besseren Wirksamkeit zeigte sich auch im Vergleich zu Patienten, die sehr gut mit ihrem VKA eingestellt waren. Intrakranielle und tödliche Blutungen traten unter Rivaroxaban

**Tab. 1: Pharmakologische Eigenschaften und Interaktionen von Rivaroxaban**

<b>Wirkmechanismus</b>	Direkte Hemmung von Faktor Xa
<b>Applikationsweg</b>	oral
<b>Bioverfügbarkeit</b>	80–100%
<b>T<sub>max</sub></b>	2–4h
<b>Renale Ausscheidung</b>	33%
<b>Mediane HWZ</b>	7–11h (ältere Patienten 11–13h)
<b>Metabolisierung</b>	Über CYP3A4, CYP2J2 sowie CYP-unabhängige Mechanismen; Substrat von P- Glykoprotein
<b>Interaktionen</b>	Inhibitoren von CYP3A4 und gleichzeitig P-Glykoprotein, z.B. Azol-Antimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren; Induktoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein, wie z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut

Quellen: [3, 4]

signifikant seltener auf. Eine Subgruppenanalyse, in der nach Altersgruppen (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) stratifiziert wurde, zeigte hinsichtlich Schlaganfall und schwerer Blutungen keinen Unterschied zwischen den Gruppen [9].

Symptomatische Herzklappendefekte und besonders künstliche Herzklappen stellen eine absolute Kontraindikation für die Verwendung von Rivaroxaban bei Vorhofflimmern dar. Rivaroxaban ist in Österreich zur Antikoagulationstherapie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen.

Rivaroxaban ist auch für die Akutbehandlung von tiefen Venenthrombosen und/oder Pulmonalembolien (PE) zugelassen (Tab. 2). In der EINSTEIN-DVT-Studie war Rivaroxaban bei akuter symptomatischer proximaler tiefer Beinvenenthrombose (TVT) zumindest gleich wirksam in der Verhütung von Rezidiven oder damit assoziierten Todesfällen wie die Standardbehandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH), gefolgt von einem VKA [10]. Die Blutungsraten waren zwischen Rivaroxaban und NMH/VKA vergleichbar. Die Resultate waren sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch hinsichtlich Sicherheit konsistent und unabhängig von Alter, Gewicht, Geschlecht und Kreatinin-Clearance (in einem Bereich bis 30ml/Min).

In der EINSTEIN-PE-Studie war Rivaroxaban bei akuter symptomatischer PE mit oder ohne TVT ebenfalls gleich wirksam wie NMH/VKA. Schwere Blutungen traten unter Rivaroxaban signifikant seltener auf. Auch hier waren Wirksamkeit und Sicherheit konsistent in allen Subgruppen.

**Tab. 2: Zulassung von Rivaroxaban**

- Zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren
- Zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen bei Erwachsenen
- Zur Behandlung von Pulmonalembolien bei Erwachsenen
- Zur Prävention wiederkehrender tiefer Venenthrombosen und Pulmonalembolien bei Erwachsenen
- Zur Prävention von venösen Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüftgelenkersatzoperation
- Zur Prävention von venösen Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiver Kniegelenkersatzoperation

Quelle: [3]

Eine gepoolte Analyse dieser beiden Studien zeigt deutlich günstigere Ergebnisse unter Rivaroxaban sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch hinsichtlich Sicherheit vor allem auch für die Patientengruppe über 75 Jahren [11].

In der verlängerten Thromboseprophylaxe war Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo hochsignifikant wirksamer in der

**Tab. 3: Dosierung von Rivaroxaban je nach Indikation und Nierenfunktion**

Indikation	Empfohlene Dosis	Dosisanpassung
<b>Thromboseprophylaxe</b> nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation	1x 10mg/Tag	Keine Dosisreduktion
<b>Prävention von Insult und systemischer Embolie</b> bei nicht valvulärem Vorhofflimmern	1x 20mg	1x 15mg bei Kreatinin-Clearance (KrCl) 15–49ml/Min*
<b>Akutbehandlung und Langzeitprävention von TVT und PE</b>	In den ersten drei Wochen 2x 15mg/Tag, danach 1x 20mg	Bei KrCl 15–49ml/Min: Reduktion auf 15mg in der Weiterbehandlung nach den ersten 3 Wochen bzw. bei Sekundärprophylaxe von TVT/PE sollte nur dann erwogen werden, wenn das Blutungsrisiko des Patienten das Risiko für eine venöse Thromboembolie übersteigt.

\*) Bei einer Kreatinin-Clearance <15ml/Min ist Rivaroxaban kontraindiziert. Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban sind bei einer KrCl zwischen 29 und 15ml/Min erhöht. Rivaroxaban ist bei diesen Patienten daher nur mit Vorsicht anzuwenden.

Quelle: [3]





Prim. Univ.-Prof.  
**Dr. Reinhold Függer**  
Abt. für Chirurgie, KH der Elisabethinen Linz



OA  
**Dr. Manfred Gütl**  
Intensivstation Herz/  
Transplant, Univ.-Klinik für  
Anästhesiologie & Intensiv-  
medizin, MedUni Graz



Univ.-Doz.  
**Dr. Hans-Peter Haring**  
Neurologie, Landes-Nerven-  
klinik Wagner-Jauregg Linz



Univ.-Prof.  
**Dr. Michael Hiesmayr**  
Klin. Abt. für Herz-Thorax-  
Gefäßchirurg. Anästh. u.  
Intensivmed., Univ.-Klinik  
für Anästhesie und Allg.  
Intensivmed., MedUni Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Paul A. Kyrle**  
Klin. Abt. für Hämatologie  
und Hämostaseologie,  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin I, MedUni Wien

Verhütung von Rezidiven (EINSTEIN-Verlängerungsstudie). Die Rate an klinisch relevanten, jedoch definitionsgemäß nicht schweren Blutungen betrug unter Rivaroxaban 5,4% und unter Placebo 1,2%, bei schweren Blutungen fand sich kein Unterschied.

### 3. Dosierung von Rivaroxaban

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Dosierung von Rivaroxaban entsprechend der Indikation. Rivaroxaban wird als aktive Substanz zu einem Drittel über die Nieren ausgeschieden und wird daher bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <15ml/Min) nicht empfohlen. Bei einer Kreatinin-clearance zwischen 15 und 29ml/Min soll Rivaroxaban nur mit Vorsicht eingesetzt werden, bei Patienten mit Vorhofflimmern dosisreduziert (15mg) schon ab einer Kreatinin-Clearance unter 50ml/Min. Die entsprechende Anpassung der Dosierung je nach Grad der Nierenfunktionseinschränkung findet sich ebenfalls in Tabelle 3.

Während der Behandlung mit Rivaroxaban ist auf Situationen, die möglicherweise mit einer Einschränkung der Nierenfunktion einhergehen (z.B. Infektion, Diarrhoe, Dehydratation), zu achten und eine Kontrolle der Nierenfunktion und Berechnung der Kreatinin-Clearance mithilfe der Cockroft-Gault-Formel (Abb. 1) unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts und des Körpergewichts des Patienten vorzunehmen.

### 4. Blutungsmanagement – grundsätzliche Empfehlungen

In internationalen Leitlinien wie jenen der European Society of Cardiology (ESC) oder des American College of Chest Physicians (ACCP) existieren lediglich sehr allgemein gehaltene Empfehlungen zum Umgang mit Blutungen unter den direkten oralen Antikoagulanzen; Empfehlungen für die Therapie von Blutungen spezifisch für Rivaroxaban fehlen. Insbesondere gibt es keine Empfehlungen für den Umgang mit Blutungen oder Notfällen unter Rivaroxaban in speziellen klinischen Situationen.

Im Fall von Blutungen gilt es in erster Linie, den Empfehlungen der Fachinformation, die in Tabelle 4 dargestellt sind, zu folgen. Bezüglich der hier angesprochenen prohämostatischen Präparate und Maßnahmen sollen ergänzend einige grundlegende Informationen gegeben werden.

- Die Daten zur eingeschränkten Resorption hoher Rivaroxabandosen wurden bei gesunden Probanden nach einmaliger Gabe von 50mg erhoben. Außerdem gab es in dieser Studie eine Patientin, die nach einmaliger Einnahme von 50mg Rivaroxaban eine Plasmakonzentration von 961,4µg/l zeigte.
- Prothrombinkomplexkonzentrate (PKK) gibt es als nicht aktivierte oder aktivierte Präparate. Bei den nicht aktivierten PKK sind 4-Faktoren-Konzentrate (enthalten die Faktoren II, VII, IX und X, z.B. Beriplex®, Prothromplex total®, Octaplex®, Cofact®) von 3-Faktoren-Konzentraten (enthalten wenig oder keinen Faktor VII, z.B. Prothromplex partiell®) zu unterscheiden. 3-Faktoren-Konzentrate werden in manchen Ländern zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B eingesetzt, werden aber in Österreich nicht verwendet. FEIBA® ist ein aktiviertes PKK und enthält die Faktoren II, IX, X und Protein C in überwiegend nicht aktivierter und Faktor VII in überwiegend aktivierter Form.
- Für keine der genannten Maßnahmen zur Aufhebung der Wirksamkeit von Rivaroxaban liegen Studien mit einem klinischen Endpunkt (Blutungsverhalten) beim Menschen vor. Für Aktivkohle oder Frischplasma gibt es überhaupt keine Studiendaten. Aufgrund der raschen Resorption ist

#### Abb. 1: Cockroft-Gault-Formel zur Berechnung der GFR

$$GFR = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht} \cdot F_G}{[\text{Kreatinin}]_p \cdot 72}$$

$F_G$  Frauen = 0,85; Männer = 1

$GFR$  = Glomeruläre Filtrationsrate (ml/Min)

$[\text{Kreatinin}]_p$  = Plasmakreatinin (mg/dl)

$F_G$  = Geschlechtsspezifischer Korrekturfaktor

Quelle: [12]

die Gabe von Aktivkohle nur bis maximal vier Stunden nach Einnahme des Medikamentes sinnvoll. Bei gesunden Probanden hat die Gabe eines 4-Faktoren-PKK (Cofact®) zu einer Normalisierung der Prothrombinzeit geführt [13]. Für rekombinanten aktivierten Faktor VII (Novoseven®) gibt es Daten aus Tierversuchen und In-vitro-Experimenten, die einen Effekt auf die Gerinnungsparameter und Blutungsneigung zeigen. Für FEIBA® stehen nur In-vitro-Daten zur Verfügung.

- Besonders zu beachten ist, dass all diese Substanzen nicht zur Therapie einer Blutung unter Rivaroxaban zugelassen sind und dass bei Verwendung aktivierter Gerinnungsfaktorenkonzentrate immer ein gewisses Thromboembolierisiko berücksichtigt werden muss.

## 5. Management von Notfällen unter Rivaroxaban anhand von Fallszenarien

### 5.1 Anruf: blutender Patient unter Rivaroxaban in der Ambulanz

**Notfall:** 88-jährige Patientin mit Rektalblutung, RR 200/112  
**Rivaroxaban** 1x 20mg tgl. wegen Vorhofflimmerns

**Sonstige Erkrankungen:** früher bereits rektale Blutungen (unter VKA), hypertone Krisen, St. p. Aorten- und Mitralklappenersatz (beides Bioklappen), aortokoronarer Bypass, Sigmadivertikulose, Hyperlipidämie, Osteoporose, lumbale Diskopathie und Nikotinabusus.

**Sonstige Medikation:** Antihypertensiva, Lipidsenker, Kalium, Vitamin D<sub>3</sub>, durchblutungsfördernde Substanzen.

**Tab. 4: Empfehlung bei Blutungen unter Rivaroxaban: Auszug aus der Fachinformation**

Beim Auftreten einer Blutungskomplikation sollte die nächste Einnahme von Rivaroxaban verschoben oder die Therapie, soweit erforderlich, abgebrochen werden.

Die Maßnahmen sollten individuell an den Schweregrad und den Blutungsort angepasst werden.

Angemessene symptomatische Behandlung bei Bedarf:

- Mechanische Kompression (z.B. Tamponade bei schwerer Epistaxis)
- Chirurgische Hämostase mit Verfahren zur Blutungskontrolle
- Flüssigkeitsersatz und Kreislaufunterstützung
- Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat oder Frischplasma, abhängig von einhergehender Anämie oder Koagulopathie) oder Thrombozytenkonzentrat

Wenn eine Blutung durch die o.g. Maßnahmen nicht beherrscht werden kann, sollte die Gabe eines spezifischen Prokoagulans,

- Prothrombinkomplexkonzentrat,
- aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat oder
- rekombinanter Faktor VIIa, in Betracht gezogen werden.

Eine erneute Gabe von rekombinatem Faktor VIIa sollte in Abhängigkeit der Besserung der Blutung erwogen und titriert werden.

Zurzeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Produkte vor. Die Empfehlung beruht auf begrenzten präklinischen Daten.

**Überdosierung:** Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei supratherapeutischen Dosen von 50mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet (Überdosierungen von bis zu 600mg ohne Blutungskomplikationen oder andere Nebenwirkungen wurden berichtet).

Um die Resorption von Rivaroxaban bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden.

Rivaroxaban mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff absetzen, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann.

**Notfalloperation:** Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegen die Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden.

Quelle: [4]



Prim. Univ.-Prof.  
**Dr. Wilfried Lang**

Abt. für Neurologie, neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, KH der Barmherzigen Brüder Wien



Univ. Doz.  
**Dr. Stefan Marlovits**

Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, MedUni Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Erich Minar**

Klin. Abt. für Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, MedUni Wien



OA  
**Dr. Peter Perger**

Abt. für Anästhesie und Intensivmedizin, KH Hietzing Wien



Univ.-Prof.  
**Dr. Peter Quehenberger**

Klin. Inst. für Medizinische und Chemische Labor-diagnostik, MedUni Wien

**Aufnahmeuntersuchung:** Abdomen weich, keine Resistenzen, Darmgeräusche eher gesteigert. Rektal-digital findet sich hellrotes Blut, sonst unauffälliger Tastbefund.

**Management:** Volumensubstitution (2.000ml Ringerlösung), Pantoprazol 3x 40mg, analgetische Therapie mit Metamizol. Die Patientin wird stationär aufgenommen und die antihypertensive Therapie intensiviert.

**Antikoagulation:** Rivaroxaban pausiert; Bei akuter Blutung erhält die Patientin vorerst keine Antikoagulation. Sobald Blutung sistiert, Beginn mit Lovenox sc. 1x 40 mg zur allgemeinen venösen Thromboseprophylaxe während stationären Aufenthalts. Bei stabilem Zustand Entlassung mit 2x 40 mg. Umstellung auf VKA, da Rivaroxaban bei Herzklappendefekten kontraindiziert ist!

*(Dieser Fall wurde von Peter Perger vorgestellt.)*

#### Empfehlung:

- Überwachung
- Blutungsanamnese (Medikamente, Komorbiditäten, Hinweise auf Koagulopathie, z.B. bei Hepatopathie)
- Mechanische Blutstillung wenn möglich (Kompression, topische Hämostyptika, chirurgische/interventionelle Blutstillung)
- Absetzen der Antikoagulation (sowohl Rivaroxaban als auch sonstige antithrombotische Medikamente)
- Sicherung der Diurese (renale Elimination von Rivaroxaban!)
- Bei weiterhin bestehender diffuser Blutung (ohne einer Intervention zugängliche Blutungsquelle): Korrektur einer ev. Verlustkoagulopathie (insbesondere Fibrinogen >1,5–2,0g/l halten, Reversierung der Rivaroxaban-Wirkung mittels PKK (25IE/KG als Erstdosis, Wiederholung nach Klinik/Labor bis 50IE/KG), als ultima ratio Reversierung mit rFVIIa (Novoseven® 90µg/kg) oder FEIBA® (25IE/kg).

#### Anmerkung:

- Frühzeitige Sicherstellung eines aktuellen Blutgruppenbefundes
- Rechtzeitige Bereitstellung von Blutkonserven und Gerinnungsfaktorenkonzentraten
- Korrektur ev. vorhandener sonstiger Gerinnungsstörungen

(z.B. Thrombozytenfunktionshemmung, Hyperfibrinolyse)

- Gabe von Thrombozytenkonzentrat oder Tranexamsäure im Bedarfsfall

#### 5.2 Gastrointestinale Blutung

**Notfall:** Ein 79-jähriger Mann kommt wegen Oberbauchschmerzen, Erbrechen und Schwäche in die Notfallaufnahme. Vor drei Wochen schwarzer Stuhl, nach einem Sturz bestehen multiple Hämatome an den Extremitäten und am Kinn, weiters frisches Blut mit Koageln im Stuhl.

**Rivaroxaban** 1x 20mg tgl. wegen Vorhofflimmerns (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc: 6)

**Sonstige Erkrankungen:** pAVK Stadium IV, Diabetes mellitus, Hypertonie, Herzinsuffizienz.

**Sonstige Medikation:** Acetylsalicylsäure (ASS) 100mg tgl.  
**Labor** bei Aufnahme: Hb 4,7g/dl, Hkt 15%, MCV 88fl, MCH 28pg, PTZ 46%, aPTT 73", TZ 16", Kreatinin 1,5mg/dl (64kg, 79 Jahre → KrCl 37ml/Min).

**Management:** Akutgastroskopie → erosive Gastritis und Bulbitis, keine aktive Blutung.

Erythrozytenkonzentrate, weiters Frischplasma wegen Verlustkoagulopathie, Somatostatin und Pantoprazol im Perfusor. Zwei Tage später wurde eine Koloskopie durchgeführt, in der sich Koagel, kein frisches Blut, aber ulzeroerosive Läsionen fanden. Daraufhin wurde auch mit 5-ASA-Klysmen behandelt.

**Verlauf:** Rivaroxaban pausiert; Der Patient erhielt vorerst keine andere antithrombotische Therapie, dann ab Tag 4 Dalteparin 1x 5.000 IE tgl. Der Patient blutete trotzdem noch relativ lang immer wieder und benötigte insgesamt 28 Ery-Konzentrate. Bis zum Tag 20 wurden folgende Befunde erreicht: Hb 10,1g/dl, Thrombo 247 G/l, NT/aPTT normal, CrCl 61ml/Min.

**Antikoagulation:** Patient wurde mit 2x 5.000 IE Dalteparin entlassen, Entscheidung über Wiederbeginn ist später im niedergelassenen Bereich zu treffen, vorerst auch keine ASS.

*(Dieser Fall wurde von Paul A. Kyrle vorgestellt.)*

**Empfehlung:** Bei stabilem Hb ist ein Zuwarten möglich, eine Endoskopie kann im Intervall erfolgen. Wenn ein bedrohlicher Hb-Abfall vorliegt (Hb <7g/dl und/oder hämodynamische Instabilität), sollte (neben Allgemeinmaßnahmen) eine Endoskopie im Bereich der vermuteten



Univ.-Prof.  
**Dr. Martin Schillinger**  
Niedergelassener Facharzt  
für Kardiologie, Wien



Priv.-Doz.  
**Dr. Barbara Steinlechner**  
Klin. Abt. für Herz-Thorax-  
Gefäßchirurg. Anästh. u.  
Intensivmed., Univ.-Klinik  
für Anästhesie und Allg.  
Intensivmed., MedUni Wien



OA  
**Dr. Wolfgang Sturm**  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin I, Departement  
Innere Medizin,  
MedUni Innsbruck

ten Blutung (Gastroskopie oder Koloskopie) erfolgen, um die Blutungsquelle auszuschalten. Gelingt dies nicht, kann die Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentraten erwogen werden.

#### Anmerkung:

- Die Kombination eines Antikoagulans (inklusive Rivaroxaban) mit einem Thrombozytenfunktionshemmer (z.B. ASS) erhöht das Blutungsrisiko. Die Indikation für die Gabe von ASS zusätzlich zu Rivaroxaban muss streng geprüft werden und sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen.
- Am Aufnahmetag wurde ein klinisch relevanter Rivaroxaban-Spiegel von 0,12µg/ml gemessen, der bis zum Tag 3 entsprechend abfiel, parallel dazu stieg die Thrombingenerierung an.

### 5.3 Überdosierung von Rivaroxaban

**Notfall:** 72-jährige Patientin, Suizidversuch mit Rivaroxaban 7 Tbl. à 20mg. Intrazerebrale Einblutung in altes Infarktareal mit klinischer Insultsymptomatik.

**Rivaroxaban** 1x 20mg wegen Vorhofflimmerns (hohes Risiko bei bereits stattgehabtem A.-cerebri-media-Insult).

**Labor:** Der Quick-Wert beträgt 39%, die INR 2,11, die aPTT 36", die TZ 17". Die Rivaroxaban-Spiegel (Biophen® DiXa-I, chromogener Anti-Xa-Assay, Fa. Hyphen BioMed) fallen von initial 0,25µg/ml innerhalb von ca. 24 Stunden auf unter 0,05µg/ml ab.

**Management:** 2.000 IE PKK

Innerhalb von 21 Stunden nach Intoxikation sind die Gerinnungswerte (Quick/INR) wieder normal.

**Antikoagulation:** Rivaroxaban pausiert; Wiederaufnahme der Antikoagulation von psychiatrischem Konsil abhängig.

**Verlauf:** Der klinische Verlauf war unspektakulär, die Blutung vergrößerte sich nicht, es kam auch zu keinen weiteren Blutungen. Der weitere Verlauf gestaltete sich günstig.

(Dieser Fall wurde von Hans-Peter Haring vorgestellt.)

**Empfehlung:** Es gibt für diese Situation – intrakranielle Blutung aufgrund von Überdosierung – derzeit kein Routinemanagement. Im konkreten Fall ist – vor allem aus forensischen Gründen – einerseits die Bestimmung des Rivaroxaban-Spiegels und andererseits die Verabreichung eines Prothrombinkomplexkonzentrats empfehlenswert.

#### Anmerkung:

- Bei Überdosierung ohne Blutungskomplikation sollte der Patient vorerst nur überwacht werden. Es gibt keine Daten über die Sinnhaftigkeit von spezifischen prothrombotischen Maßnahmen (z.B. Prothrombinkomplexkonzentrate).
- Die Gabe von Aktivkohle (1g/kg KG p.o.) bei gesicherter Einnahme von Rivaroxaban innerhalb der letzten zwei Stunden kann erwogen werden.

### 5.4 Zerebraler Insult

Derzeit ist kein Fall eines zerebralen Insults als Folge einer Rivaroxaban-Therapie in zugelassener Dosierung in Österreich bekannt. Generell gibt es dazu nur ganz wenige Daten. Die Österreichische Schlaganfallgesellschaft empfiehlt, keine Lyse durchzuführen, wenn Rivaroxaban im Plasma nachweisbar ist. Wenn unklar ist, ob eine Einnahme erfolgte, und/oder an der Einrichtung die entsprechenden Labortests nicht durchgeführt werden können, wird ebenfalls von der Lyse abgeraten.

### 5.5 Akutes Abdomen

**Notfall:** 64-jährige Patientin, akutes Abdomen mit Ileus (Februar 2013)

**Rivaroxaban** 1x 20mg seit Jänner 2013 zur Langzeitprophylaxe nach Pulmonalembolie.

**Sonstige Erkrankungen:** Jänner 2012 Pulmonalembolie bei primärem Peritonealkarzinom und Endometriumkarzinom; Antikoagulation mit 2x 10.000IE Dalteparin; Chemotherapie mit Carboplatin/Docetaxel; seit September 2012 Bevacizumab als Erhaltungstherapie.

**Management:** Akuter Eingriff (Dg.: Dünndarmnekrose aufgrund von Torsion → Dünndarmresektion). Die intraoperative Blutstillung gestaltete sich schwierig. Das Hb fällt von 15,0g/dl auf 10,4g/dl ab. Postoperativ findet sich in der CT ein Hämatom von 13 x 11cm; der minimale Hb-Wert liegt bei 7,4g/dl, die Patientin erhält insgesamt acht Erythrozytenkonzentrate.

**Verlauf und Antikoagulation:** Zunächst wurde ein konservatives Vorgehen unter niedrig dosierter Antikoagulation mit Dalteparin und antibiotischer Therapie versucht. Am 23. postoperativen Tag musste jedoch bei fehlender Besserung eine Relaparotomie mit Entfernung eines infizierten Hämatoms durchgeführt werden.

(Dieser Fall wurde von Reinhold Függer vorgestellt.)



### Empfehlung:

- Bei akuter, vitaler Operationsindikation (Level 1, z.B.: akut spritzende Blutung, rupturierendes Aortenaneurysma, blutender, instabiler Patient) und Fehlen einer alternativen Therapieoption ist ein sofortiger Eingriff auch unter Rivaroxaban notwendig, ein Abwarten ist nicht möglich. Postoperativ muss der Patient stabilisiert werden, sekundäre Hämatomausräumung bei Infektion je nach Klinik und Befunden.
- Bei dringlicher Indikation (Level 2, z.B.: septische Niere, Hohlorganperforation, Mesenterialschämie u.v.a.) muss der Patient nach spätestens drei Stunden in den Operationssaal gebracht werden.
- Bei Level 3 (Indikation zur Versorgung im Verlauf, z.B. akute Galle, akute Appendizitis) muss innerhalb von drei bis sieben Stunden operiert werden. Die Notwendigkeit des Eingriffs und eine mögliche Verschiebung auf 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban sollten individuell entschieden werden.

### 5.6 Polytrauma

**Notfall:** 32-jähriger Patient, Polytrauma nach Verkehrsunfall; Patient kommt intubiert beatmet, hämodynamisch und respiratorisch instabil, mit einer Pupillendifferenz links > rechts und instabilem Thorax; Verletzungen am Ellbogen, am Daumen, eine offene Oberschenkelfraktur sowie eine Schwellung und Verhärtung des linken Unterschenkels.

**Anamnese:** Erhebung, wie zumeist in der Traumatologie, nicht möglich.

**Management:** Insgesamt 14 relevante Diagnosen, u.a. Hirnödeme, beidseitiger Pneumothorax, Herzkontusion, Ruptur von Leber und Milz, Ruptur des Iliosakralgelenks und Schambeinfraktur, Luxationsfraktur des Ellbogens, Fraktur des Acetabulums sowie Frakturen der unteren Extremität. Bei massiver freier Flüssigkeit intraabdominell Laparotomie mit Splenektomie, Leberübernähung und Applikation von TachoComb<sup>TM</sup>. Anschließend, nach Erreichen der hämodynamischen Stabilität, Stabilisierung der Extremitäten, Beseitigung des Kompartmentsyndroms links, Versorgung der Oberschenkelfrakturen links, Versorgung des Ellbogens links mit Verschraubung, Versorgung der offenen Daumengelenks-Luxationsfraktur mit Bohrdraht.

*(Dieser Fall wurde von Stefan Marlovits vorgestellt.)*

**Empfehlung:** Bei einem Polytrauma ist, unabhängig von der Frage, ob der Patient Rivaroxaban eingenommen hat, streng nach folgendem Algorithmus der Traumatologie vorzugehen. Dieser lautet:

- Kreislaufstabilisierung
- Lungenröntgen, Sonographie Abdomen
- CT: kranial, Thorax, Abdomen, Becken
- Extremitätenröntgen
- DiTe-Impfung, Verabreichung von Antibiotika
- Operation

Bei hämodynamisch instabilen Patienten muss zunächst die Blutungsquelle lokalisiert und gestoppt werden, dann erfolgt die weitere diagnostische Abklärung.

Bezüglich allfälliger Gerinnungsprobleme wird nach dem Prinzip „Zuwarten und Damage-Control“ vorgegangen. Spezifische Maßnahmen hinsichtlich Rivaroxaban erübrigen sich in einer solchen Situation, da einerseits die lebenserhaltenden Maßnahmen nach traumatologischem Algorithmus im Vordergrund stehen und andererseits häufig durch starken Blut(Plasma)-Verlust mit nachfolgendem Ersatz durch Erythrozytenkonzentrate kaum mehr relevante Wirkstoffmengen vorhanden sind.

### 5.7 Herz-Thorax-Chirurgie

**Notfall:** 49-jähriger, massiv adipöser Patient (BMI 38kg/m<sup>2</sup>) wird auf der Intensivstation zur Evaluierung bezüglich einer Kunstherzimplantation (Auswurffraktion 5%) evaluiert.

**Rivaroxaban** 1x 15mg wegen Vorhofflimmerns.

**Labor:** Hb 13,6g/dl, Thrombozyten 150G/l, CRP 10,4mg/dl, Harnstoff 76,7mg/dl, Kreatinin 1,68mg/dl, KrCl 46,2ml/Min, GPT 55U/l, GOT 53U/l, Gamma-GT 667U/l, Cholinesterase 2,88kU/l, ALP 179U/l, LDH 250U/l. Normotest 51%, aPTT 41,9", TZ 13,6", Fibrinogen 584mg/dl, Antithrombin 85%, Anti-Xa-Einheiten (NMH) 0,37IE. Thrombelastographie (ROTEM<sup>®</sup>): normale Werte.

**Verlauf:** Intraoperativ mussten lediglich ein Thrombozytenkonzentrat sowie 3.000 IE eines PKK verabreicht werden.

*(Dieser Fall wurde von Barbara Steinlechner vorgestellt.)*

**Empfehlung:** Präoperativ detaillierte Medikamentenanamnese (Plättchenhemmer, CYP3A4-Inhibitoren, Zeitpunkt der letzten Rivaroxaban-Dosierung) erheben. Blutungsrisiko präoperativ anhand des HAS-BLED-Scores (bei Patienten mit Vorhofflimmern) bestimmen. Im klinischen Routinebetrieb steht derzeit kein Labortest für Rivaroxaban zur Verfügung. Deshalb sollten globale Gerinnungstests (Quick/INR, aPTT) verwendet werden. Blutprodukte (10 Ery- und 2 Thrombozytenkonzentrate) sowie PKK (20–25IE/kg) bereitstellen. Tranexamsäure im Bedarfsfall 1–1,5g i.v. unmittelbar präoperativ (Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion).



### Anmerkung:

- Der Hb-Zielwert liegt bei 7–9g/dl.
- Point-of-care-Tests (ROTEM®, Multiplate®) prä-, intra- und postoperativ haben keinen spezifischen Stellenwert zur Überwachung von mit Rivaroxaban antikoagulierten Patienten. Ihre Verwendung soll den geltenden Maßnahmen der Routineversorgung des jeweiligen Zentrums entsprechen.

### 5.8 Angiointerventioneller Eingriff bei pAVK III–IV

**Notfall:** 84-jährige Patientin hat seit dem Vortag Schmerzen in der linken Wade beim Gehen. In der Nacht starker Ruheschmerz der linken unteren Extremität mit kaltem, teilweise lividem Vorfuß und blassen Zehen. Zustand nach zweimaliger Katheterrevaskularisation der linken UE inklusive Stents; st.p. Schrittmacherimplantation und Aortenklappenersatz (Bioprothese).

**Rivaroxaban** 1x 20mg wegen Vorhofflimmerns; letzte Einnahme um 7 Uhr früh.

**Labor:** PTZ 65%, INR 1,28, aPTT 32,3", KrCl 64ml/Min.

**Management:** Da bei der Patientin eine kritische Ischämie der linken UE besteht, wird primär der Entschluss zur Revaskularisation gefasst, da bei durch Rivaroxaban beeinflusster plasmatischer Gerinnung das chirurgische Vorgehen als risikoreicher eingestuft wird.

**Verlauf:** Da die Muskelenzyme normal waren, wurde nach zwölf Stunden die plasmatische Gerinnung kontrolliert und bei normaler PTZ ein Lysekatheter gelegt. Die Lyse wurde problemlos und erfolgreich durchgeführt. Wäre eine sofortige Intervention vonnöten gewesen, wäre die Entscheidung in Richtung Aspiration bzw. primäre Stentimplantation gegangen.

*(Dieser Fall wurde von Marianne Brodmann vorgestellt.)*

**Empfehlung:** Wenn ein Zuwarten klinisch möglich ist, sollten einige Stunden abgewartet werden. Wenn aufgrund der akuten Ischämie kein Zuwarten möglich ist, sollte versucht werden, den Thrombus unter voller Antikoagulation zu aspirieren. Gelingt dies nicht, so sollte ein Prothrombinkomplexkonzentrat (25–50IE/kg) gegeben und akut operiert werden. Ein primäres Stenting unter Filterprotektion stellt aufgrund der damit verbundenen Notwendigkeit für eine Tripletherapie keine Option dar, weil diese mit einem stark erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist und für Rivaroxaban keine Daten für periphere Gefäßeingriffe vorliegen.

### 5.9 Kardiinterventioneller Eingriff bei akutem Koronarsyndrom

**Notfall:** 63-jährige Patientin mit akutem Koronarsyndrom

**Rivaroxaban** 1x 20mg wegen Vorhofflimmerns; letzte Einnahme wahrscheinlich am Vortag.

**Sonstige Erkrankungen:** bekannte KHK mit Mehrgefäß-erkrankung, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus.

**Labor:** CPK 92U/l, Troponin negativ, Kreatinin 1,1mg/dl, GFR 51 ml/Min.

**Management:** 600mg Clopidogrel und 500mg ASS i.v., weiters im Rahmen der Koronarangiographie 5.000 IE unfraktioniertes Heparin und Abciximab. Es wird von rechts inguinal ein Drug-eluting-Stent implantiert.

**Verlauf:** Postinterventionell Patientin kardial beschwerdefrei mit unauffälligem EKG. Allerdings bestehen Schmerzen und Schwellung der rechten Leiste und ein massives Hämatom. Sonographisch findet sich ein Pseudoaneurysma mit relativ breitem Stichkanal. Es erfolgt eine – initial scheinbar erfolgreiche – Thrombininjektion. Das Pseudoaneurysma besteht jedoch weiter, so dass nach neuerlicher Angiographie von der kontralateralen Seite schließlich ein Stent-Graft implantiert werden muss, mittels dessen die Okklusion des Pseudoaneurysmas gelingt.

*(Dieser Fall wurde von Martin Schillinger vorgestellt.)*

**Empfehlung:** Bei kardiologisch-interventionellen Eingriffen sollte die Kombination von Rivaroxaban mit Heparin und einem Thrombozytenfunktionshemmer gemieden werden.

Weiters ist empfehlenswert, statt des inguinalen einen transradialen Zugang zu wählen, besonders dann, wenn der Patient unter Rivaroxaban steht.

### 5.10 Pathologische Gerinnungstests

Bei einem Patienten wird ein großer Gerinnungsstatus angefordert. PTZ, Normotest und Thrombinzeit sind normal. Die aPTT ist in drei verschiedenen Testsystemen verlängert. Hier ist u.a. ein Faktormangel oder das Vorhandensein eines Lupus-hemmstoffs zu erwägen. Aufgrund des Wirkmechanismus von Rivaroxaban am Faktor Xa ist eine Beeinflussung der aPTT sowie der PTZ und auch verschiedener Einzelfaktorentests zu erwarten. Allerdings ist zu bedenken, dass durch die Zusammensetzung der verwendeten Reagenzien die Empfindlichkeit der PTZ als auch der aPTT auf Rivaroxaban unterschiedlich ausgeprägt ist [14–16]. Oft findet man eine (unterschiedlich starke) Unterschätzung von Einzelfaktoraktivitäten [17], was leicht zur entsprechenden Fehlinterpretation eines Gerinnungsbefundes führen kann.

Bezüglich des Einflusses von Rivaroxaban auf die verschiedenen Gerinnungstests ist zu sagen, dass eine Bestimmung im Talspiegel am ehesten relevante Werte ergibt. Eine Lupus-hemmstoff-Diagnostik sollte hingegen unter Rivaroxaban wegen der hohen Wahrscheinlichkeit falsch positiver Resultate nicht durchgeführt werden [18].

Beim beschriebenen Patienten wurde ein erhöhter Anti-Xa-Wert gefunden, der auf die Einnahme von Rivaroxaban zurückzuführen war.

(Dieser Fall wurde von Peter Quehenberger vorgestellt.)

**Empfehlung:** Die Beeinflussung von Gerinnungstests durch Rivaroxaban hängt von der Medikamentenkonzentration (abhängig von Dosis und Zeit nach Einnahme) bzw. von den verwendeten Tests und Reagenzien ab. Daher sollte die Blutabnahme im Talspiegel erfolgen. Eine optimale Kommunikation zwischen Einsender und Labor kann die Fehlinterpretation eines Gerinnungsbefundes verhindern.

## 6. Zusammenfassung

Rivaroxaban ist ein potentes gerinnungshemmendes Medikament, für das sämtliche grundsätzlichen Regeln und Maßnahmen für die Behandlung von Patienten mit Antikoagulanzen gelten. Dazu zählen:

- Erstellung von zentrumsbezogenen Richtlinien sowie eines Maßnahmenplans
- Kenntnis der Blutgruppe des Patienten
- Sicherstellung des Vorhandenseins von Blutprodukten und Gerinnungsfaktorenkonzentraten
- Management des Patienten basierend auf dem Blutungs- und Thromboserisiko
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Tabelle 5 gibt einen Überblick über Maßnahmen im Fall von Blutungen bei Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Grundsätzlich sind Maßnahmen bei Blutung unter Rivaroxaban in zwei Kategorien zu unterteilen:

- allgemeine Maßnahmen, die im Prinzip bei allen Blutungen in mehr oder weniger analoger Weise gelten (hier verweisen wir speziell auch auf die Empfehlungen der European Society of Anaesthesiology [19]),
- spezifische auf Rivaroxaban abgestimmte prothrombotische Maßnahmen, die je nach Schweregrad der Blutung unterschiedlich sind.

Die kurze Halbwertszeit von Rivaroxaban (5–9 Stunden bei Jüngeren, > 11–13 Stunden bei Älteren) ist für das Management von Blutungen und Notfällen von besonderer Bedeutung und sollte immer in den Entscheidungsweg einfließen.

### Spezifische Gerinnungstests

In schwerwiegenden Fällen und/oder Verläufen kann der Nachweis einer Faktor Xa-Hemmung mittels chromogenen Tests in Erwägung gezogen werden. Eine nicht nachweisbare Anti-Xa-Aktivität schließt eine klinisch relevante Faktor-Xa-Hemmung durch Rivaroxaban mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

Es gibt kommerziell erhältliche Gerinnungstests, mit denen die Anti-Xa Wirkung von Rivaroxaban erfasst werden kann (z.B. Biophen® DiXa-I, Fa. Hyphen BioMed). Die routinemäßige Verwendung dieser Tests bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten ist nicht indiziert. Es ist unbekannt, ob und in welchem Ausmaß das Ergebnis dieser Tests mit einem Blutungsrisiko oder einem Thromboembolierisiko korreliert. Daher gibt es auch keine sichere Indikation für die Verwendung dieser Tests in anderen klinischen Situationen. Im Fall von komplexen und klinisch schwerwiegenden Verläufen kann die Durchführung dieser Tests in Erwägung gezogen werden.

Sollten die Laborkontrollen sehr rasch (innerhalb von zwei Stunden) nach Einnahme von Rivaroxaban erfolgen, könnten die Gerinnungstests noch normal oder nur grenzwertig verändert sein. Gegebenenfalls empfiehlt sich eine Kontrolle im Intervall. ■

### Allgemeine Tipps für die Praxis

- Indikation für Rivaroxaban exakt prüfen
- Kontraindikationen streng beachten
- Dosierung entsprechend Indikation und Nierenfunktion; Nierenfunktion überwachen und sicherstellen
- Standardisierte Gerinnungs- und Blutungsanamnese erheben
- Niedrigere Dosis von Rivaroxaban (15mg) bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung in Erwägung ziehen
- Kombination von Rivaroxaban mit thrombozytenfunktionshemmenden Substanzen aufgrund der erhöhten Blutungsneigung nur mit Vorsicht
- Rivaroxaban plus duale Thrombozytenfunktionshemmung nicht empfohlen\*
- NSAR mit langer Halbwertszeit (Retardpräparate) aufgrund ihrer thrombozytenfunktionshemmenden Wirkung nicht oder nur kurzzeitig verwenden
- Eine automatische Umstellung von Patienten, die unter VKA geblutet haben, auf ein direktes orales Antikoagulans ist nicht immer sinnvoll
- Bei Anforderung von Gerinnungstests sollte eine Angabe der letzten Rivaroxabangabe und -dosis erfolgen.

\*) Außer bei Rivaroxaban 2,5 mg 2x tgl. in der Indikation akutes Koronarsyndrom

**Tab. 5: Maßnahmen bei Blutung unter Rivaroxaban**

<b>Allgemeine Maßnahmen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Einschätzung des Schweregrades der Blutung und des Thromboserisikos</li> <li>● Lokalisation der Blutung</li> <li>● Kompression/Intervention/Operation</li> <li>● Überwachung des Patienten (zumindest Pulsoxymetrie u./o. direkte Aufsicht)</li> <li>● Kreislaufstabilisierung, Hypertoniemanagement</li> <li>● Erythrozytenkonzentrate</li> </ul>
Andere Blutprodukte (Thrombozytenkonzentrat, FFP, Fibrinogen) <ul style="list-style-type: none"> <li>● bei Verlust- oder Verdünnungs-koagulopathie</li> <li>● bei Hypofibrinogenämie</li> <li>● Thrombozytenkonzentrat besonders auch bei zusätzlicher Einnahme plättchenfunktionshemmender Substanzen</li> </ul>
Tranexamsäure (Cyklokapron®): 3x 2 Tbl. tgl. p.o., 10–30mg/kg i.v. alle 6 h

<b>Spezifische prothrombotische Maßnahmen</b>			
<b>Leichte/klinisch irrelevante Blutung</b>	<b>Mittelschwere/ klinisch relevante Blutung</b>	<b>Schwere/ lebensbedrohliche Blutung</b>	
1. Dosis/Zeitpunkt der letzten Einnahme von Rivaroxaban feststellen			
2. Rivaroxaban weiter	2. Rivaroxaban verschieben/pausieren (Thromboserisiko abwägen)	2. Rivaroxaban pausieren	
3. Lokale Maßnahmen (Kühlung, Kompression)	3. Labor: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Blutbild</li> <li>● PTZ, aPTT, Fibrinogen</li> <li>● Nierenfunktion</li> </ul>	3. Labor: ** <ul style="list-style-type: none"> <li>● Blutbild</li> <li>● PTZ, aPTT, Fibrinogen</li> <li>● Nierenfunktion</li> </ul>	
	4. Bei anhaltender Blutung und Wirkung von Rivaroxaban: PKK* (25–50IE/kg i.v.)	4. PKK* (25–50IE/kg i.v.)	5. Wenn Blutung nicht sistiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>● PKK* wiederholen</li> <li>● Rekombinanter Faktor VIIa (90µg/kg) oder FEIBA® (40–80IE/kg)</li> </ul>
		6. Weitere Maßnahmen je nach Blutverlust/ Begleitkoagulopathie	

\*) Mit PKK sind hier und auch an anderen Stellen des Textes, soweit nicht anders angegeben, nichtaktivierte 4-Faktoren-Prothrombinkomplexkonzentrate gemeint (s. Text Abschnitt 4)

\*\*) Siehe Absatz „Spezifische Gerinnungstests“ auf Seite 10

Quelle: Autoren



# Rivaroxaban – Management von Notfällen und Blutungen

## LITERATUR:

1. Kubitzka D et al.: Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(4):412-421
2. Kubitzka D et al.: Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(12):873-880
3. Xarelto: Summary of Product Characteristics, November 2012. [http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto-Prescribing\\_Information-Nov-2012.pdf](http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto-Prescribing_Information-Nov-2012.pdf). Letzter Zugriff: 2013/04/05.
4. Austria Codex online: 2013. Fachinformation Xarelto® Filmtabletten. [www.pharmazie.com](http://www.pharmazie.com). Letzter Zugriff: 2013/04/05.
5. Kubitzka D et al. EFORT 2007. Poster
6. Kubitzka D et al. *Blood* 2006;108(Abstrakt 905)
7. Kubitzka D et al.: Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47(2):218-226
8. Patel MR et al.: Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-891
9. Halperin JL et al. *AHA* 2012.
10. Bauersachs R et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-2510
11. Büller HR. *ASH* 2012. Poster
12. Fromm M: 2003. [http://www.charite.de/klinphysio/lehre/a\\_phy\\_niere\\_cockgault.htm](http://www.charite.de/klinphysio/lehre/a_phy_niere_cockgault.htm). Letzter Zugriff: 2013/05/09.
13. 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):1573-1579
14. Douxfils J et al.: Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012;130(6):956-966
15. Samama MM et al.: Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;103(4):815-825
16. Tripodi A: The laboratory and the new oral anticoagulants. *Clin Chem* 2013;59(2):353-362
17. Gerotziafas GT et al.: Optimisation of the assays for the measurement of clotting factor activity in the presence of rivaroxaban. *Thromb Res* 2012;129(1):101-103
18. Merriman E et al.: Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost* 2011;105(2):385-386
19. Kozek-Langenecker S et al.: Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(6):270-382
20. Manesh R, Patel et al.: Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *NEJM* 2011, Vol 365, No 10, 883-891

**FACHKURZINFORMATION:** Xarelto 15 mg / 20 mg Filmtabletten: qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 15 mg-Filmtablette enthält 24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat), Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (3350), Titanoxid (E171), Eisen(III)oxid (E172). Anwendungsgebiete: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung, wie z.B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Apixaban, Dabigatran etc.), außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft u. Stillzeit. Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise: Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen bei Patienten: mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), - die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten, - mit einem erhöhten Blutungsrisiko und, da keine Daten vorliegen, bei Patienten: - unter 18 Jahren, - mit künstlichen Herzklappen, - mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, - die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten: - mit erhöhtem Blutungsrisiko, - mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min), - mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen, - die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, - die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung sowie für Patienten mit einer TVT/LE, deren abgeschätztes Blutungsrisiko überwiegt gelten spezielle Dosisempfehlungen. Xarelto enthält Lactose. Nebenwirkungen: Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale u. abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt, Nierenfunktionseinschränkung, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, postoperative Blutungen, Bluterguss, Wundsekretion. Gelegentlich: Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, Unwohlsein, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut, LDH, Lipase, Amylase, GGT. Selten: Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma (gelegentlich beobachtet bei der Präventionstherapie nach einem ACS nach perkutaner Intervention). Häufigkeit nicht bekannt: Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. Inhaber der Zulassung: Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. Verschreibungs-/Apothekenpflicht: NR, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: Mai 2013

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Schloss 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 0699/11616333; Geschäftsführung: Karl Buresch; Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. ÖÄZ-Supplemente sind Verlagsbeilagen, die über medizinische Themen, Indikationen und einzelne Substanzen informieren; ÖÄZ-Supplemente werden durch Sponsoring finanziert. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** M. Brodmann, B. Dieplinger, H. Domanovits, S. Eichinger-Hasenauer, D. Fries, R. Függer, M. Gütl, H.-P. Haring, M. Hiesmayr, P. Kyrle, W. Lang, S. Marlovits, E. Minar, P. Perger, P. Quehenberger, M. Schillinger, B. Steinlechner, W. Sturm; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Archiv, **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 10.500 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firma Bayer 1307.0130.LGM.Xarelto