

# SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

## Pharma-News Schweiz

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2013; 31 (4)  
(Ausgabe für Schweiz), 23-31*

Homepage:

[www.kup.at/speculum](http://www.kup.at/speculum)

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



## Bayer HealthCare-News

## Umgang mit Xarelto® in der gynäkologischen Praxis

**X**arelto® (Rivaroxaban) ist ein oraler direkter Faktor-Xa-Hemmer und kann für die Antikoagulation in den zugelassenen Indikationen als Alternative zu den niedermolekularen Heparinen (NMH) sowie den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) eingesetzt werden. Immer mehr Patientinnen und Patienten werden in der Schweiz mit Xarelto® antikoaguliert. Die Wahrscheinlichkeit, dass Ihre Patientinnen im Bedarfsfall mit Xarelto® antikoaguliert werden, nimmt stetig zu. Ob eine Patientin Xarelto® oder ein anderes Antikoagulans einnimmt, hat gerade in der operativen Gynäkologie wichtige praktische Implikationen. So vereinfacht die Einnahme von Xarelto® zum Beispiel das perioperative Management gegenüber einer Antikoagulation mit VKA wesentlich. Nachfolgend finden Sie daher eine von Bayer (Schweiz) AG erstellte Zusammenfassung der aus Sicht des Gynäkologen wichtigsten Informationen zu Xarelto®.

Xarelto® hemmt selektiv und direkt den Faktor Xa, eine Serinprotease, die Prothrombin in Thrombin überführt und in der Blutgerinnungskaskade eine zentrale Rolle spielt. Xarelto® wird einmal täglich oral eingenommen und kann unabhängig von Alter, Körpergewicht und Nahrungsaufnahme in einer fixen Dosierung verabreicht werden. Die Dosierung richtet sich nach der Art der Indikation. Die Wirkung setzt rasch ein (2–4 Stunden). Eine regelmässige Kontrolle der Blutgerinnung und eine darauf basierende Dosisanpassung sind grundsätzlich nicht nötig.

Xarelto® ist in der Schweiz für folgende **5 Indikationen und Dosierungen** zugelassen (Stand Juli 2013)<sup>1</sup>:

(1) Thromboseprophylaxe nach grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Kniegelenkersatz



Xarelto® 10 mg  
1x täglich 1 Tablette

Fixe Dosierung –  
10 mg Tabletten können mit  
oder ohne Mahlzeit  
eingenommen werden.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sofern nicht anders referenziert, beziehen sich alle Aussagen auf die aktuell gültige schweizerische Xarelto-Fachinformation, Stand Juli 2013.

(2, 3) Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT) und von Lungenembolien (LE)



Woche 1–3

Xarelto® 15 mg

2x täglich 1 Tablette

Ab Woche 4

Xarelto® 20 mg

1x täglich 1 Tablette

21 Tage 2x täglich 15 mg Xarelto® gefolgt von 1x täglich 20 mg Xarelto®

Single-Drug Therapie –  
15 mg und 20 mg Tabletten  
mit einer Mahlzeit einnehmen.<sup>1</sup>

(4) Prophylaxe einer rezidivierenden TVT und LE



Xarelto® 20 mg

1x täglich 1 Tablette

Fixe Dosierung –  
20 mg Tabletten  
mit einer Mahlzeit einnehmen.<sup>1</sup>

(5) Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe systemischer Embolien bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern



Xarelto® 20 mg

1x täglich 1 Tablette

15 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min)

Fixe Dosierung –  
15 mg und 20 mg Tabletten  
mit einer Mahlzeit einnehmen.<sup>1</sup>

### Kontraindikationen für den Einsatz von Xarelto®

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung
- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Schwere Lebererkrankung und schwere Leberinsuffizienz mit relevant erhöhtem Blutungsrisiko sowie leichte und mässiggradige Leberinsuffizienz in Kombination mit Koagulopathie
- Akutes gastrointestinales Ulkus oder gastrointestinale ulzerative Erkrankungen
- Klinisch signifikante aktive Blutungen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Akute bakterielle Endokarditis

### Mögliche Nebenwirkungen

Im Allgemeinen ist die Behandlung mit Rivaroxaban gut verträglich. Trotzdem kann es zu Nebenwirkungen kommen. Häufige Nebenwirkungen sind Blutarmut, Übelkeit, Fieber, Erbrechen, Blutung, Blutergüsse, regionale Schwellungen oder Schmerzen der Arme und Beine, Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ohnmacht, Magenschmerzen und Verdauungsstörungen, erhöhte Herzfrequenz, niedriger Blutdruck, Hautausschlag und Jucken der Haut.

#### ■ Hinweise zu Massnahmen bei allgemeinen Blutungen

Die Massnahmen sollten individuell an den Schweregrad und den Ort der Blutung angepasst werden. Eine adäquate symptomatische Behandlung, z. B. mechanische Kompression, chirurgische Intervention, Flüssigkeitsersatz und hämodynamische Unterstützung, Blutprodukte oder Transfusion von Blutkomponenten, sollte in Betracht gezogen werden. Zurzeit ist kein spezifisches Antidot verfügbar.

Folgender Algorithmus wird in dieser Reihenfolge Schritt für Schritt empfohlen, sollte die Blutung nicht beherrscht werden können (adaptiert nach [1, 2]):

1. Anwendung von Tranexamsäure (initialer Bolus 1–2 g i.v.)
2. Einsatz von Desmopressin erwägen (0,3 µg/kg KG; cave: Hyponatriämie)
3. PCC-Präparate (20–25 IE/kg KG; insbesondere bei nachgewiesenem Rivaroxabanplasmaspiegel)

### Resorption und Elimination

Xarelto® wird schnell resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird 2–4 Stunden nach der oralen Gabe erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 80–100 %, sofern die höheren Dosierungen (15-mg- und 20-mg-Tabletten) mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Xarelto® hat eine ähnliche Pharmakokinetik wie die niedermolekularen Heparine (NMH). Das heisst, dass die Wirkung schnell einsetzt, nach 2–4 h das Maximum erreicht und auch relativ rasch wieder abflutet. Die Ausscheidung von Xarelto® erfolgt zu ca. 66 % via Abbauprozesse in der Leber und zu ca. 33 % als aktive Substanz via aktive Sekretion in den Urin.

### Perioperatives Management

Ein Bridging mit niedermolekularen Heparinen, wie es bei VKA häufig notwendig ist, ist bei einer Antikoagulation mit Xarelto® perioperativ nicht notwendig.

Gemäss Xarelto®-Fachinformation (FI) sieht die entsprechende Dosierungsempfehlung vor und nach invasiven Verfahren und (chirurgischer) Intervention wie folgt aus: „Falls ein invasives Verfahren oder eine chirurgische Intervention notwendig ist, sollte Xarelto® mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden. Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden. Xarelto® sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention möglichst bald wieder eingenommen werden, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine angemessene Hämostase gewährleistet ist.“

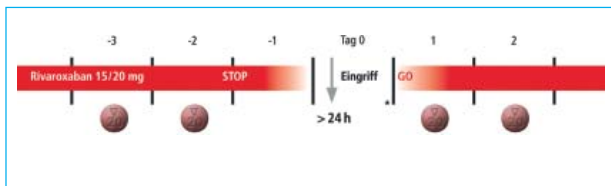
Der Schlüssel zum Umgang mit Xarelto® beim perioperativen Management ist die Abschätzung der patientenindividuellen Halbwertszeit (HWZ) von Xarelto® in Verbindung mit dem Abschätzen des Thrombose- und Blutungsrisikos. Abhängig von der individuellen HWZ können relevante Xarelto®-Plasmaspiegel länger als 24 h im Plasma nachgewiesen werden.

Ohne eine pathologisch eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion beträgt die HWZ von Xarelto® bei „jüngeren“ Patienten (≤ 75 Jahre) 5–11 h und bei „älteren“ Patienten (> 75 Jahre) 11–13 h. Diese Angaben sind nicht absolut zu sehen, sondern hängen von der allgemeinen Stoffwechselsituation der Patienten sowie von einer den Xarelto®-Plasmaspiegel beeinflussenden Komedikation ab.

Es gilt die Faustregel, dass ein Arzneimittel nach 4–5× HWZ komplett eliminiert ist [3]. Eine relevante Beeinflussung der Blutgerinnungstests durch Xarelto® ist in den meisten Fällen jedoch schon 24 h nach der letzten Einnahme von Xarelto® nicht mehr gegeben. Dies entspricht bei Patienten mittleren Alters (50 Jahre) ungefähr 3× HWZ (Restspiegel: 12,5 %) [4]. Nach der obigen Faustregel wäre Xarelto® bei diesen Patienten nach ca. 33 h (4× 8,3 Stunden) ausgeschieden. Bei älteren Patienten (> 75 Jahre) kann die HWZ bis zu 13 h betragen. Die Wartefrist bis zur kompletten Ausscheidung (4× HWZ) würde dann also ca. 52 h betragen.

Eine Niereninsuffizienz beeinflusst die HWZ von Xarelto® nur relativ gering. Bei Patienten mittleren Alters mit einer schweren Niereninsuffizienz wurde eine Verlängerung der HWZ von 8,3 h auf 9,5 h gemessen [4].

<sup>2</sup> In dieser Studie wurde bei nierengesunden Patienten mit einem mittleren Alter von 51 Jahren eine HWZ von 8,3 h beobachtet.



**Abbildung 1:** Xarelto® mindestens 24 h vor OP absetzen. Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden. Grafik aus den Guidelines der Expertengruppe „Rivaroxaban and anesthesiology“ [1].

■ **Dies bedeutet für das perioperative Management:**

Bei Eingriffen mit einem leichten bis mässigen Blutungsrisiko genügt es in den meisten Fällen, den Eingriff 24–36 h nach der letzten Einnahme von Xarelto® durchzuführen.

Sofern die Hämostase sichergestellt ist, kann ca. 6 Stunden nach dem Eingriff wieder mit der Xarelto®-Einnahme begonnen werden. Am nächsten Tag sollte die Patientin wieder auf den gewohnten Rhythmus der Einnahme entweder morgens oder abends wechseln.

Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko sollten die 4 HWZ Abstand zu der letzten Einnahme von Xarelto® eingehalten werden (Abb. 1) [1].

Es ist an dieser Stelle nochmals zu betonen, dass das Vorgehen individuell mit Blick auf das Alter der Patientin, einer das Blutungsrisiko zusätzlich beeinflussenden Komedikation sowie dem Thrombose- und Blutungsrisiko festgelegt werden sollte. Dies erfolgt ohne die Zuhilfenahme der Ergebnisse globaler Blutgerinnungstests, da diese zwar von Xarelto® in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel beeinflusst werden, jedoch keine Rückschlüsse auf das Ausmass einer Xarelto®-abhängigen Antikoagulation erlauben (siehe unten).

### **Einfluss auf die globalen Blutgerinnungstests**

Dank der kurzen Halbwertszeit von Xarelto® nimmt dessen Wirkung ähnlich rasch wieder ab wie die Wirkung von NMH. Das heisst, dass nach 16–24 h nur noch eine geringe Beeinflussung der Hämostase zu erwarten ist [5]. Zu diesem Zeitpunkt werden auch die globalen Blutgerinnungstests (PT [Quick/INR], aPTT etc.) nicht mehr entscheidend beeinflusst.

Die INR wird von Xarelto® in Abhängigkeit des Plasmaspiegels und des verwendeten Reagenz erhöht. Die INR kann aber bei einer Antikoagulation mit Xarelto® nicht zur Beurteilung der Hämostase verwendet werden. Gleiches gilt auch für die aPTT.

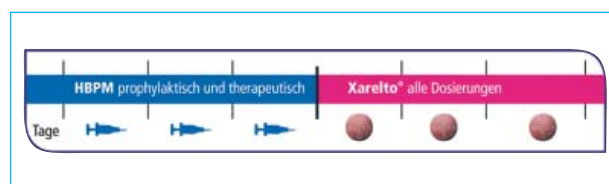
Falls man bei einem Patienten die von einer Antikoagulation unbeeinflusste Hämostase überprüfen möchte, sollte die Blutabnahme für die Durchführung der Tests daher 24 h nach der letzten Xarelto®-Einnahme, also kurz vor der nächsten fälligen Einnahme, erfolgen.

Die Plasmakonzentration von Xarelto® lässt sich analog der NMH mittels kommerzieller Anti-Faktor-Xa-Tests bestimmen. Dies ist in der täglichen Routine aber nicht notwendig, da bei Xarelto® unabhängig von Alter, Körpergewicht und Geschlecht eine fixe Dosierung eingesetzt wird.

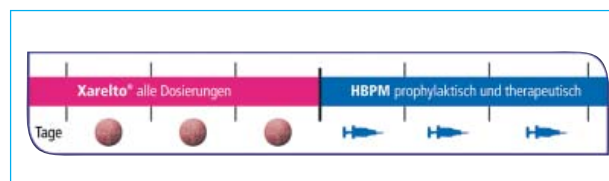
### **Was ändert sich für Sie in der gynäkologischen Praxis, falls Ihre Patientinnen mit Xarelto® antikoaguliert werden?**

Es besteht ein grundlegender Unterschied zu einer Antikoagulation mit VKA: Während bei VKA die Hämostase im Tagesverlauf gleichmässig beeinflusst wird, unterliegt dies bei Xarelto® zeitlichen Schwankungen **in Abhängigkeit** vom Zeitpunkt der letzten Einnahme. Dies liegt bei Xarelto® an der Kombination einer gegenüber Marcoumar® deutlich kürzeren HWZ und der Tatsache, dass Xarelto® den Faktor Xa direkt hemmt. Zur Erinnerung: VKA blockieren die Synthese bestimmter Gerinnungsfaktoren, haben auf die Gerinnung also eine indirekte Wirkung.

Die sich für Sie in der täglichen Routine daraus ergebenden Änderungen werden in Tabelle 1 ersichtlich.



**Abbildung 2:** Bei Patienten, die momentan ein parenterales Antikoagulant verabreicht bekommen, sollte mit der Xarelto®-Therapie 0–2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des parenteralen Arzneimittels begonnen werden oder zum Zeitpunkt des Absetzens einer Heparininfusion.



**Abbildung 3:** Die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans sollte zu dem Zeitpunkt verabreicht werden, an dem die nächste Xarelto®-Dosis eingenommen werden sollte.

Tabelle 1

Antikoagulation mit	
NMH oder VKA	Xarelto®
Sie führen den Eingriff unter voller Antikoagulation durch.	Xarelto® braucht in diesen Fällen ebenfalls nicht abgesetzt zu werden.
Sie planen den Eingriff unter voller Antikoagulation am Morgen/ in der ersten Wochenhälfte, damit bei Komplikationen der Tag/die Woche noch vor Ihnen liegt.	Dies ist auch bei einer Xarelto®-Patientin eine gute Vorsichtsmassnahme. Am besten führen Sie den Eingriff in dem Zeitfenster 16–24 h nach der letzten Einnahme von Xarelto® durch. Sie sollten also wissen, zu welchem Zeitpunkt Ihre Patientin Xarelto® normalerweise einnimmt und den Termin oder den Zeitpunkt der Xarelto®-Einnahme entsprechend planen.
Sie bestimmen vor dem Eingriff routinemässig die INR.	Entfällt, da die INR zwar durch Xarelto® verändert wird, dies aber mit Blick auf die Antikoagulation keine Aussagekraft hat.
Sie klären die Komedikation mit Blick auf eine zusätzliche Plättchenhemmung und damit eine Erhöhung des Blutungsrisikos ab.	Sie verfahren genau gleich.
Sie entscheiden sich für eine Unterbrechung der Antikoagulation mit VKA und stellen die Patientin auf niedermolekulare Heparine um (Bridging).	Ein Bridging ist bei Xarelto® nicht notwendig. Sie folgen einfach den Anweisungen für das perioperative Management (siehe oben).
Bei Blutungen wenden Sie während und nach der Behandlung bestimmte lokale Blutstillungsmethoden und -substanzen (z. B. Tranexamsäure) an.	Sie verfahren analog.
Anspruchsvolle Eingriffe führen Sie bisher grundsätzlich nur unter niedermolekularen Heparinen durch.	Sie können bei Xarelto® im Prinzip gleich verfahren wie bei den niedermolekularen Heparinen. Sie können aber auch vor dem Eingriff von Xarelto® auf niedermolekulare Heparine und später dann wieder zurück auf Xarelto® wechseln (Abb. 2, 3).

### Weitergehende Informationen

#### ■ **Expertenstellungnahmen/Guidelines in der Schweiz zum Einsatz von Xarelto®**

##### Anwendung von Rivaroxaban – Guidelines für die Anästhesiologie

- Empfehlungen aus anästhesiologischer und Notfallmedizinischer Sicht: <http://www.sgar-ssar.ch/anaesthesie/informationen-zu-medikamenten>

##### Fragen und Antworten zum Einsatz von Rivaroxaban (Xarelto®) in der Praxis

- Konsensus-Dokument der RivaMoS-Expertengruppe mit möglichst pragmatischen Antworten auf klinisch relevante Fragen aus der Praxis; Slide Kit: [http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/RivaPrax\\_Slide\\_kitV4\\_final\\_SEP2013.pdf](http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/RivaPrax_Slide_kitV4_final_SEP2013.pdf)
- Reprint in Deutsch der Originalpublikation (Rev Med Suisse 2013; 9: 1375–85): [http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/Artikel\\_SAEZ\\_dt\\_207x294.pdf](http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/Artikel_SAEZ_dt_207x294.pdf)

##### Quantifizierung von Rivaroxaban und Beeinflussung von Gerinnungstests bei Patienten mit Rivaroxaban (Xarelto®)

- Stellungnahme der Arbeitsgruppe RivaMoS: <http://www.sgh-ssh.ch/p7.html>

### Informationen von Bayer (Schweiz) AG

Auf der Webseite [www.xarelto.ch](http://www.xarelto.ch) finden Sie unter anderem im Downloadbereich interessante und nützliche Informationen und Materialien.

Für Bestellungen dieser Informationen als Druckversion, von Patientenausweisen sowie weiteren Materialien von Xarelto® können Sie uns telefonisch oder per E-Mail kontaktieren: Tel.: +41 (0)44 465 8220, Fax +41 (0)44 461 2264, E-Mail: [orders-hc@bayer.ch](mailto:orders-hc@bayer.ch)

Bei medizinischen Fragen zu Xarelto® können Sie uns gerne telefonisch oder per E-Mail kontaktieren: Tel.: +41 (0)44 465 8380, E-Mail: [medinfo@bayer.ch](mailto:medinfo@bayer.ch)

Literatur und gekürzte Fachkurzinformation siehe Seite 31

#### Verfasser des Artikels:



Bayer (Schweiz) AG  
Business Unit General Medicine  
CH-8045 Zürich, Grubenstrasse 6

## Actualités de Bayer HealthCare

## Utilisation de Xarelto® dans le contexte gynécologique

**X**arelto® (rivaroxaban) est un anticoagulant oral inhibiteur direct du facteur Xa. Il peut être utilisé pour l'anticoagulation dans les indications homologuées en tant qu'alternative aux héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et aux antagonistes de la vitamine K (AVK). De plus en plus de patients et de patientes en Suisse reçoivent un traitement anticoagulant par Xarelto®. La probabilité que vos patientes nécessitant une anticoagulation soient traitées par Xarelto® augmente constamment. Le fait qu'une patiente prenne Xarelto® ou un autre anticoagulant a des implications pratiques importantes en gynécologie, surtout dans le domaine chirurgical de cette discipline. Ainsi, la prise de Xarelto® simplifie par exemple beaucoup la gestion périopératoire en comparaison avec une anticoagulation par AVK. C'est pourquoi vous trouverez ci-dessous un aperçu créé par Bayer (Suisse) SA, présentant les informations les plus importantes sur Xarelto® du point de vue gynécologique.

Xarelto® inhibe de façon sélective et directe le facteur Xa, une sérine protéase qui transforme la prothrombine en thrombine et joue un rôle central dans la cascade de coagulation. Xarelto® est pris une fois par jour par voie orale et peut être administré à dose fixe indépendamment de l'âge, du poids et des repas. La dose dépend de l'indication. La prise d'effet est rapide (2 à 4 h). Les contrôles réguliers de la coagulation sanguine sont fondamentalement superflus, de même que les ajustements de la dose en fonction des contrôles.

Xarelto® est homologué en Suisse pour 5 indications et posologies (mise à jour de juillet 2013)<sup>1</sup>:

(1) Prévention des thromboses à la suite d'interventions orthopédiques majeures au niveau des membres inférieurs, par exemple prothèse de hanche ou de genou



Xarelto® 10 mg  
1 comprimé 1 fois  
par jour

Posologie fixe –  
les comprimés de 10 mg  
peuvent être pris avec ou  
sans repas.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sauf mention différente, tous les messages se réfèrent à l'information professionnelle de Xarelto actuellement applicable en Suisse, mise à jour de juillet 2013.

(2, 3) Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP)



Semaine 1-3  
Xarelto® 15 mg  
1 comprimé 2 fois  
par jour

A partir de la semaine 4  
Xarelto® 20 mg  
1 comprimé 1 fois  
par jour

21 jours Xarelto® 15 mg 2 fois par jour, puis Xarelto® 20 mg 1 fois par jour

Monothérapie –  
prendre les comprimés  
de 15 mg et 20 mg  
au cours d'un repas.<sup>1</sup>

(4) Prévention des récurrences de TVP ou d'EP



Xarelto® 20 mg  
1 comprimé 1 fois par jour

Posologie fixe –  
prendre les comprimés  
de 20 mg  
au cours d'un repas.<sup>1</sup>

(5) Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et prévention des embolies systémiques en présence d'une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire.



Xarelto® 20 mg  
1 comprimé 1 fois par jour

15mg lors de diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 30-49 ml/min)

Posologie fixe –  
prendre les comprimés  
de 15 mg et 20 mg  
au cours d'un repas.<sup>1</sup>

### Contre-indications à l'utilisation de Xarelto®

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition
- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse
- Hépatopathie grave et insuffisance hépatique sévère associées à un risque hémorragique significativement majoré ainsi qu'insuffisance hépatique légère à modérée ou associée à une coagulopathie
- Ulcère gastro-intestinal aigu ou affections gastro-intestinales ulcératives
- Saignements actifs cliniquement significatifs
- Grossesse et allaitement
- Endocardite aiguë d'origine bactérienne

### Les possibles effets indésirables

Le traitement par le rivaroxaban est généralement bien toléré. Il est néanmoins possible que des effets indésirables se manifestent. Les effets indésirables fréquents englobent: anémie, nausées, fièvre, vomissements, hémorragie, hématomes, gonflements régionaux ou douleurs des membres supérieurs et inférieurs, manque de force, fatigue, céphalées, vertiges, évanouissement, douleurs gastriques et troubles digestifs, fréquence cardiaque accrue, basse tension artérielle, éruption cutanée et prurit.

#### ■ Remarques concernant les mesures à prendre en cas d'hémorragies

Les mesures doivent être adaptées individuellement à la sévérité et à l'emplacement de l'hémorragie. Un traitement symptomatique adéquat – p. ex. compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire et soutien hémodynamique, produits sanguins ou transfusion de composants sanguins – doit être envisagé. On ne connaît actuellement pas d'antidote spécifique.

L'algorithme suivant est recommandé palier par palier dans l'ordre indiqué si l'hémorragie ne peut pas être contrôlée (Adapté d'après [1, 2]):

1. Administration d'acide tranexamique (bolus initial de 1 à 2 g par voie i.v.)
2. Envisager l'administration de desmopressine (0,3 µg/kg; attention au risque d'hyponatrémie)
3. Administration de CCP (20 à 25 UI/kg, surtout en présence d'une concentration sérique détectable de rivaroxaban)

### Absorption et élimination

Xarelto® est rapidement absorbé. La concentration plasmatique maximale est atteinte en l'espace de 2 à 4 h après l'administration orale. La biodisponibilité est de 80 à 100 % pour les doses élevées (comprimés de 15 mg ou de 20 mg) prises avec un repas.

La pharmacocinétique de Xarelto® est similaire à celles des héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Cela signifie que la prise d'effet est rapide; le maximum est atteint après 2 à 4 h et l'élimination par la suite est aussi relativement rapide. 66 % de la dose de Xarelto® sont éliminés par dégradation dans le foie et 33 % sont éliminés par sécrétion active dans les urines sous forme de substance active.

### Gestion périopératoire

Un bridging à l'aide d'héparines de bas poids moléculaire (souvent nécessaire pour les AVK) n'est pas nécessaire en période périopératoire lors d'une anticoagulation par Xarelto®.

Conformément à l'information professionnelle (IP) de Xarelto®, la recommandation posologique correspondante prévoit le déroulement suivant avant et après une intervention invasive (chirurgicale): «Si un procédé invasif ou une intervention chirurgicale est nécessaire, l'administration de Xarelto® devrait être arrêtée au moins 24 h avant l'intervention. Si l'intervention ne peut pas être repoussée, le risque hémorragique accru doit être évalué par rapport à la nécessité de l'intervention. Dans la mesure où la situation clinique le permet et à condition d'assurer une hémostase adéquate, le traitement par Xarelto® doit être repris dès que possible après le procédé invasif ou l'intervention chirurgicale.»

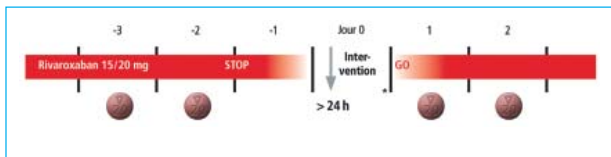
La clé du succès pour la gestion du traitement par Xarelto® dans le cadre de la prise en charge périopératoire dépend de l'estimation de la demi-vie de Xarelto® chez les patients individuels, combinée à l'estimation du risque de thrombose et d'hémorragie. Selon la demi-vie individuelle, il est possible que des taux plasmatiques significatifs de Xarelto® soient détectables plus de 24 h.

En l'absence d'une insuffisance hépatique et/ou rénale, la demi-vie de Xarelto® est de 5 à 11 h chez les patients «relativement jeunes» (jusqu'à < 75 ans) et de 11 à 13 h chez les patients «âgés» (> 75 ans). Ces indications ne sont pas à prendre dans un sens absolu: la demi-vie dépend de la situation métabolique globale du patient ainsi que d'une éventuelle comédication pouvant influencer les taux plasmatiques de Xarelto®.

En règle générale, on considère qu'un médicament est entièrement éliminé du corps après 4 à 5 demi-vies [3]. Dans la plupart des cas, Xarelto® n'exerce toutefois plus d'influence notable sur les tests de coagulation 24 h après la dernière prise. Cela correspond environ à 3 demi-vies (taux résiduel de 12,5 %) chez les patients d'âge moyen (50 ans) [4]. D'après la règle générale mentionnée ci-dessus, Xarelto® serait complètement éliminé après environ 33 h (4 × 8,3 h) chez ces patients. Chez les patients âgés (> 75 ans), la demi-vie peut aller jusqu'à 13 heures. Le délai d'attente jusqu'à une élimination complète (4 demi-vies) serait alors d'environ 52 h.

Une insuffisance rénale n'influence que relativement peu la demi-vie de Xarelto®. Une demi-vie prolongée à 9,5 h (au lieu de 8,3 h) a été constatée chez des patients d'âge moyen présentant une insuffisance rénale sévère [4].

<sup>2</sup>Dans cette étude, une demi-vie de 8,3 h a été observée chez des patients âgés en moyenne de 51 ans qui avaient une fonction rénale normale.



**Figure 1:** Arrêter l'administration de Xarelto® au moins 24 heures avant l'intervention. Si l'intervention ne peut être reportée, évaluer le risque d'hémorragies élevé par rapport à la nécessité d'une intervention. Illustration du Recommandations du groupe d'experts «Rivaroxaban and anesthesiology» [1].

#### ■ Pour la gestion périopératoire, cela signifie:

Lors d'interventions associées à un risque hémorragique léger à modéré, il suffit dans la majorité des cas de pratiquer l'intervention 24 à 36 h après la dernière prise de Xarelto®.

Si l'hémostase est assurée, la prise de Xarelto® peut recommencer 6 heures après l'intervention. Le lendemain, la patiente doit passer à nouveau à son rythme de prise habituel, avec administration du médicament soit le matin, soit le soir.

Pour les interventions associées à un risque hémorragique élevé, il est recommandé de respecter un délai de quatre demi-vies après la dernière prise de Xarelto® (Fig. 1) [1].

Nous soulignons ici encore une fois que la marche à suivre doit être définie de façon individualisée, avec prise en compte de l'âge de la patiente, d'une éventuelle comédication susceptible d'influencer le risque hémorragique et du risque de thrombose et d'hémorragie. Cette évaluation est faite sans recourir aux résultats de tests généraux de la coagulation, étant donné que ces tests – bien que leurs résultats soient influencés par Xarelto® en fonction du taux plasmatique – ne permettent pas de tirer des conclusions sur le degré de l'anticoagulation dépendant de Xarelto® (voir ci-dessous).

### Influence sur les tests généraux de la coagulation

Grâce à la courte demi-vie de Xarelto®, les effets diminuent environ aussi rapidement que ceux des HBPM. Cela signifie qu'après 16 à 24 h, on peut déjà considérer que l'hémostase n'est plus que faiblement influencée [5]. À ce moment, les tests généraux de la coagulation (TP [Quick/INR], TCA etc.) ne sont d'ailleurs plus influencés de façon décisive.

La valeur d'INR est accrue sous Xarelto® selon le taux plasmatique et le réactif utilisé. Mais elle ne peut pas être utilisée pour évaluer l'hémostase dans le cadre d'une anticoagulation par Xarelto®. Il en

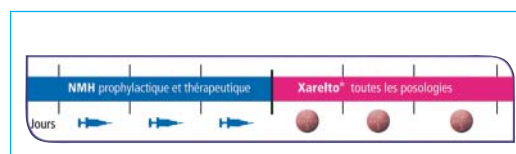
va de même pour le TCA. Lorsqu'on souhaite vérifier l'hémostase non influencée par l'anticoagulation chez un patient, la prise de sang pour les tests doit donc être faite 24 h après la dernière prise de Xarelto®, c'est-à-dire juste avant la prochaine prise prévue.

De façon analogue aux HBPM, la concentration plasmatique de Xarelto® peut être constatée à l'aide de tests commerciaux mesurant l'activité anti-facteur Xa. Ces tests ne sont pas nécessaires dans le cadre de la routine quotidienne, étant donné que Xarelto® est administré à dose fixe indépendamment de l'âge, du poids et du sexe.

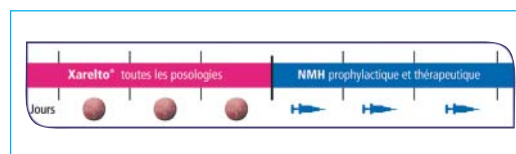
### Qu'est-ce qui change pour vous dans la pratique, dans le domaine de la gynécologie, si vos patientes sont anticoagulées par Xarelto®?

Il existe une différence fondamentale par rapport à l'anticoagulation par AVK: tandis que les AVK influencent l'hémostase de façon régulière au cours de la journée, l'hémostase sous Xarelto® varie en fonction du temps écoulé depuis la dernière prise. Ceci est dû au fait que Xarelto® a une demi-vie nettement plus courte que Marcoumar® et qu'il inhibe directement le facteur Xa. Nous rappelons que les AVK bloquent la synthèse de certains facteurs de coagulation et n'exercent donc qu'un effet indirect sur la coagulation.

Les changements qui en résultent pour vous dans votre travail quotidien sont présentés dans le tableau 1.



**Figure 2:** Chez les patients sous un traitement en cours avec un anticoagulant parentéral, le traitement par Xarelto® doit être commencé 0 à 2 heures avant le moment de la prochaine administration sinon prévue du médicament parentéral ou au moment de l'arrêt de la perfusion d'héparine.



**Figure 3:** La première dose de l'anticoagulant parentéral doit être administrée au moment prévu sinon pour la prise de la prochaine dose de Xarelto®.

Tableau 1

Anticoagulation par	
HBPM ou AVK	Xarelto®
Vous réalisez l'intervention sous anticoagulation complète.	Dans un tel cas, il n'est pas non plus nécessaire d'interrompre le traitement par Xarelto®.
Vous prévoyez l'intervention sous anticoagulation complète le matin/la première moitié de la semaine afin d'avoir encore la journée/la semaine devant vous en cas de complications.	C'est une bonne mesure de précaution, aussi chez une patiente traitée par Xarelto®. Le mieux est que l'intervention ait lieu 16 à 24 heures après la dernière prise de Xarelto®. Vous devez donc savoir à quelle heure votre patiente prend normalement Xarelto®, ce qui vous permet de prévoir l'heure de l'intervention ou la prochaine prise de Xarelto® en conséquence.
Vous contrôlez systématiquement l'INR avant l'intervention.	Superflu puisque l'INR, bien qu'il soit modifié par Xarelto®, n'a aucune valeur informative concernant l'anticoagulation.
Vous vérifiez la comédication avec prise en compte d'un éventuel effet antiagrégant plaquettaire additionnel, susceptible d'accroître le risque hémorragique.	Vous procédez exactement de la même façon.
Vous décidez d'interrompre l'anticoagulation par AVK et faites passer la patiente aux héparines de bas poids moléculaire (bridging).	Un bridging n'est pas nécessaire pour Xarelto®. Vous suivez simplement les instructions concernant la gestion périopératoire (voir ci-dessus).
Lors d'hémorragies, vous appliquez certaines méthodes et substances d'hémostase (p. ex. acide tranexamique) pendant et après le traitement.	Vous procédez de façon analogue.
À ce jour, les interventions exigeantes restent fondamentalement faites sous héparines de bas poids moléculaire.	Vous pouvez en principe procéder pour Xarelto® comme pour les héparines de bas poids moléculaire. Avant l'intervention, vous pouvez aussi passer de Xarelto® aux héparines de bas poids moléculaire, puis revenir à Xarelto® par la suite (voir les figures 2 et 3).

### Informations plus approfondies

#### ■ Prises de position d'experts / directives suisses pour l'utilisation de Xarelto®

##### Utilisation du rivaroxaban: directives pour l'anesthésiologie

- Recommandations du point de vue de l'anesthésiologie et de la médecine d'urgence: <http://www.sgar-ssar.ch/fr/anesthesie/informations-concernant-des-medicaments/>

##### Questions et réponses sur l'utilisation de rivaroxaban (Xarelto®) dans la pratique

- Document de consensus du groupe d'experts RivaMoS, avec des réponses aussi pragmatiques que possible aux questions cliniquement importantes concernant la pratique; Série de diapositives: [http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/RivaPrax\\_SlidekitV4\\_final\\_SEP2013.pdf](http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/RivaPrax_SlidekitV4_final_SEP2013.pdf)
- Tiré à part en allemand de la publication originale (Rev Med Suisse 2013; 9: 1375–85): [http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/Artikel\\_SAEZ\\_dt\\_207x294.pdf](http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/Artikel_SAEZ_dt_207x294.pdf) (Pour la version en français vous

êtes prié de contacter Bayer par e-mail ou par téléphone.)

##### Quantification du rivaroxaban et influence sur les tests de la coagulation chez les patients sous rivaroxaban (Xarelto®)

- Prise de position du groupe RivaMoS: <http://www.sgh-ssh.ch/p7.html>

### Informations de Bayer (Suisse) SA

Le site Internet [www.xarelto.ch](http://www.xarelto.ch) vous présente des informations et matériels intéressants, entre autres à télécharger dans la rubrique correspondante.

Vous pouvez nous contacter par téléphone ou par e-mail pour commander ces informations en version papier et d'autres matériels concernant Xarelto®: tél.: +41 (0)44 465 8220, fax +41 (0)44 461 2264, e-mail: [orders-hc@bayer.ch](mailto:orders-hc@bayer.ch)

Pour des questions d'ordre médical concernant Xarelto®, n'hésitez pas à nous contacter par téléphone ou par e-mail: tél.: +41 (0)44 465 8380, e-mail: [medinfo@bayer.ch](mailto:medinfo@bayer.ch)

**L'auteur de l'article:**

*Bayer (Suisse) SA  
Business Unit General Medicine  
CH-8045 Zurich, Grubenstrasse 6*

**LITERATUR / BIBLIOGRAPHIE:**

**1.** Guidelines der Expertengruppe „Rivaroxaban and anesthesiology“, überarbeitete Ausgabe März 2013 / Traitement par le rivaroxaban – Recommendations du groupe d'experts « Rivaroxaban and anesthesiology » version remaniée de mars 2013. <http://www.sgar-ssar.ch/anaesthesie/informationen-zu-medikamenten/>

**2.** HPC – Swissmedic informiert zum Risiko schwerer Blutungen in Zusammenhang mit der Einnahme von Dabigatran (Pradaxa®): Vorsichtsmassnahmen und therapeutische Empfehlungen / HPC – Swissmedic informe du risque de saignements sévères en relation avec la prise de dabigatran (Pradaxa®): Mises en garde et recommandations thérapeutiques. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/02369/index.html?lang=de>

**3.** Berthold H (Hrsg / ed). Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie. 1. Aufl. / 1<sup>e</sup> edition, Verlag / éditions Gustav Fischer, München-Jena, 1999.

**4.** Kubitza D, Becka M, Mueck W, et al. Effects on renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 703–12.

**5.** 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.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)