

Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Empfehlungen zum Einsatz der direkten
oralen Antikoagulanzen

Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®),
Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®)



2., überarbeitete Auflage

September 2016



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

40 ordentliche und etwa 130 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Aufgrund der häufig interessen geleiteten Informationsflut, der sich Ärztinnen und Ärzte in Deutschland in ihrem Praxis- und Klinikalltag gegenübersehen, legt die AkdÄ bei der Erarbeitung ihrer Produkte größten Wert auf die Unabhängigkeit der einbezogenen Mitglieder.

Die AkdÄ blickt auf eine lange Tradition zurück – eine Vorgängerorganisation wurde bereits 1911 gegründet. Seit 1952 besteht sie in ihrer heutigen Form.

Inhalt

Einführung zur 2., überarbeiteten Auflage 2016	4
Einführung zur 1. Auflage 2012	5
Zusammenfassung	6
Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern	9
Wann sollten DOAK eingesetzt werden?	9
Was muss bei besonderen Patientengruppen beachtet werden?	10
Wie ist das Vorgehen bei Blutungen unter DOAK?	11
Vorhofflimmern: Wann sollte antikoaguliert werden?	13
Die Wirkstoffe im Einzelnen	15
Vitamin-K-Antagonisten	15
Direkte Thrombinhemmer	18
Dabigatran (Pradaxa®)	18
Faktor-Xa-Hemmer aus der Gruppe der Xabane	22
Apixaban (Eliquis®)	22
Edoxaban (Lixiana®)	25
Rivaroxaban (Xarelto®)	28
Ausblick	30
Antidota	31
Dabigatran-Antidot: Idarucizumab	31
Ausblick	32
Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln	33
Was sagen andere Fachgesellschaften und Institutionen?	34
Arzneimittel zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: vergleichende Informationen	36
Abkürzungsverzeichnis	40
Literatur	42
Anhang	46
Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen	47
Impressum	50
Gerinnungskaskade (Schema)	51

Einführung zur 2., überarbeiteten Auflage 2016

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

seit der Publikation der 1. Auflage dieses Leitfadens im September 2012 sind in Deutschland zwei neue, nicht-Vitamin-K-abhängige oder direkte orale Antikoagulanzen¹ zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) auf den Markt gekommen: Apixaban (Eliquis[®]) und Edoxaban (Lixiana[®]), beides Faktor-Xa-Antagonisten aus der Gruppe der Xabane. Außerdem wurde im Herbst 2015 erstmals ein Antidot gegen ein DOAK zugelassen: Idarucizumab (Praxbind[®]) gegen den direkten Thrombinhemmer Dabigatran. Durch die Einführung dieser neuen Arzneimittel wird das Gebiet der oralen Antikoagulation zunehmend komplexer und eine Neuauflage des Leitfadens schien dringend geboten.

In der nun vorliegenden 2., überarbeiteten Auflage des Leitfadens möchten wir Ihnen die aktualisierten Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern vorstellen. Der Leitfaden soll die Informationen unabhängig von den Interessen pharmazeutischer Unternehmer zur Verfügung stellen und Orientierungshilfe für den behandelnden Arzt² sein. Die direkte Gegenüberstellung der Daten zu den einzelnen Arzneimitteln unterstützt den Arzt bei der Suche nach der für den individuellen Patienten jeweils optimalen Therapie.

Wir haben neue Daten zu Dabigatran und Rivaroxaban ergänzt und informieren über die neu zugelassenen DOAK und das Antidot gegen den direkten Thrombinhemmer Dabigatran. Für die Faktor-Xa-Antagonisten ist bisher kein Antidot zugelassen. Auch Labortests zur Überprüfung der Gerinnungshemmung bei den DOAK stehen nach wie vor nicht für Routinekontrollen zur Verfügung. Aus Sicht der AkdÄ sollte sich der Einsatz von DOAK auf Patienten beschränken, für die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon (z. B. Marcumar[®], Falithrom[®]) keine geeignete Therapieoption sind.³

Auch die überarbeitete Auflage des Leitfadens repräsentiert den Konsens der an der Erarbeitung beteiligten Mitglieder und des Vorstands der AkdÄ.

Dr. med. Gisela Schott

Dr. med. Katrin Bräutigam

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Dezember 2016

¹ Werden im Leitfaden als DOAK – direkte orale Antikoagulanzen – bezeichnet (anstatt NOAK), weil auch von der europäischen Zulassungsbehörde so benannt.

² Im Leitfaden wird zur Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form gewählt. Dies erfolgt ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

³ Diese Empfehlung der AkdÄ entspricht der von anderen Institutionen und Fachgesellschaften, u. a. der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (siehe Seite 34), unterscheidet sich aber von der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, die die Empfehlung der European Society of Cardiology übernommen hat und den primären Einsatz der DOAK empfiehlt. Wenn neue Erkenntnisse vorliegen, wird die AkdÄ überprüfen, ob sich aus ihnen Änderungen der hier dargestellten Position ergeben.

Einführung zur 1. Auflage 2012

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

warum ein Leitfaden zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern?

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende kardiale Rhythmusstörung, die bei 1–2 % der Bevölkerung auftritt. Die Prävalenz des Vorhofflimmerns nimmt mit dem Alter zu und beträgt bei 80-Jährigen 5–15 %. Vorhofflimmern birgt ein Risiko für verschiedene Komplikationen, so ist u. a. das Risiko für einen Schlaganfall fünffach erhöht. Ischämische Schlaganfälle unter Vorhofflimmern sind oft tödlich oder führen zu schweren Behinderungen (1).

Abhängig vom individuellen Risiko für einen Schlaganfall einerseits und schweren Blutungen andererseits wird für viele Patienten mit Vorhofflimmern eine antithrombotische Therapie mit einem oralen Antikoagulans (Vitamin-K-Antagonist, direkter Thrombinhemmer, Faktor-Xa-Hemmer) oder einem oder zwei Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen. Beide Möglichkeiten verhindern wirksam systemische Embolien, allerdings ist die orale Antikoagulation deutlich effektiver und wird – von Ausnahmen bei einem niedrigen Risiko für Schlaganfälle abgesehen – bevorzugt eingesetzt.

Als Standard für die orale Antikoagulation gilt die Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine) wie Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) oder Warfarin (Coumadin®). In den letzten Jahren sind neue Antikoagulanzen zur Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern zugelassen worden: Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Weitere orale Antikoagulanzen befinden sich gegenwärtig in der klinischen Erprobung. Die neuen oralen Antikoagulanzen werden damit beworben, dass sie so wirksam wie Vitamin-K-Antagonisten seien, dabei aber sicherer und einfacher in der Handhabung.

In diesem Leitfaden möchten wir Ihnen die Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) zur Prophylaxe von kardioembolischen Erkrankungen bei Vorhofflimmern vorstellen. Dafür geben wir zunächst einen kurzen Überblick über Vor- und Nachteile der eingesetzten Wirkstoffe sowie über wichtige Studienergebnisse, die Grundlage der Empfehlungen sind. Auch das Vorgehen bei Blutungen wird besprochen.

Als weiterführende Informationen stellen wir die gebräuchlichen Scores zum Abschätzen des Thromboembolie- und Blutungsrisikos bei Vorhofflimmern vor und führen Einzelheiten zu den Wirkstoffen auf. Abschließend werden Studienergebnisse zu Apixaban (Eliquis®) dargestellt – als Beispiel für orale Antikoagulanzen, für die eine Zulassung bei Vorhofflimmern erwartet wird.

Der Leitfaden repräsentiert den Konsens der an der Erarbeitung beteiligten Mitglieder und des Vorstands der AkdÄ.

Dr. med. Gisela Schott

Dr. med. Katrin Bräutigam

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

September 2012

Zusammenfassung

Zur Prophylaxe von kardioembolischen Ereignissen bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) werden Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Phenprocoumon, Warfarin u. a.) eingesetzt, deren Wirksamkeit gut belegt ist (2). Bei ihrer Anwendung besteht eine jahrzehntelange Erfahrung. Als Antidot, z. B. bei Blutungen, steht Vitamin K zur Verfügung, dessen Wirkung allerdings verzögert eintritt (siehe Arzneimittelprofil Seite 16 f.) (3). Kurzfristig kann der antikoagulatorische Effekt durch die Gabe von Prothrombinkomplex-Präparaten (PPSB) korrigiert werden.

Nachteile der VKA sind das relativ enge therapeutische Fenster und die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität in der therapeutischen Dosis. Darüber hinaus interagieren VKA mit verschiedenen Nahrungsmitteln und mit vielen Arzneimitteln. Aus diesen Gründen muss eine regelmäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirkung durch Bestimmung der „International Normalized Ratio“ (INR) durchgeführt werden, um Über- oder Unterdosierungen zu verhindern. Durch ein INR-Selbstmanagement kann die Antikoagulation optimiert werden (4). Unter den Nebenwirkungen der VKA hat das erhöhte Risiko für schwere und lebensbedrohliche Blutungen die größte Bedeutung (5-7).

Mit dem direkten Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®)⁴ und den Faktor-Xa-Hemmern aus der Gruppe der Xabane Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®) stehen direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) in der Indikation Prophylaxe von kardioembolischen Ereignissen bei nv-VHF zur Verfügung. In den randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien der DOAK wurde primär auf Nichtunterlegenheit geprüft. Dieses Ziel wurde in allen Studien erreicht: Schlaganfälle und systemische Embolien waren unter DOAK nicht häufiger als unter dem VKA Warfarin (bei Edoxaban nur unter dem Dosisregime 1 x 60 mg/d). Besser wirksam als Warfarin waren Dabigatran 2 x 150 mg/d und Apixaban (8-11). Der Vorteil war allerdings marginal — in 1000 Behandlungsjahren wurden mit Dabigatran 2 x 150 mg/d etwa sechs und mit Apixaban etwa drei Insulte oder Embolien mehr verhindert als mit Warfarin, d. h. etwa 170 bzw. 330 Patienten müssen für ein Jahr mit Dabigatran 2 x 150 mg/d bzw. Apixaban statt mit Warfarin behandelt werden, um einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie zusätzlich zu verhindern (12) (siehe Tabelle 1).

Schwere Blutungen traten unter DOAK im Vergleich zu Warfarin ähnlich häufig auf (Dabigatran 2 x 150 mg/d, Rivaroxaban) oder geringfügig seltener (Dabigatran 2 x 110 mg/d, Apixaban, Edoxaban 1 x 60 mg/d). Intrakranielle und lebensbedrohliche Blutungen waren unter allen DOAK seltener, gastrointestinale Blutungen traten unter Dabigatran 2 x 150 mg/d, Rivaroxaban und Edoxaban 1 x 60 mg/d im Vergleich zu Warfarin dagegen vermehrt auf (pro Jahr unter Dabigatran 2 x 150 mg/d und Rivaroxaban ca. 0,5 % häufiger, unter Edoxaban 0,3 % häufiger). Die Gesamtsterblichkeit war nur für Apixaban und nur grenzwertig signifikant gegenüber Warfarin vermindert.

Die Vorteile der DOAK waren in Zentren mit guter INR-Einstellung in den Warfarin-Armen der Zulassungsstudien nicht mehr sicher nachweisbar. In westeuropäischen Studienzentren war die Qualität der INR-Einstellung besser als in anderen Zentren.

Die schlechte Einstellung der INR-Werte unter Warfarin in vielen Studienzentren beeinträchtigt die Aussagekraft der Studienergebnisse und ihre Übertragbarkeit auf deutsche Versorgungsverhältnisse. Verschiedene aktuelle Untersuchungen haben in der Versorgung in Deutschland unter VKA eine mittlere „Time in Therapeutic Range, TTR“ (Zeit, in der die INR-Werte im therapeutischen Bereich liegen, bei nv-VHF 2–3) zwischen 64 % und 79 % ergeben (13-17). Sie liegt damit über der mittleren TTR unter Warfarin in den Zulassungsstudien zu den DOAK mit 55–65 % (8-11;18;19). Darüber hinaus gibt es weitere Kritik am Design und an der Durchführung der Studien (20-23). So wurde beispielsweise der Vergleich zwischen Warfarin und Dabigatran nicht verblindet durchgeführt (8).

⁴ Pradaxa® enthält als Wirkstoff das Prodrug Dabigatranetexilat, das in Dabigatran umgewandelt wird.

Tabelle 1: Wichtige Ergebnisse der Zulassungsstudien, dargestellt als NNT für Nutzen (NNT_B) und Schaden (NNT_H) bei Therapie mit einem DOAK gegenüber Therapie mit Warfarin (12)

vs. Warfarin	Insult + SEE*	ischämischer Insult**	schwere Blutung**	Hirnblutung**
Dabigatran 2 x 110 mg	nicht unterlegen	n. s.	NNT _B = 143	NNT _B = 187
Dabigatran 2 x 150 mg	NNT _B = 166	NNT _B = 375	n. s.	NNT _B = 227
Rivaroxaban 1 x 20 mg	nicht unterlegen	n. s.	n. s.	NNT _B = 500
Apixaban 2 x 5 mg	NNT _B = 303	n. s.	NNT _B = 104	NNT _B = 213
Edoxaban*** 1 x 30 mg	nicht unterlegen	NNT _H = 192	NNT _B = 55	NNT _B = 169
Edoxaban 1 x 60 mg	nicht unterlegen	n. s.	NNT _B = 147	NNT _B = 217

SSE = systemische embolische Ereignisse

* primärer Endpunkt, d. h. konfirmatorischer Testansatz auf Nichtunterlegenheit und sequenziell auf Überlegenheit

** sekundäre Endpunkte, d. h. kein konfirmatorischer Testansatz

*** das 30-mg-Regime wurde von der EMA nicht zugelassen

n. s. = nicht signifikant

NNT_B = Number Needed to Treat for Benefit pro 1 Jahr = notwendige Behandlungsjahre, um ein Ereignis zu verhindern

NNT_H = Number Needed to Treat for Harm pro 1 Jahr = Behandlungsjahre, in denen ein Ereignis mehr auftritt

Eine regelmäßige Kontrolle des antikoagulatorischen Effekts soll bei den DOAK nicht notwendig sein, ist allerdings auch durch die in der Routine verfügbaren Tests (wie PT, INR, aPTT) nicht verlässlich möglich. Höhere Plasmakonzentrationen von Dabigatran und Edoxaban sind mit einem erhöhten Risiko für Blutungen assoziiert, wie aktuelle Arbeiten gezeigt haben (24;25). Dies wird aller Voraussicht nach für alle DOAK zutreffen. Ein Monitoring der Antikoagulation würde wahrscheinlich die Therapiesicherheit beim Einsatz der DOAK verbessern und ist insbesondere für spezielle Patientengruppen und in besonderen klinischen Situationen zu fordern, z. B. für ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz, bei passageren schweren Begleiterkrankungen oder in traumatologischen Notfallsituationen (26). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der DOAK muss das Ergebnis den zeitlichen Abstand zwischen Messung und Einnahme der Substanzen berücksichtigen. Ein Monitoring würde möglicherweise auch die Adhärenz der Patienten fördern (27;28): Dem Patient wird eine Nonadhärenz durch die Gerinnungsmessungen sozusagen „vor Augen geführt“ (28). Wegen der im Vergleich zu VKA kurzen Halbwertszeiten der DOAK ist eine regelmäßige Einnahme der Arzneimittel besonders wichtig.

Wie für VKA sind auch für DOAK Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beschrieben. Klinisch relevante Interaktionen unter VKA lassen sich durch Bestimmung der INR erfassen. Auch unter diesem Aspekt fehlen für die DOAK einfach verfügbare Gerinnungstests.

Da die DOAK bei eingeschränkter Nierenfunktion in geringerer Dosis gegeben werden müssen oder kontraindiziert sind, muss vor ihrer Anwendung die Nierenfunktion überprüft werden, bei älteren Patienten auch im Verlauf. Die Abhängigkeit der Pharmakokinetik von der Nierenfunktion ist bei Dabigatran ausgeprägter als bei den Xabanen. Es sollte berücksichtigt werden, dass insbesondere bei älteren Menschen die Nierenfunktion im Rahmen akuter Erkrankungen schnellen Veränderungen unterliegen kann. Bei Edoxaban besteht die Besonderheit, dass seine Wirksamkeit mit steigender Kreatinin-Clearance abnimmt und die EMA vor einer Anwendung bei hoher Kreatinin-Clearance warnt (19;29-31).

Die Langzeitsicherheit der DOAK, insbesondere der erst kürzlich zugelassenen Wirkstoffe, kann wegen der bisher nicht in ausreichendem Umfang vorliegenden Daten nicht sicher beurteilt werden.

Ein spezifisches Antidot gegen DOAK ist bislang nur für Dabigatran zugelassen: Idarucizumab (Praxbind®). Seine klinische Wirksamkeit kann bisher nicht sicher beurteilt werden. Für die Xabane sind Antidota in der klinischen Prüfung, ein Zeitpunkt für die Zulassung ist aber noch nicht absehbar. Eine Dialyse ist bei den Xabanen wegen ihrer hohen Plasmaeiweißbindung nicht effektiv. Durch die Gabe von PPSB kann möglicherweise eine Verbesserung der Blutstillung erreicht werden.

Wie bei anderen neuen Arzneimitteln, gibt es auch zur Sicherheit und Effizienz der DOAK kaum unabhängige Daten: Alle großen DOAK-Studien wurden von den Herstellerfirmen finanziert, ebenso auch die meisten Register, welche sogenannte „Real-life“-Daten erbringen sollen (32;33). Darüber hinaus hat die Mehrheit der Autoren von DOAK-Studien einen Interessenkonflikt durch finanzielle Beziehungen zu den Herstellerfirmen (34). Ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen DOAK-Präparaten existiert nicht.

Insgesamt ergibt sich aus Sicht der AkdÄ für Patienten in Deutschland, die zur Prophylaxe kardioembolischer Ereignisse bei nv-VHF mit VKA wie Phenprocoumon gut zu behandeln sind, kein Vorteil aus einer Therapie mit DOAK. Ihr Einsatz sollte sich auf Patienten beschränken, für die eine Indikation zur Antikoagulation besteht, für die aber VKA keine Therapieoption sind. Auf jeden Fall sollten die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass im Fall einer akuten Blutung bzw. einer akuten Operationsindikation die Wirkung der Xabane – im Gegensatz zu den VKA – derzeit nicht sicher antagonisiert werden kann. Deswegen sollten Xabane auch nicht bei besonders blutungsgefährdeten Patienten eingesetzt werden (Beurteilung nach dem HAS-BLED-Score, siehe Seite 13).

Für bestimmte Patienten mit nv-VHF können DOAK jedoch eine wertvolle Option sein: bei spezifischen Kontraindikationen gegen VKA, einem erhöhten Risiko für VKA-spezifische Arzneimittelinteraktionen, stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA oder wenn eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes aus nachvollziehbaren Gründen schwierig ist. Dann sollte sich die Auswahl des DOAK nach Begleiterkrankungen und Komedikation des Patienten richten. Dabei ist u. a. zu berücksichtigen, dass nach den Daten der Zulassungsstudien nur für Apixaban im Vergleich zu Warfarin eine Reduktion der Schlaganfälle/Embolien, schweren Blutungen und der Gesamtmortalität nachgewiesen ist. Die Gabe von Dabigatran 2 x 150 mg/d kann dagegen bei einem hohen Risiko für ischämische Schlaganfälle angezeigt sein, wenn ein VKA nicht in Frage kommt. Rivaroxaban bietet nach Einschätzung der AkdÄ im Vergleich zu VKA keine Vorteile. Edoxaban scheint wegen der eingeschränkten Anwendbarkeit bei normaler Nierenfunktion für den Alltag nicht geeignet zu sein (laut FDA bei CrCl > 95 ml/min sogar kontraindiziert).

Die Arzneimittelkosten der DOAK sind ca. 15-mal höher als bei Phenprocoumon. Zu den Arzneimittelkosten addieren sich bei Phenprocoumon allerdings noch die Kosten der INR-Bestimmung sowie ggf. der Schulungen.

Die Verordnung von VKA 2013 nahm erstmalig gegenüber dem Vorjahr ab, dieser Trend setzte sich 2014 und 2015 fort. Parallel dazu stiegen die Verordnungen der Thrombin- und Faktor-Xa-Hemmer um 69 % im Jahr 2014 gegenüber 2013 und um 38,3 % im Jahr 2015 gegenüber 2014. Die Kosten der Antithrombotika sind 2014 auf 1,4 Mrd. Euro (+22,1 % gegenüber 2013) und 2015 auf 1,614 Mrd. Euro (+14,9 % gegenüber 2014) gestiegen, bedingt vor allem durch den Einsatz von DOAK (35;36).

Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Wann sollten DOAK eingesetzt werden?

Bei der Auswahl des Antikoagulans sollten Risiken und möglicher Nutzen individuell für den Patienten abgewogen werden.

DOAK können eine Option statt VKA sein für Patienten

- mit stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA
- mit einem hohen Risiko für intrazerebrale Blutungen⁵, wenn der Nutzen einer Antikoagulation als grundsätzlich größer eingeschätzt wird als das Risiko durch eine intrazerebrale Blutung
- mit einem erhöhten Risiko für spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA
- für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig ist
- mit frisch diagnostiziertem nv-VHF, die akut einer Rhythmisierung oder Ablation zugeführt werden sollen, als Alternative zu parenteralen Antikoagulanzen während und unmittelbar nach der Intervention. Anschließend sollte eine Umstellung auf VKA erwogen werden, falls über Monate oder länger eine Antikoagulation notwendig ist.

Nur nach eingehender Prüfung sollten DOAK statt VKA angewendet werden bei

- mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 30–50 ml/min: Dosisreduktion erforderlich bei Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban, nicht bei Apixaban)
- zusätzlicher Indikation für eine einfache und vor allem für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung
- Multimedikation (≥ 5 Arzneimittel): klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln und DOAK sind bisher nur eingeschränkt bekannt und können wegen der fehlenden Möglichkeit von Laborkontrollen nicht erfasst werden.

Nicht eingesetzt werden sollten DOAK statt VKA bei Patienten

- die mit VKA gut einzustellen sind bzw. deren INR unter bereits bestehender Therapie mit VKA stabil im therapeutischen Bereich liegt (INR > 70 % der Zeit im therapeutischen Bereich)
- mit unsicherer Adhärenz
- mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen (z. B. bei Ulcus ventriculi oder duodeni, Ösophagusvarizen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Divertikulitis)
- mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl < 30 ml/min)
- im Fall von Edoxaban mit einer normalen Nierenfunktion (laut FDA CrCl > 95 ml/min Kontraindikation)
- die Arzneimittel einnehmen, für die als Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)- und P-Glykoprotein(P-gp)-Wechselwirkungen beschrieben sind, sodass laut Fachinformationen⁶ eine gleichzeitige Behandlung kontraindiziert ist oder vermieden werden sollte (darunter Dronedaron, Amiodaron, Ciclosporin, Hypericin, Carbamazepin, Azol-Antimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren, Verapamil, Clarithromycin)
- mit mechanischen Herzklappen.

⁵ Zur Abschätzung des Risiko einer intrazerebralen Blutung kann der HAS-BLED-Score hilfreich sein (37;38), der allerdings nicht für Patienten mit einer intrazerebralen Blutung in der Anamnese validiert ist.

⁶ Aktuelle Fachinformationen unter: <http://www.fachinfo.de>.

Was muss bei besonderen Patientengruppen beachtet werden?

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Dabigatran wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden (ca. 85 %), aber auch Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban werden teilweise renal eliminiert (ca. 27–50 %). Dabigatran ist im Stadium 4 (CrCl 15–29 ml/min) und 5 (CrCl < 15 ml/min) der Niereninsuffizienz laut Fachinformation kontraindiziert (39;40). Bei den Xabanen Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban muss im Stadium 4 die Dosis reduziert werden, im Stadium 5 sind sie ebenfalls kontraindiziert (29-31;41-44). In die Zulassungsstudien der DOAK bei nv-VHF wurden nur Patienten mit einer CrCl \geq 30 ml/min (Apixaban \geq 25 ml/min) eingeschlossen. Bei einer CrCl < 30 ml/min (Stadium 4 oder 5) rät die AkdÄ deshalb vom Einsatz aller DOAK ab, in Übereinstimmung mit der Leitlinie US-amerikanischer kardiologischer Fachgesellschaften (45). Hier sollten VKA wie Phenprocoumon eingesetzt werden, allerdings nur wenn das Schlaganfall- und Embolierisiko des Patienten deutlich größer ist als das Blutungsrisiko unter der Antikoagulation und in der Bilanz der Nutzen für die Patienten überwiegt (46). Bei Dialysepatienten mit nv-VHF wird eine orale Antikoagulation kontrovers diskutiert (47), ggf. sollten VKA und nicht DOAK eingesetzt werden.

Vor der Anwendung von oralen Antikoagulanzen muss die GFR des Patienten bestimmt werden, z. B. anhand der Formel, die von der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁷ entwickelt wurde, anhand der Cockcroft-Gault- oder anhand der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel (48). Unter Dabigatran muss die Nierenfunktion bei Älteren (> 75 Jahre) und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion laut Fachinformation mindestens einmal jährlich überprüft werden (49). Regelmäßige und bei interkurrenten Erkrankungen ggf. zusätzliche Kontrollen sind aber auch bei den anderen DOAK sinnvoll.

Anwendung bei Leberfunktionsstörungen

Vor Beginn einer Behandlung mit den DOAK sollten die Leberwerte bestimmt werden. Patienten mit über zwei- bzw. dreifach erhöhten Leberenzymen wurden aus den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von DOAK ebenso wie von VKA so restriktiv wie möglich erfolgen. Laut Fachinformationen sind die DOAK ebenso wie die VKA bei diesen Patienten kontraindiziert. Eine Empfehlung zur Dosisreduktion bei eingeschränkter Leberfunktion wird in den Fachinformationen der DOAK nicht gegeben (29-31;39-44).

Anwendung bei älteren Patienten

Bei Dabigatran ist ab 75 Jahren laut Fachinformation in Einzelfällen eine Dosisreduktion zu erwägen, ab 80 Jahren wird wegen des erhöhten Blutungsrisikos in dieser Patientengruppe die niedrige Dosis empfohlen (49). Für Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban wird allein auf Grund des Alters keine Dosisanpassung empfohlen, bei Apixaban aber wenn zwei der drei Kriterien Serumkreatinin \geq 1,5 mg, Alter \geq 80 Jahre oder Körpergewicht \leq 60 kg erfüllt sind (29-31;41-44). Zu beachten ist generell die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion. Bei Dabigatran muss bei Patienten > 75 Jahre mindestens einmal im Jahr die Nierenfunktion überprüft werden (49).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung der DOAK wird weder für Schwangerschaft noch Stillzeit empfohlen. Wie bei VKA sollte nach Feststellung einer Schwangerschaft eine Therapie mit Heparinen, die nicht plazentagängig sind, begonnen werden. Grundsätzlich wird unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzen eine sichere Verhütung zur Vermeidung einer unerwünschten Schwangerschaft empfohlen.

⁷ Rechner im Internet, z. B.: http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi (letzter Zugriff: 13. September 2016).

Anwendung bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem akuten Koronarsyndrom und/oder einer perkutanen koronaren Intervention

Sicherheit und Nutzen einer Dreifachtherapie bestehend aus einem DOAK, Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel oder anderen ADP-Rezeptorblockern wie Prasugrel oder Ticagrelor bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom oder nach einer Stentimplantation sind unklar. Zwar liegt für eine Dreifachtherapie aus VKA und Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel in diesen Situationen bisher ebenfalls erst eine offen durchgeführte randomisierte Studie vor, die nach Stentimplantation eine höhere Rate an Blutungen unter der Dreifachtherapie im Vergleich zu VKA plus Clopidogrel allein ergab, ohne dass unter der Zweifachtherapie koronare Ereignisse vermehrt auftraten (50), es liegen jedoch umfangreichere Daten aus vergleichenden Kohortenstudien und Registern für die Kombination von VKA und Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel vor, sodass in Leitlinien und Konsensudokumenten diese Dreifachtherapie zumindest für begrenzte Zeit nach Stentimplantation oder akutem Koronarsyndrom empfohlen wird (38;51-55). Dauer und konkrete Durchführung werden dabei von weiteren Faktoren wie Stent-Typ und individuellem Blutungsrisiko bestimmt. Bei Patienten, die schon vorher DOAK eingenommen und gut vertragen haben, kann eine Kombination mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung erwogen werden, dann in der niedrigsten für nv-VHF zugelassenen Dosierung (56;57).

Lysebehandlung bei Patienten mit Schlaganfall unter Antikoagulanzen

Eine Lysebehandlung kann bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls mit Antikoagulanzen behandelt werden, laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie außerhalb der Zulassung erwogen werden (58). Bei Einnahme von VKA und einem INR-Wert bis 1,7 ist das Blutungsrisiko vertretbar. Bei Patienten, die mit einem direkten Thrombinhemmer (z. B. Dabigatran) oder einem Xaban (z. B. Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) behandelt werden, kann eine intravenöse Thrombolyse in Erwägung gezogen werden, wenn sensitive Gerinnungstests (dilutierte Thrombinzeit, Faktor-Xa-Bestimmung) normal sind oder wenn der Patient bei normaler Nierenfunktion in den letzten 48 Stunden keines dieser Medikamente eingenommen hat (58).

Wie ist das Vorgehen bei Blutungen unter DOAK?

Jede spontan unter einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen auftretende Blutung ist als Zeichen eines erhöhten Blutungsrisikos zu bewerten und sollte zu einer Neubewertung der Therapieindikation und des Blutungs- und Thromboserisikos führen. Eine Bestimmung des Plasmaspiegels zum Zeitpunkt der Blutung ist hilfreich, um eine Überdosierung zu erkennen.

Das Vorgehen in der Akutsituation orientiert sich an der Stärke der Blutung und dem daraus resultierenden Gefährdungspotenzial (26;55) (siehe Tabelle 2). Bei schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Blutungen steht die schnellstmögliche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung im Vordergrund.

Im Fall von Dabigatran wird dies durch intravenöse Kurzinfusionen von Idarucizumab (Praxbind®) in einer Dosierung von 2 x 2,5 g erreicht. Steht Idarucizumab nicht zur Verfügung, kann eine Verbesserung der Hämostase durch Gabe von PPSB bzw. aktivierten PPSB (FEIBA) versucht werden. Die Wahl zwischen PPSB und aktivierten PPSB kann abhängig gemacht werden von der Verfügbarkeit der Produkte und der Erfahrung in der Anwendung, mögliche prothrombotische Wirkungen müssen bedacht werden (55). Der rekombinante Faktor VII sollte nur als Mittel der Reserve eingesetzt werden, da ein zusätzlicher Nutzen nicht belegt ist und die Präparate teuer sind (55;59).

Für die Xabane steht derzeit noch kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Bei bedrohlichen Blutungen wird die Gabe von PPSB in einer Dosierung von 50 IE/kg KG empfohlen.

Im Fall von leichten und nicht bedrohlichen Blutungen kann meist die Zeit bis zum Abklingen der antikoagulatorischen Wirkung abgewartet werden. Unter Abwägung von Nutzen und Risiko und nach Aufklärung über eine Anwendung außerhalb der Zulassung können auch allgemeine hämostyptische Maßnahmen wie die Gabe von Tranexamsäure (lokal und systemisch) oder die Gabe von DDAVP (0,3 µg/kg KG) erwogen werden.

Tabelle 2: Vorgehen bei Blutungen unter DOAK – modifiziert nach (55)

	Direkte Thrombinhemmer (Dabigatran)	Xabane (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban)
nicht schwerwiegende Blutung	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antikoagulation pausieren ■ nach letzter Einnahme und Dosierungsschema fragen ■ Zeit bis zur Normalisierung der Hämostase einschätzen: Normale Nierenfunktion: 12–24 h CrCl 50-80 ml/min: 24–36 h CrCl 30-50 ml/min: 36–48 h CrCl < 30 ml/min: ≥ 48 h ■ Diurese aufrechterhalten, Flüssigkeit ersetzen ■ lokale hämostyptische Maßnahmen (mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch) ■ Tranexamsäure i.v. in Einzelfällen zu erwägen (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG viermal täglich) ■ Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG i.v. in Einzelfällen zu erwägen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antikoagulation pausieren ■ nach letzter Einnahme und Dosierungsschema fragen ■ Normalisierung der Hämostase: nach 12–24 h ■ Flüssigkeit ersetzen ■ lokale hämostyptische Maßnahmen (mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch) ■ Tranexamsäure i.v. in Einzelfällen zu erwägen (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG viermal täglich) ■ Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG i.v. in Einzelfällen zu erwägen
schwerwiegende oder bedrohliche Blutung	<ul style="list-style-type: none"> ■ alle oben aufgeführten Maßnahmen ■ Idarucizumab 2 x 2,5 g i.v. als zwei aufeinanderfolgende Infusionen über je 5 bis 10 Minuten oder als Bolusinjektion ■ falls kein Idarucizumab verfügbar: PPSB (50 IE/kg KG) ■ Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (falls notwendig) ■ Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (bei Thrombozytopenie ≤ 60 x 10⁹/l oder Thrombopathie) ■ Fresh Frozen Plasma als Plasmaexpander ■ aktivierte PPSB (FEIBA): keine deutlichen Hinweise auf zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu PPSB ■ rekombinanter, aktivierter Faktor VII (Novoseven®): keine Daten zum zusätzlichen Nutzen und teuer 	<ul style="list-style-type: none"> ■ alle oben aufgeführten Maßnahmen ■ PPSB (50 IE/kg KG) ■ Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (falls notwendig) ■ Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (bei Thrombozytopenie ≤ 60 x 10⁹/l oder Thrombopathie) ■ Fresh Frozen Plasma als Plasmaexpander ■ aktivierte PPSB (FEIBA): keine deutlichen Hinweise auf zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu PPSB ■ rekombinanter, aktivierter Faktor VII (Novoseven®): keine Daten zum zusätzlichen Nutzen und teuer ■ kein Antidot zugelassen (Stand: 13.09.2016)

Vorhofflimmern: Wann sollte antikoaguliert werden?

Abschätzen des Schlaganfall- und Blutungsrisikos durch den CHADS₂- oder CHA₂DS₂-VASC-Score und den HAS-BLED-Score

Da eine antithrombotische Therapie mit einem erhöhten Risiko für Blutungen einhergeht, müssen Nutzen und Risiko der Behandlung abgewogen werden. Um das Schlaganfallrisiko bei Patienten abzuschätzen, wird häufig der CHADS₂-Score oder eine Weiterentwicklung, der CHA₂DS₂-VASC-Score, verwendet, die auf einem Punktesystem beruhen⁸ (siehe Tabelle 3) (57;60-62). Beide Scores haben insgesamt eine ähnliche Fähigkeit, Schlaganfälle vorherzusagen (52;63). Der CHA₂DS₂-VASC-Score diskriminiert für einen Bereich, der einem CHADS₂-Score von 0 bis 1 entspricht, das Risiko jedoch genauer. In den Validierungsstudien entsprach ein CHA₂DS₂-VASC-Score von 4 genauso wie ein CHADS₂-Score von 2 einem jährlichen Schlaganfallrisiko von etwa 4 % (62;64;65).

Die Übertragung eines Scorewertes von 2 als Interventionsschwelle zur oralen Antikoagulation vom CHADS₂-Score auf den CHA₂DS₂-VASC-Score hat eine deutliche Indikationsausweitung zur Folge: Statt 60 % müssten etwa 85 % aller Patienten mit nv-VHF antikoaguliert werden (66). Ein Update der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2012 ging demgegenüber noch weiter und empfahl eine orale Antikoagulation für alle Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 oder höher mit Ausnahme für Frauen, die allein wegen des Geschlechts einen Punktwert von 1 erreichen. Zudem empfahl es vorzugsweise den Einsatz von DOAK (1). Dann müssten 95 % aller Patienten mit nv-VHF ein DOAK erhalten, darunter 60 % der Patienten mit einem CHADS₂ von 0, für die bislang keinerlei Daten aus klinischen Studien vorliegen (64;66). Die Indikationschwelle für eine orale Antikoagulation wird in der aktuellen ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2016 wieder etwas höher gelegt: Sie wird bei einem CHA₂DS₂-VASC-Score-Wert von 2 für Männer und 3 für Frauen empfohlen; bei einem Score-Wert von 1 bzw. 2 wird lediglich empfohlen, eine orale Antikoagulation zu erwägen (57). Dies entspricht eher den Empfehlungen anderer Leitlinien; so wird in der Leitlinie US-amerikanischer kardiologischer Fachgesellschaften eine Antikoagulation ab einem CHA₂DS₂-VASC-Score-Wert von 2 empfohlen (45) und in einer kanadische Leitlinie eine Antikoagulation für alle Patienten über 65 Jahre oder mit einem CHADS₂-Score von 1 oder größer (60).

Vor Behandlungsbeginn sollte auch das Blutungsrisiko des Patienten abgeschätzt werden. Zurzeit wird dafür überwiegend der HAS-BLED-Score angewendet, der ebenfalls auf einem Punktesystem beruht (siehe Tabelle 3) (37;67). Ab einem Wert ≥ 3 Punkte besteht ein hohes Blutungsrisiko (37). Mehrere der mit dem HAS-BLED-Score erfassten Risikofaktoren finden sich auch im CHADS₂- oder CHA₂DS₂-VASC-Score. Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko haben somit häufig auch ein hohes Blutungsrisiko. Deshalb dürfen die Score-Werte des CHADS₂ oder CHA₂DS₂-VASC nicht einfach mit denen des HAS-BLED verrechnet werden. Nach den Daten einer schwedischen Kohortenstudie überwiegt gerade bei mäßigem und hohem Schlaganfallrisiko als Nettoeffekt der Nutzen einer oralen Antikoagulation (64). Leider gibt es keinen Score, der beide Aspekte berücksichtigt.

⁸ Rechner zum CHA₂DS₂-VASC- und HAS-BLED-Score mit Angabe des Blutungs- bzw. Schlaganfallrisikos im Internet, z. B. <http://www.chadsvasc.org> (letzter Zugriff: 13. September 2016).

Tabelle 3: CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score (37;61;62)

CHADS ₂ -Score		CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score		HAS-BLED-Score	
Risikofaktor	Score	Risikofaktor	Score	Risikofaktor	Score
Herzinsuffizienz (Congestive heart failure)	1	Herzinsuffizienz (Congestive heart failure)	1		
Hypertonie, arterielle	1	Hypertonie, arterielle	1	Hypertonie, arterielle	1
Alter ≥ 75 Jahre	1	Alter ≥ 75 Jahre	2		
				Abnorme Nieren und/oder Leberfunktion	1–2
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1		
Schlaganfall/TIA	2	Schlaganfall/TIA	2	Schlaganfall/TIA	1
		Vaskuläre Erkrankung	1		
				Blutung	1
				Labile INR	1
		Alter 65-74 Jahre	1	„Elderly patients“ (> 65 Jahre)	1
		Weibliches Geschlecht (Sex category)	1		
				Drugs: Arzneimittel und/oder Alkohol	1–2

Die Wirkstoffe im Einzelnen

Vitamin-K-Antagonisten

Die Wirksamkeit von Vitamin-K-Antagonisten (VKA; z. B. Phenprocoumon, Warfarin) zur Thromboembolieprophylaxe bei nv-VHF wurde in zahlreichen Studien geprüft. Die Daten zeigen, dass bei Patienten mit nv-VHF Warfarin verglichen mit Acetylsalicylsäure oder Placebo zu einer statistisch signifikanten Reduktion von Schlaganfällen führt. Als Beispiel seien die Ergebnisse einer Metaanalyse von 29 Studien mit insgesamt 28.044 Patienten genannt, nach der Warfarin im Vergleich zu verschiedenen Kontrollsubstanzen die Schlaganfallrate um ca. 60 % reduziert, Thrombozytenaggregationshemmer dagegen nur um ca. 20 % und zudem nur signifikant bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke in der Anamnese (2). Auch die Mortalität wurde durch Warfarin deutlich gesenkt. Allerdings wurde auch gezeigt, dass VKA in therapeutischer Dosierung ein höheres Blutungsrisiko haben als Acetylsalicylsäure.

Blutungen, darunter auch schwere und lebensbedrohliche, sind das wichtigste Risiko bei einer Therapie mit einem VKA (5-7). VKA haben u. a. durch pharmakokinetische (CYP2C9) und pharmakodynamische (VKORC1) Polymorphismen eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der wirksamen Plasmakonzentrationen, ein Risiko für Nahrungs- und Arzneimittelinteraktionen und ein enges therapeutisches Fenster. Die Therapie mit VKA wird anhand der Thromboplastinzeit (TPZ; bevorzugt angegeben als INR) überwacht.

Studien zur Antikoagulation mit VKA wurden überwiegend mit Warfarin (Coumadin®) durchgeführt, das u. a. in den USA, Großbritannien und den Benelux-Staaten bevorzugt eingesetzt wird. In Deutschland wird dagegen vornehmlich Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) verwendet. Phenprocoumon und Warfarin haben eine ähnliche chemische Struktur und unterscheiden sich hauptsächlich in der Pharmakokinetik. Klinisch relevant ist vor allem die unterschiedlich lange Halbwertszeit, die zu einer unterschiedlich lang anhaltenden Wirkung nach dem Absetzen der Behandlung führt. Bei Warfarin normalisiert sich die Blutgerinnungszeit nach 4–5 Tagen, bei Phenprocoumon dauert es 7–10 Tage oder länger (68;69). Randomisierte Studien, die direkt einzelne Cumarine miteinander vergleichen, sind nicht bekannt. Aus retrospektiven Kohortenstudien und Registerdaten ergibt sich ein Hinweis, dass die Zeit im therapeutischen Fenster (TTR) unter Phenprocoumon höher ist als unter Warfarin (17;70;71).

In Deutschland sind die INR-Selbstmessung und das INR-Selbstmanagement weiter verbreitet als in anderen Staaten (17) – dies ist ein weiterer Grund dafür, dass Ergebnisse von Studien mit Warfarin nur bedingt auf Patienten in Deutschland übertragbar sind. Das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation führt im Vergleich zum alleinigen ärztlichen Gerinnungsmanagement zu einer Verminderung von schweren Thromboembolien und Todesfällen (4;72;73). Geeignete Patienten mit Indikation zu einer dauerhaften Antikoagulationstherapie können durch Schulung das Gerinnungsmanagement lernen (14). Es ist kosteneffizient (73).

Die AkdÄ empfiehlt das Selbstmanagement für alle Personen, die über die nötigen geistigen Voraussetzungen, feinmotorischen Fähigkeiten und ausreichendes Sehvermögen verfügen. Die Kosten für die Geräte werden von den Kassen weitgehend übernommen, zumindest bei guter Begründung: z. B. bei Komplikationen unter konventioneller Betreuung, Schwierigkeiten hinsichtlich regelmäßigem Besuch in einer Arztpraxis oder stark schwankenden Gerinnungswerten (72).

Arzneimittelprofil: Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) (7;68;74;75)

Wirkungsweise

- Hemmt die Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der gerinnungshemmenden Proteine C und S. Durch die kürzere Halbwertszeit des antikoagulatorisch wirkenden Protein C kann es in der Eindosierungsphase der Therapie mit VKA zu einer Hyperkoagulabilität kommen, die bei einschleichender Dosierung weniger ausgeprägt ist. Eine vorübergehende Therapie mit Heparinen zum Schutz gegen die Hyperkoagulabilität während der Eindosierungsphase ist nur bei akuten thromboembolischen Ereignissen wie beispielsweise akuten Venenthrombosen nötig, nicht aber zu Beginn einer Antikoagulation mit VKA bei nv-VHF.

Indikation

- Prophylaxe und Therapie von arteriellen und venösen Thrombosen und Embolien
- Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist
- Antikoagulation der Wahl bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz

Dosierung

- abhängig von der Ziel-INR, bei nv-VHF INR 2,0–3,0
- Aufsättigung für einen normalgewichtigen, lebergesunden Erwachsenen:
1. Tag: 9 mg, 2. Tag und 3. Tag: 6 mg, ab 4. Tag: täglich TPZ-Kontrolle, bei Erreichen des INR-Ziels: individuelle Erhaltungsdosis, in der Regel 1,5–4,5 mg/d
- Bei älteren Patienten, Patienten mit beeinträchtigter Nahrungsaufnahme oder Lebererkrankungen sowie bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko sollte mit nicht mehr als 3–6 mg täglich begonnen und bereits eine Kontrolle am 3. Tag durchgeführt werden. Diese Dosierung empfiehlt sich auch, wenn – wie in der Regel zur Prophylaxe von Thromboembolien bei nv-VHF – die volle Antikoagulation nicht in kürzester Zeit erreicht werden muss. Auf eine initiale Therapie mit einem Heparin zu Beginn der Therapie mit VKA kann dann verzichtet werden.
- Kontrolle der INR-Werte in Abhängigkeit von der individuellen Schwankungsbreite

Kontraindikationen

- akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase (Menstruationsblutungen sind keine Kontraindikation)
- kavernöse Lungentuberkulose
- behandlungsrefraktäre Hypertonie (> 200/105 mmHg)
- Schwangerschaft (Gefahr einer Cumarin-Embryopathie). Wenn ein Wechsel auf einen anderen Gerinnungshemmer vor der Schwangerschaft für die Mutter zu riskant ist, erscheint es verantwortbar, bis in die Frühschwangerschaft hinein weiter zu behandeln. Dies erhöht zwar das Abortrisiko, eine Cumarin-Embryopathie ist aber unwahrscheinlich, wenn ausschließlich bis Woche 8 p. m. behandelt wird. Bei einigen Erkrankungen, vor allem bei speziellen Herzklappenprothesen, ist eine durchgehende Behandlung der Schwangeren aufgrund eines hohen Thrombose- bzw. Embolierisikos erforderlich (76).

Wechselwirkungen

- zahlreiche relevante Interaktionen mit Substraten der CYP2C9- und CYP3A4-Cytochrome, über die Phenprocoumon metabolisiert wird
- Wirkungsverstärkung u. a. durch: Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure), nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), andere Antikoagulanzen (Heparine), Allo-

purinol, Antiarrhythmika (Amiodaron, Chinidin, Propafenon), bestimmte Antibiotika (Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetracycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide, Cloxacillin, Makrolide, Cephalosporine), Disulfiram, Fibrate, Imidazolderivate, Triazolderivate, Analgetika und/oder Antirheumatika (Leflunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, Coxibe, Tramadol), Methyltestosteron und andere anabole Steroide, Schilddrüsenhormone, Zytostatika (Tamoxifen, Capecitabin), trizyklische Antidepressiva, akuten Alkoholgenuss

- Wirkungsabschwächung u. a. durch: Azathioprin, Barbiturate, Carbamazepin, Colestyramin, Digitalis-Herzglykoside, Diuretika, Corticosteroide, Gluthetimid, 6-Mercaptopurin, Rifampicin, Metformin, Thiouracil, Vitamin-K-haltige Präparate, johanniskrauthaltige Präparate, chronischen Alkoholkonsum
- Wirkungsabschwächung durch Verzehr Vitamin-K-reicher Lebensmittel möglich (z. B. Spinat, Kohl, Kalbsleber)

Relevante Nebenwirkungen

- Blutungen, brennende Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehe („purple toes“-Syndrom), Hautnekrosen, allergische Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Haarausfall, Leberparenchymschäden, Osteopenie

Gerinnungstests

- regelmäßige Bestimmung der Thromboplastinzeit mit Berechnung der INR
- In den ersten Behandlungstagen engmaschig alle 1–2 Tage, danach wöchentlich. Bei stabil eingestellten Patienten kann das Intervall in der Regel auf 3–4 Wochen, ggf. auch auf noch größere Intervalle verlängert werden.

Vorgehen bei Blutungen

- spezifischer Antagonist: Vitamin K (Wirkungseintritt 1–3 Stunden nach intravenöser Verabreichung und 4–6 Stunden nach oraler Gabe) (3)
- Vorgehen abhängig von der Schwere der Blutung:
 - Absetzen des Antikoagulans
 - 5–10 mg Vitamin K oral
 - 10–20 mg Vitamin K langsam i.v. (Cave: anaphylaktoide Reaktionen)
 - Infusion von Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB, 25–50 IE/kg KG) kombiniert mit 10 mg Vitamin K i.v.
 - Colestyramin (5 x 4 g/d) beschleunigt Elimination von Phenprocoumon zusätzlich

Hinweise für die Praxis

- Therapievoraussetzungen: sorgfältige Aufklärung des Patienten (Zweck der Antikoagulation, Gefahren, Kontrollen, Vorsichtsmaßnahmen, Arzneimittelinteraktionen, Nahrungsmittelin-teraktionen), Gewährleistung der notwendigen Therapiekontrollen
- Patientenausweis ausstellen
- regelmäßige Leberfunktionsprüfungen durchführen
- nach zusätzlicher Gabe eines potenziell interagierenden Arzneimittels über einige Tage bis Wochen engmaschige INR-Kontrollen durchführen
- Praktikabilität von INR-Selbstmessung bzw. INR-Selbstmanagement prüfen

Direkte Thrombinhemmer

Dabigatran (Pradaxa®)

Dabigatranetexilat (Pradaxa®) ist ein Prodrug für den kompetitiven, reversiblen, direkten Thrombinhemmer Dabigatran zur oralen Anwendung und seit September 2011 in einer Dosierung von 110 mg oder 150 mg zweimal täglich zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nv-VHF und einem oder mehreren Risikofaktoren zugelassen (siehe Arzneimittelprofil Seite 20 f.).

Dabigatran wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei beeinträchtigter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit verlängert mit dem Risiko der Überdosierung (39;40). Bereits eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min) ist ein wichtiger Risikofaktor für Blutungen unter Dabigatran, und bei einer CrCl < 30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert. Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht ebenso bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre und bei einer Komedikation mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und NSAR (39;40).

Auch unabhängig von der Nierenfunktion besteht nach Einnahme von Dabigatran eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der Wirkstoffspiegel (77;78). Unter Komedikation mit Protonenpumpenhemmern kann es zu einer um ca. 30 % verringerten Bioverfügbarkeit kommen (die mit 6 % ohnehin sehr gering ist). Daraus ergaben sich allerdings laut Fachinformation im Rahmen klinischer Prüfungen keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit (39;40).

Für die Zulassung bei nv-VHF legte der pharmazeutische Unternehmer eine dreiarmige, randomisierte Studie vor (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, RE-LY), in der 110 mg und 150 mg Dabigatran zweimal täglich mit einer adjustierten Dosis Warfarin verglichen wurden (8;79). Die unterschiedlichen Dosierungen von Dabigatran wurden verblindet gegeben, die Gabe von Warfarin war nicht verblindet. Eingeschlossen wurden 18.113 Patienten mit nv-VHF und mindestens einem der oben aufgeführten Risikofaktoren. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie. Als primärer Sicherheitsendpunkt wurden schwere Blutungen festgelegt.

Die Patienten wurden im Median über zwei Jahre beobachtet. Unter der höheren Dosierung von Dabigatran (2 x 150 mg/d) traten im Vergleich zu Warfarin statistisch signifikant weniger Schlaganfälle oder systemische Embolien auf (Ereignisse pro Jahr: 1,11 % vs. 1,69 % der Patienten, $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit und Überlegenheit). Schwere Blutungen waren insgesamt ähnlich häufig; unter Warfarin traten jedoch mehr intrakranielle Blutungen, unter Dabigatran 2 x 150 mg/d dagegen mehr gastrointestinale Blutungen auf. Die Gesamtmortalität war unter Dabigatran 2 x 150 mg/d tendenziell, aber nicht signifikant geringer als unter Warfarin.

Die niedrigere Dosierung von Dabigatran (2 x 110 mg/d) verhinderte Schlaganfälle oder systemische Embolien nicht wirksamer als Warfarin (1,53 % vs. 1,69 % pro Jahr, $p = 0,34$ für Überlegenheit, $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit), schwere Blutungen kamen dagegen signifikant seltener vor (3,36 % vs. 2,71 % pro Jahr, $p = 0,03$).

Beim Vergleich der Dabigatran-Dosierungen untereinander zeigte sich unter der höheren Dosierung (2 x 150 mg/d) ein statistisch signifikant vermindertes Risiko für einen Schlaganfall, schwere Blutungen traten unter Dabigatran 2 x 110 mg/d und unter 2 x 150 mg/d ähnlich häufig auf.

Absolut betrachtet war die Reduktion der Schlaganfälle und systemischen Embolien gegenüber Warfarin unter Dabigatran 2 x 150 mg/d mit 0,58 % und der schweren Blutungen unter Dabigatran 2 x 110 mg/d mit 0,65 % pro Jahr gering. Unter beiden Dosierungen lagen die Raten hämorrhagischer Schlaganfälle und intrakranieller Blutungen signifikant niedriger als unter Warfarin. Auch die Gesamtrate schwerer und nicht schwerer, aber klinisch relevanter Blutungen war unter beiden Dosierungen von Dabigatran geringer als unter Warfarin.

Im Vergleich zu Warfarin kam es unter beiden Dosierungen von Dabigatran häufiger zu Dyspepsien. Myokardinfarkte traten unter Dabigatran tendenziell häufiger auf (39;40;80). Ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom unter Dabigatran im Vergleich zu verschiedenen Kontrollpräparaten zeigte sich auch in zwei Metaanalysen (81;82).

Kritisiert wird die Zulassungsstudie u. a. von der FDA, weil

- der Vergleich zwischen Warfarin und Dabigatran nicht verblindet war, was die Gefahr einer Verzerrung des Ergebnisses (Bias) erhöht (20).
- die überlegene Wirksamkeit von Dabigatran 2 x 150 mg/d und die selteneren Blutungen unter Dabigatran 2 x 110 mg/d abhängig von der Qualität der INR-Einstellung unter Warfarin waren, die im Durchschnitt nur zu knapp 65 % im therapeutischen Bereich lag (20).
- ein Vorteil für beide Dosierungen von Dabigatran in den Zentren nicht mehr erkennbar war, in denen die INR-Werte zu mehr als 65 % im therapeutischen Bereich lagen (z. B. europäische Zentren), und in der Tendenz eher ein Nachteil für Dabigatran gegenüber Warfarin zu verzeichnen war in Zentren mit mehr als 72 % der INR-Werte im therapeutischen Bereich (83).
- die Rate von ZNS-Blutungen unter Warfarin ungewöhnlich hoch war (21).
- laut Publikation zur Zulassungsstudie ungefähr ein Drittel der eingeschlossenen Patienten einen CHADS₂-Score 0–1 hatte, nach den Leitlinien der ESC und nordamerikanischen Leitlinien aber nur bei Patienten mit einem CHADS₂-Score ≥ 1 eine Antikoagulation empfohlen wird (8;52;57;67;84;85).

Wie bei den anderen DOAK wird auch bei Dabigatran vom pharmazeutischen Unternehmer als ein Vorteil im Vergleich zu VKA herausgestellt, dass regelmäßige Messungen der gerinnungshemmenden Wirkung bzw. der Wirkstoffkonzentration nicht notwendig sind. Untersuchungen an mehr als 9000 Patienten der Zulassungsstudie RE-LY haben aber gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Dabigatran auch unter dem zugelassenen Dosierregime erheblich streuen. Das Ausmaß der Streuung der Plasmakonzentrationen wird dadurch verdeutlicht, dass die 90er Perzentile der Konzentration mehr als fünffach größer ist als die 10er Perzentile. Darüber hinaus stieg mit zunehmenden Plasmaspiegeln die Rate an Blutungen stetig weiter an, während sich die Rate an ischämischen Schlaganfällen einem Plateau näherte (78). Seit dieser Publikation gilt der Zusammenhang zwischen Dabigatran-Spiegeln und Blutungen bzw. ischämischen Schlaganfällen als gesichert (78;86). Wie im Rahmen von Gerichtsverfahren bekannt wurde, war die Publikation vom pharmazeutischen Unternehmer über lange Zeit unterdrückt und auch manipuliert worden, um das Werbeargument nicht zu gefährden, dass ein regelmäßiges Monitoring unter Dabigatran nicht notwendig ist (87-89).

Das erste oral anwendbare Antikoagulans aus der Klasse der Thrombinhemmer war Ximelagatran (Exanta®), das zugelassen war zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten, die sich einem elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz unterziehen. Die Substanz wurde 2006 wegen ihrer hepatotoxischen Nebenwirkungen vom Markt zurückgezogen (90). Unter Dabigatran sind schwere, potenziell lebensbedrohliche hepatotoxische Nebenwirkungen in einigen Fallberichten beschrieben, ebenso wie unter anderen DOAK (91). Leichtere hepatische Nebenwirkungen wie eine Erhöhung der Transaminasen treten unter allen DOAK gelegentlich auf, so auch unter Dabigatran.

Arzneimittelprofil: Dabigatran (Pradaxa®) (39;40)

Wirkungsweise

- direkter reversibler Thrombinhemmer

Indikation

150 mg und 110 mg Hartkapseln:

- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nv-VHF mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren:
 - vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie
 - linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %
 - symptomatische Herzinsuffizienz, \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2
 - Alter \geq 75 Jahre
 - Alter \geq 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie

110 mg und 75 mg Hartkapseln:

- Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz

Dosierung (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien)

- 2 mal täglich 150 mg
- Dosisreduktion: 2 mal täglich 110 mg:
 - empfohlen bei Patienten \geq 80 Jahre und bei gleichzeitiger Verapamil-Einnahme
 - zu erwägen bei Patienten > 75 Jahre, bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, bei Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux, bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min), bei Komedikation mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder NSAR und bei Patienten, bei denen mit Hilfe eines Gerinnungstests im Talspiegel eine erhöhte Dabigatran-Exposition festgestellt wurde

Kontraindikationen

- akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase
- Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt
- schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min)
- gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Dronedaron
- künstliche Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie erfordern

Wechselwirkungen

- Wirkungsverstärkung durch: Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer (u. a. Acetylsalicylsäure, Daueranwendung von NSAR), Inhibitoren von P-gp (u. a. Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol, Clarithromycin)
- Wirkungsabschwächung durch: Induktoren von P-gp (z. B. Rifampicin, johanniskrauthaltige Präparate, Carbamazepin, Phenytoin)
- Gleichzeitige Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) erhöhten das Blutungsrisiko in der RE-LY-Studie in allen Behandlungsgruppen.

Relevante Nebenwirkungen

- Blutungen, Dyspepsie, Übelkeit, abnorme Leberfunktionstests, Myokardinfarktrate erhöht

Gerinnungstests

- keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten
- falls klinisch notwendig:
 - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT): ermöglicht nur grobe Abschätzung der Gerinnungshemmung unter Dabigatran. Sensitivität des aPTT-Tests ist insbesondere bei hohen Dabigatran-Plasmaspiegeln eingeschränkt. Für eine präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ist die aPTT ungeeignet. Eine aPTT > 80 s kurz vor Einnahme der nächsten Dosis weist aber auf eine Überdosierung hin.
 - Thrombinzeit: selbst bei geringen Plasmaspiegeln signifikant verlängert, erlaubt qualitative Aussage darüber, ob noch Dabigatran im Plasma vorhanden ist. Sie ist z. B. geeignet, um vor elektiven Eingriffen sicher zu sein, dass keine Dabigatran-Wirkung mehr vorhanden ist.
 - adaptierte Thrombinzeit (Hemoclot®-Test): erlaubt quantitative Bestimmung des Dabigatran-Spiegels im Plasma
 - Ecarin-Gerinnungszeit („Ecarin Clotting Time“, ECT): ermöglicht direkte Messung der Wirkung von direkten Thrombininhibitoren, allerdings nicht überall verfügbar
 - Thrombinneutralisationstests: ermöglichen präzise Bestimmung der Dabigatran-Wirkspiegel
- nicht geeignete Tests:
 - Thromboplastinzeit (INR): Unter Dabigatran sind mehrfach falsch hohe INR-Messungen aufgefallen. Auch nach Umstellung von Dabigatran auf ein Cumarinderivat sind INR-Werte für 2–4 Tage nicht sicher verwertbar (92;93).

Hinweise für die Praxis

- vor dem Beginn der Behandlung und mindestens einmal jährlich bzw. bei akuten interkurrenten Begleiterkrankungen sowie bei Patienten ≥ 75 Jahre: Nierenfunktion überprüfen!
- Patientenausweis ausstellen
(<http://www.vorhofflammern.de/sites/default/files/pdf/Patientenausweis.pdf>)
(letzter Zugriff: 13. September 2016)
- Pradaxa®-Hartkapseln nur in der Originalverpackung aufbewahren, nicht z. B. in Pillenboxen oder Medikamentendispensern

Faktor-Xa-Hemmer aus der Gruppe der Xabane

Apixaban (Eliquis®)

Apixaban ist ein oral anzuwendender, reversibler Hemmer des aktivierten Faktor X (Faktor Xa), der seit 2012 zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nv-VHF zugelassen ist, die mindestens einen Risikofaktor aufweisen (siehe Arzneimittelprofil Seite 23 f.).

Bei nv-VHF wurde Apixaban in einer Studie gegen Acetylsalicylsäure geprüft (94). Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da für die Patienten unter Apixaban ein deutlich geringeres Risiko für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie bestand als unter Acetylsalicylsäure. Die Rate der Todesfälle und Blutungen unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant.

In einer anderen Studie (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation, ARISTOTLE) wurde Apixaban (2 x 5 mg/d) gegen Warfarin in adjustierter Dosis bei 18.201 Patienten mit nv-VHF und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor getestet (10). Die Studie wurde doppelblind und randomisiert durchgeführt. Als primärer kombinierter Endpunkt wurde das Auftreten eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls oder einer anderen Gefäßembolie gewertet. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 1,8 Jahren wurde dieser Endpunkt unter Apixaban signifikant seltener beobachtet als unter Warfarin (1,27 % vs. 1,60 %, $p = 0,01$ für Überlegenheit, $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit), was bei Analyse der einzelnen Endpunktkomponenten auf eine Reduktion der Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen zurückzuführen war. Die Raten der ischämischen Schlaganfälle waren in der Apixaban und in der Warfarin-Gruppe nicht signifikant verschieden.

Ebenfalls unter Apixaban signifikant verringert war die Rate schwerer Blutungen (2,13 % vs. 3,09 %, $p < 0,001$) und die Gesamtmortalität (3,52 % vs. 3,94 %, $p = 0,047$). Die Rate gastrointestinaler Blutungen war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Andere Nebenwirkungen traten unter Apixaban und Warfarin ähnlich häufig auf.

Die Studienergebnisse werden kritisiert, weil

- die INR-Einstellung in der Warfarin-Gruppe für alle Zentren im Median nur 66 % der Zeit im therapeutischen Bereich lag (95). In vielen europäischen Zentren lag die TTR dagegen über 70 %, in Deutschland im Median bei 71 % (96). Ein Vorteil von Apixaban vs. Warfarin ist bei guter INR-Einstellung nicht gesichert (96).
- es bei der Durchführung der Studie zu Unregelmäßigkeiten gekommen ist: Teilnehmer haben die falsche Medikation oder Dosierung erhalten, schwere Nebenwirkungen wurden nicht dokumentiert und Unterlagen geändert (97). Außerdem wurden Daten falsch dokumentiert, so wurden direkte Patientenkontakte angegeben, die lange nach dem Tod der Patienten datiert waren.
- in der Publikation zur Zulassungsstudie beschrieben wird, dass am Ende der Studie bei 380 Patienten keine Daten zum Vitalstatus vorlagen (10), nach Berechnungen eines FDA-Mitarbeiters es sich aber um mindestens 590 Patienten handelte (97).
- zu 112 der 380 Patienten Angaben fehlen: Es ist u. a. unklar, wie viele Patienten für welche Behandlung randomisiert worden waren. Würden diese Patienten bei der Auswertung berücksichtigt, könnten die Ergebnisse der Studie für Apixaban deutlich ungünstiger ausfallen (98).

Arzneimittelprofil: Apixaban (Eliquis®) (41;42)

Wirkungsweise

- direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa

Indikation

5 mg und 2,5 mg Filmtabletten:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nv-VHF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II)
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen

2,5 mg Filmtabletten:

- zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen

Dosierung (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nv-VHF)

- 2 mal täglich 5 mg
- bei Nierenfunktionsstörungen abhängig von Kreatinin-Clearance:
 - \geq 30 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig
 - 15–29 ml/min: laut Fachinformation Dosisreduktion (2 mal täglich 2,5 mg) empfohlen (die AkdÄ rät bei einer CrCl $<$ 30 ml/min vom Einsatz aller DOAK ab, siehe Seite 10), Dosisreduktion laut Fachinformation ebenso empfohlen bei mindestens zwei von folgenden drei Kriterien: Serum-Kreatinin \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l), Alter \geq 80 Jahre oder Körpergewicht \leq 60 kg
 - $<$ 15 ml/min: Gabe laut Fachinformation nicht empfohlen
- Alter ist per se kein Grund für Dosisreduktion, zu beachten ist allerdings die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion.

Kontraindikationen

- akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase
- Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko

Wechselwirkungen

- verstärkte Wirkung durch Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp, deswegen gleichzeitige Gabe von Azol-Antimykotika wie z. B. Ketoconazol und HIV-Protease-Inhibitoren wie z. B. Ritonavir nicht empfohlen
- verminderte Wirkung durch Induktoren von CYP3A4 und P-gp, wie z. B. Rifampicin
- Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und NSAR

Relevante Nebenwirkungen

- Blutungen

Gerinnungstests

- keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten
- falls klinisch notwendig: kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test, für ein therapeutisches Monitoring zeigen die Werte bisher verfügbarer Tests aber eine ungenügende Korrelation mit der gerinnungshemmenden Wirkung

Hinweise für die Praxis

- Apixaban enthält Lactose, deswegen sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen!
- Patientenausweis ausstellen
(https://www.b-ms.de/patients/risk_minimization_material/Documents/ELIQUIS_Patientenpass.pdf) (letzter Zugriff: 13. September 2016)
- Patienten über fehlendes Antidot aufklären

Edoxaban (Lixiana®)

Edoxaban (Lixiana®) ist ein oral anzuwendender, reversibler Faktor-Xa-Hemmer, der seit August 2015 zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nv-VHF zugelassen ist, wenn ein oder mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Arzneimittelprofil Seite 26) (29-31).

Für die Zulassung bei nv-VHF legte der Zulassungsinhaber eine randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie vor, an der weltweit 1393 Kliniken in 46 Ländern teilnahmen (Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48, ENGAGE AF-TIMI 48) (11;19). Eingeschlossen wurden 21.105 Patienten mit nv-VHF und einem CHADS₂-Score von mindestens 2. Die Patienten erhielten in drei Behandlungsrmen Edoxaban 1 x 30 mg/d, 1 x 60 mg/d oder Warfarin (Ziel-INR: 2,0–3,0). Die Edoxaban-Dosierungen wurden halbiert bei Nierenfunktionsstörung (CrCl 30–50ml/min), Körpergewicht ≤ 60 kg oder Komedikation mit Verapamil, Chinidin oder Dronedaron, die als P-gp-Inhibitoren den Abbau von Edoxaban in der Leber hemmen.

Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Zeit bis zum ersten Schlaganfall (hämorrhagisch und ischämisch) oder bis zur ersten systemischen Embolie, getestet wurde primär auf Nichtunterlegenheit. Die eingeschlossenen Patienten waren im Median 72 Jahre alt, 62 % waren männlich und der CHADS₂-Score betrug im Mittel 2,8. Unter Warfarin lagen die INR-Werte im Median zu 68,4 % der Zeit im therapeutischen Bereich, die mediane Beobachtungszeit betrug 2,8 Jahre.

Unter Edoxaban in hoher Dosierung betrug die Inzidenzrate für Schlaganfälle und systemische Embolien 1,18 % pro Jahr, verglichen mit 1,50 % unter Warfarin (modifizierte Intention-to-Treat-Analyse on treatment). Die Nichtunterlegenheit von Edoxaban in hoher Dosierung konnte nachgewiesen werden ($p < 0,001$). In der Studie war bei Nichtunterlegenheit eine Testung auf Überlegenheit geplant, die jedoch negativ ausfiel ($p = 0,08$ in der Intention-to-Treat-Analyse). Die Gesamtsterblichkeit sank unter Edoxaban in hoher Dosierung statistisch nicht signifikant (3,99 % gegenüber 4,35 %, $p = 0,08$).

Unter Edoxaban in niedriger Dosierung kam es im Vergleich zu Warfarin zu mehr ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien, weshalb dieses Therapieregime von der EMA nicht zugelassen wurde. Die Gesamtsterblichkeit war unter der niedrigen Dosierung von Edoxaban allerdings niedriger als unter Warfarin (3,80 % gegenüber 4,35 %, $p = 0,006$).

Wegen der fehlenden Zulassung durch die EMA beziehen sich die weiteren Ausführungen nur auf Edoxaban in hoher Dosierung. Unter Edoxaban kam es seltener zu größeren Blutungen als unter Warfarin (2,75 % gegenüber 3,43 %, $p < 0,001$), gastrointestinale Blutungen traten indes signifikant häufiger auf (1,51 % gegenüber 1,23 %, $p = 0,03$) (11). Bei Frauen traten auch schwächere, aber dennoch behandlungsbedürftige Blutungen, hämorrhagische Schlaganfälle und schwere Nebenwirkungen seltener auf als unter Warfarin (99).

Explorative Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass die Vorteile von Edoxaban gegenüber Warfarin mit steigender Güte der INR-Einstellung abnehmen und in westeuropäischen Zentren nicht nachweisbar sind (19). Die Analysen zeigen außerdem, dass die Wirksamkeit von Edoxaban mit ansteigender Kreatinin-Clearance abnimmt: So war bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion das Risiko für einen Schlaganfall oder eine Embolie unter Edoxaban höher als unter Warfarin (HR 1,31; 95 % CI 0,96–1,79). Dies führte zu einem Warnhinweis in den Fachinformationen, nach dem Edoxaban bei Patienten mit „hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden“ sollte (19;29-31), eine Zahl wird leider nicht angegeben. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde hat Edoxaban bei Patienten mit einer CrCl > 95 ml/min nicht zugelassen (100). Edoxaban ist also für Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht geeignet. Die AkdÄ rät bei Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) vom Einsatz aller DOAK ab (siehe Seite 10), in Übereinstimmung mit der Leitlinie US-amerikanischer kardiologischer Fachgesellschaften (45). Der begrenzte Einsatzbereich von Edoxaban schränkt seine Anwendbarkeit ein.

Arzneimittelprofil: Edoxaban (Lixiana®) (29-31)

Wirkungsweise

- direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa

Indikation

60 mg, 30 mg und 15 mg⁹ Filmtabletten:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nv-VHF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen

Dosierung (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nv-VHF)

- 1 mal täglich 60 mg
- bei Nierenfunktionsstörungen abhängig von Kreatinin-Clearance:
 - > 50 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig
 - 15–50 ml/min: 1 x 30 mg/d
 - < 15 ml/min: Gabe nicht empfohlen
- bei hoher Kreatinin-Clearance Anwendung laut Fachinformation empfohlen „nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos“
- Alter ist per se kein Grund für Dosisreduktion, zu beachten ist allerdings die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion.

Kontraindikationen

- akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase
- Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko
- nicht eingestellte schwere Hypertonie
- Schwangerschaft und Stillzeit

Wechselwirkungen

- verstärkte Wirkung durch P-gp-Inhibitoren, deswegen Dosisreduktion (auf 1 x 30 mg/d) bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol. Keine Dosisreduktion notwendig bei gleichzeitiger Gabe von Chinidin, Verapamil oder Amiodaron
- gleichzeitige Gabe mit anderen P-gp-Inhibitoren, einschließlich HIV-Protease-Inhibitoren nicht untersucht
- verminderte Wirkung durch P-gp-Induktoren möglich, wie z. B. Rifampicin
- gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen wegen erhöhtem Blutungsrisiko kontraindiziert, gleichzeitige Gabe von niedrig dosiertem (ASS \leq 100 mg/d) möglich, Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel in der Monotherapie erlaubt (allerdings: vermehrt Blutungen), keine Erfahrungen mit einer dualen Therapie, langfristige gleichzeitige Anwendung mit NSAR nicht empfohlen

⁹ Zu verwenden beispielweise wenn Patienten wegen einer Niereninsuffizienz in reduzierter Dosis mit Edoxaban 30 mg/d behandelt werden oder wenn auf einen VKA umgestellt werden soll.

Relevante Nebenwirkungen

- Blutungen, auch schwer und tödlich, besonders Schleimhautblutungen (z. B. nasal, gastrointestinal, urogenital)
- Erhöhung der Leberwerte
- gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Gastritis, Dyspepsie)

Gerinnungstests

- keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten
- falls klinisch notwendig: kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test

Hinweise für die Praxis

- vor dem Beginn der Behandlung: Nieren- und Leberfunktion überprüfen!
- Patientenausweis ausstellen
(<http://www.daiichi-sankyo.de/produkte/gebrauchsinformationen.html>)
(letzter Zugriff: 13. September 2016)
- Patienten über fehlendes Antidot aufklären

Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban ist ein kompetitiver, reversibler Hemmer des Faktor Xa, der oral angewendet wird. Die Substanz ist seit 2011 in einer Dosierung von 15 mg und 20 mg zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nv-VHF zugelassen, die mindestens einen Risikofaktor haben (siehe Arzneimittelprofil Seite 29 f.) (43;44).

Grundlage der Zulassungserweiterung zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei nv-VHF war eine vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Studie (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition compared with Vitamin K Antagonists for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, ROCKET AF), in der 14.264 Patienten doppelblind und randomisiert entweder Rivaroxaban (20 mg pro Tag, bei CrCl 30–49 ml/min 15 mg pro Tag) oder Warfarin in adjustierter Dosierung erhielten (9;101). Nur Patienten mit einem mindestens mäßig erhöhten Risiko für einen Schlaganfall wurden eingeschlossen (CHADS₂-Score \geq 2). Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen Embolien, primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen.

Die mediane Behandlungsdauer betrug ca. 1,5 Jahre (590 Tage). Nach einer Nachbeobachtungszeit von im Median knapp zwei Jahren (707 Tagen) zeigte sich in der Intention-to-Treat-Analyse, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Endpunktes Warfarin nicht unterlegen war (2,1 % vs. 2,4 %, $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Allerdings lagen die INR-Werte unter Warfarin durchschnittlich nur 55 % der Zeit im therapeutischen Bereich; die Einstellung der Patienten auf Warfarin war somit noch einmal deutlich schlechter als in der RE-LY-Studie mit Dabigatran. Sequenziell war in der Studie bei Nichtunterlegenheit eine Testung auf Überlegenheit geplant, die jedoch negativ ausfiel.

Schwere Blutungen waren unter Rivaroxaban und Warfarin insgesamt ähnlich häufig. Intrakranielle und tödliche Blutungen traten unter Rivaroxaban statistisch signifikant seltener auf als unter Warfarin (0,5 % vs. 0,7 %, $p = 0,02$ bzw. 0,2 % vs. 0,5 %, $p = 0,003$), gastrointestinale Blutungen waren dagegen häufiger (3,2 % vs. 2,2 %, $p < 0,001$). Die Gesamtmortalität unterschied sich unter Rivaroxaban und Warfarin nicht.

Kritisiert wird die Studie u. a.

- von der FDA, weil ihrer Auffassung nach die Daten der Zulassungsstudie nicht zeigen, dass Rivaroxaban so wirksam wie Warfarin ist, wenn Warfarin fachgerecht angewendet wird (22). Nach Leitlinienempfehlungen sollten die INR-Werte unter Cumarinen zu 70 % oder mehr im therapeutischen Bereich liegen; dies wurde in der Zulassungsstudie deutlich verfehlt.
- weil auch die Sicherheit von Rivaroxaban für die FDA unklar ist, da es am Ende der Studie beim Übergang von der verblindeten Anwendung von Rivaroxaban zu offen gegebenem Warfarin im Rivaroxaban-Arm zu einer deutlichen Häufung von Schlaganfällen kam. Mögliche Ursachen sind eine Hyperkoagulabilität nach Beendigung der Therapie mit Rivaroxaban oder eine wegen der kurzen Halbwertszeit von Rivaroxaban inadäquate Antikoagulation in der Übergangsphase zur Therapie mit Warfarin. Das Procedere zum Vorgehen bei der Umstellung von Rivaroxaban auf VKA, wie es derzeit in den Fachinformationen empfohlen wird (siehe Tabelle Seite 36 ff.), schlug der pharmazeutische Unternehmer nach dem Ende der Zulassungsstudie auf der Basis von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modellierungen vor, es wurde nicht in einer klinischen Studie getestet (22).
- weil bei einer Halbwertszeit von 5–9 Stunden bei jüngeren bzw. 11–13 Stunden bei älteren Patienten die tägliche Einmaldosis von Rivaroxaban nicht plausibel scheint. Eine zweimal tägliche Gabe könnte mit einer verbesserten Wirksamkeit und Sicherheit einhergehen. Grundsätzlich könnte aber die kurze Halbwertszeit von Rivaroxaban im Zusammenhang mit den klinisch als „Rebound“ imponierenden Phänomen gerade bei Adhärenzproblemen eine Bedrohung für die Patienten darstellen (22).

- weil viele Patienten in der täglichen Praxis möglicherweise ein niedrigeres Risiko für Schlaganfälle haben (CHADS₂-Score < 2) als die Patienten in der Zulassungsstudie (23).

Die EMA hat überprüft, ob ein defektes Gerät zur INR-Messung Auswirkungen auf die Ergebnisse der Zulassungsstudie von Rivaroxaban (ROCKET AF) hatte. Sie kam zu dem Schluss, dass es die Ergebnisse höchstens marginal beeinflusst hat und bleibt bei ihrer Einschätzung zum Nutzen und Risiko von Rivaroxaban (102). Allerdings stützt sie sich bei der Überprüfung der Daten auf Nachanalysen durch den Hersteller selbst. Von vielen Seiten wird deshalb eine Analyse von unabhängiger Seite gefordert (103).

Arzneimittelprofil: Rivaroxaban (Xarelto®) (43;44)
Wirkungsweise
<ul style="list-style-type: none"> ■ direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa
Indikation
<p>20 mg und 15 mg Filmtabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nv-VHF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese <p>10 mg, 15 mg und 20 mg Filmtabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen <p>2,5 mg Filmtabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern bei Erwachsenen
Dosierung (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nv-VHF)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 mal täglich 20 mg ■ bei Nierenfunktionsstörungen abhängig von Kreatinin-Clearance: <ul style="list-style-type: none"> – 50–80 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig – 15–50 ml/min: 1 mal täglich 15 mg – < 15 ml/min: Gabe laut Fachinformation nicht empfohlen ■ Alter ist per se kein Grund für Dosisreduktion, zu beachten ist allerdings die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion.
Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> ■ akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase ■ Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko ■ Schwangerschaft und Stillzeit

Wechselwirkungen

- Wirkungsverstärkung durch: Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) und HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir; Inhibitoren von CYP3A4 als auch von P-gp), Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR. Vorsicht auch bei gleichzeitiger Verordnung von Makroliden, Amiodaron und Dronedaron (55;104).

Relevante Nebenwirkungen

- Blutungen, Tachykardie, Leberfunktionsstörungen, Einschränkungen der Nierenfunktion

Gerinnungstests

- keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten
- falls klinisch notwendig:
 - Anti-Xa-Aktivität mit einer Eichkurve für Rivaroxaban (genaueste Bestimmung) (105)
 - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Thromboplastinzeit (TPZ) mittels Neoplastin®, für ein therapeutisches Monitoring ist die Korrelation der Werte mit der gerinnungshemmenden Wirkung jedoch zu unsicher (106)
 - kalkulierte INR erhöht, aber nicht empfohlen

Hinweise für die Praxis

- vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen!
- Patientenausweis ausstellen (<https://www.antithrombose.de/service/broschueren>) (letzter Zugriff: 13. September 2016)
- Rivaroxaban 15 mg und 20 mg müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu gewährleisten (gilt nicht für Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg)
- Cave: Bei Umstellung von VKA auf Rivaroxaban fälschlicherweise erhöhte INR-Werte nach der Einnahme von Rivaroxaban möglich
- Patienten über fehlendes Antidot aufklären

Ausblick

Zurzeit befinden sich weitere orale Antikoagulanzen in klinischer Erprobung (107). Dazu gehört Betrixaban, das in einer Phase-III-Studie geprüft wird (107).

Antidota

Dabigatran-Antidot: Idarucizumab

Seit November 2015 ist von der EMA ein erstes Antidot gegen ein DOAK zugelassen: Idarucizumab ist ein Antikörperfragment, das spezifisch freies und gebundenes Dabigatran bindet und dadurch neutralisiert. Es ist zur Anwendung nur im Krankenhaus zugelassen, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist, z. B. bei Notfalloperationen oder bei lebensbedrohlichen Blutungen (108;109).

Die Zulassung beruht auf Daten von 283 gesunden Probanden sowie auf Zwischenergebnissen einer Phase-III-Studie (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran, REVERSE AD) mit 123 Patienten mit schweren Blutungen (Gruppe A) oder dringend notwendigen invasiven Eingriffen (Gruppe B) unter Dabigatran. Ergebnisse der ersten 90 Patienten wurden im New England Journal publiziert (Gruppe A: n = 51, Gruppe B: n = 39) (110).

Gegeben wurden 2 x 2,5 g Idarucizumab als Bolusinfusion im Abstand von nicht mehr als 15 Minuten. Primärer Endpunkt war der Grad der Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran, gemessen anhand der beiden Laborparameter verdünnte Thrombinzeit („dilute Thrombin Time“, dTT) und Ecarin-Gerinnungszeit („Ecarin Clotting Time“, ECT).

Das mediane Alter der Patienten lag bei 76,5 Jahren, die Indikation für Dabigatran war meist nv-VHF (86 von 90 Patienten). Die letzte Einnahme von Dabigatran lag im Median 15,4 Stunden zurück. Die Kreatinin-Clearance betrug im Median 58 ml/min mit einer weiten Spannweite von 11–187 ml/min. 22 Patienten hatten bereits vor Gabe von Idarucizumab eine normale dTT, 9 von ihnen hatten außerdem eine normale ECT. Mit einer Ausnahme normalisierten sich unter Idarucizumab die beiden oben genannten Gerinnungstests innerhalb von wenigen Minuten. Das korrelierte mit einer gleichzeitigen Reduktion von ungebundenem Dabigatran im Serum. Die Wirksamkeit von Idarucizumab war unabhängig von den sehr unterschiedlichen Dabigatran-Spiegeln vor der Infusion.

Bei Patienten, die Idarucizumab wegen einer schweren Blutung erhielten, endete die Blutung nach im Median 11,4 Stunden, wobei dazu nur bei 35 von 51 Patienten ausreichende Daten vorlagen. Von 39 Patienten, die sofort operiert werden mussten, waren 36 auswertbar – 33 Patienten hatten eine normale intraoperative Blutstillung, bei zwei Patienten wurde die Blutstillung als leicht und bei einem als mäßig gestört eingestuft.

Die Verträglichkeit von Idarucizumab wird als gut beschrieben, Kopfschmerz war die häufigste Nebenwirkung. Laut „European Public Assessment Report“ (EPAR) der EMA verstarben in jeder Gruppe 13 Patienten (20 % bzw. 23 %), jeder zweite innerhalb der ersten vier Tage. 25 % der intrakraniellen und 11 % der gastrointestinalen Blutungen verliefen tödlich.

Die Sterblichkeit nach lebensbedrohlichen bzw. intrakraniellen Blutungen beträgt mit Idarucizumab 20 % bzw. 25 % (108). In der Zulassungsstudie für Dabigatran verliefen ohne Gabe des Antidot 17–18 % der lebensbedrohlichen Blutungen (bei Dabigatran 2 x 110 mg/d bis 2 x 150 mg/d) und 20–30 % der intrakraniellen Blutungen (bei Dabigatran 2 x 110 mg/d bis 2 x 150 mg/d) tödlich (79). Ein Einfluss von Idarucizumab auf den Ausgang dieser Art Blutungen ist bei einem solchen indirekten Vergleich nicht zu erkennen.

Die Todesfälle unter Idarucizumab wurden von der EMA auf die Grunderkrankung bzw. die Notfallsituation zurückgeführt. Bei fünf Patienten kam es nach der Behandlung zu thrombotischen bzw. embolischen Ereignissen, bei keinem dieser Patienten war eine anti-thrombotische Behandlung wiederaufgenommen worden (108).

Von den Patienten, die Idarucizumab erhalten hatten, entwickelten 4 % in der Folge Antikörper gegen das monoklonale Antikörperfragment, und 13 % hatten bereits vor der Behandlung Antikörper (Kreuzreaktivität). Dies könnte einerseits zu einer abgeschwächten Wirkung führen, aber auch zu schweren allergischen Reaktionen bei wiederholten Gaben des Antidots. Zu erwähnen ist auch, dass Praxbind® eine größere Menge Sorbit enthält, was bei Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz zu beachten ist (108).

Zusammenfassend führt Idarucizumab (Praxbind®) innerhalb von wenigen Minuten zu einer Normalisierung von Gerinnungsparametern bei den meisten Studienteilnehmern, die sich unter Dabigatran mit schweren Blutungen präsentieren oder notfallmäßig operiert werden müssen. Sein klinischer Nutzen kann nicht sicher abgeschätzt werden, weil bisher nur wenige Patienten behandelt wurden und in der einzigen, noch laufenden Phase-III-Studie eine Kontrollgruppe fehlt (111).

Ausblick

Weitere Antidota sind in klinischer Entwicklung (112):

- Andexanet alfa ist ein anti-Faktor-Xa-Antidot, das als inaktive Form von Faktor Xa an Faktor-Xa-Hemmer bindet (113-115).
- Aripazine (PER977) bindet über elektrostatische Interaktionen an verschiedene Antikoagulanzen (direkte Thrombinhemmer, Faktor-Xa-Hemmer, Heparine) und soll deren Wirkung aufheben (116).

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) stellte der G-BA für Apixaban und Edoxaban im Vergleich zu VKA in der Schlaganfallprophylaxe einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen fest (117;118). Grundlage der Nutzenbewertung waren die oben dargestellten Ergebnisse der Zulassungsstudien. Auf konkrete Analysen zum Einfluss der TTR auf die Ergebnisse hat der G-BA dabei verzichtet. Bei beiden Wirkstoffen weist er aber darauf hin, dass die geringen Vorteile von Apixaban bzw. Edoxaban vs. Warfarin in der Gesamtstudie im deutschen System der medizinischen Versorgung vermutlich noch deutlich verringert sind.

Für Dabigatran und Rivaroxaban wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt, weil die Wirkstoffe vor Einführung des AMNOG am 1. Januar 2011 bereits auf dem Markt waren.

Idarucizumab wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmens von der frühen Nutzenbewertung freigestellt, da die zu erwartenden Ausgaben des Fertigarzneimittels (Praxbind®) für die gesetzlichen Krankenkassen geringfügig sind (nur zur Anwendung im Krankenhaus zugelassen).

Was sagen andere Fachgesellschaften und Institutionen?

American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) und Heart Rhythm Society (HRS), 2014 (45)

- Für Patienten mit nv-VHF und einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte oder einem CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 2 , werden orale Antikoagulanzen empfohlen. Zu den Optionen gehören Warfarin (INR 2,0 bis 3,0) (Evidenzgrad A¹⁰), Dabigatran (Evidenzgrad B), Rivaroxaban (Evidenzgrad B) oder Apixaban (Evidenzgrad B).
- Falls Patienten unter Warfarin keinen stabilen INR-Wert erreichen, wird der Einsatz eines DOAK empfohlen (Evidenzgrad C) (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban).
- Wenn Patienten stabil und gut auf Warfarin einzustellen und sie zufrieden mit der Therapie sind, ist es nicht notwendig, auf einen der neuen Wirkstoffe umzustellen.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 (119)

- DOAK sollten zur Schlaganfallprävention in Erwägung gezogen werden bei Patienten mit nv-VHF, die einen CHADS₂-Score ≥ 1 aufweisen und bei denen mit Warfarin eine adäquate Gerinnungshemmung nicht einfach erreicht werden kann.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), 2013 (120)

- Die DOAK stellen eine Option für diejenigen Patienten dar, für die VKA nicht infrage kommen. Es ist keine regelmäßige Gerinnungskontrolle erforderlich (und nicht möglich).
- Insgesamt ergeben sich aus Sicht der DEGAM für Patienten in Deutschland, die zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei Vorhofflimmern mit VKA gut zu behandeln sind, keine Vorteile aus einer Therapie mit DOAK.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), 2015 (121)

- Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und nv-VHF sollen eine orale Antikoagulation erhalten (Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib¹¹).
- Die neuen Antikoagulanzen (d. h. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) stellen eine Alternative zu den VKA dar und sollten aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles zur Anwendung kommen (Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib).

European Society of Cardiology (ESC), 2016 (57)

- Wenn zur Schlaganfallprävention eine orale Antikoagulation bei einem Patienten mit nv-VHF begonnen wird, der ein DOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban) erhalten kann, wird ein DOAK vor einem VKA empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A¹²).
- Wenn Patienten bereits mit einem VKA behandelt werden, kann eine Therapie mit einem DOAK erwogen werden, wenn die TTR trotz guter Adhärenz nicht gut kontrolliert ist, oder bei Präferenz des Patienten ohne Kontraindikationen für ein DOAK (z. B. Klappenprothese) (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad A).

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2014 (122)

- Eine Antikoagulation kann mit Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban oder einem VKA durchgeführt werden.
- Die Wahl des Antikoagulans sollte auf der Basis der klinischen Merkmale des Patienten und seiner Präferenz erfolgen.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 (123)

- Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban können als Alternative zu Warfarin betrachtet werden in der Behandlung von Patienten mit nv-VHF und einem oder mehreren Risikofaktoren für einen Schlaganfall. Wenn ein DOAK ausgewählt wird, sollte beachtet werden, dass im Vergleich zu VKA relativ wenige Erfahrungen bei der Langzeitanwendung bestehen, zugelassene Antidota fehlen und Daten fehlen für stark übergewichtige Patienten und für Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

¹⁰ Evidenzgrad A: Daten aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) oder Metaanalysen, Evidenzgrad B: Daten aus einer einzigen RCT oder nicht randomisierten Studien, Evidenzgrad C: nur Expertenkonsens, Fallstudien oder Standard of care (45).

¹¹ Evidenzebene Ib: Evidenz aus mindestens einer RCT oder einer Metaanalyse von weniger als drei RCT. Empfehlungsgrad A „Soll“-Empfehlung: Zumindest eine RCT von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib); B „Sollte“-Empfehlung: gut durchgeführte klinische Studien, aber keine RCT, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt (121).

¹² Empfehlungsgrad I: Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist; Empfehlungsgrad II: widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme; IIa Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme; IIb Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt; Evidenzgrad A: Daten aus mehreren RCT oder Metaanalysen (57).

Arzneimittel zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: vergleichende Informationen I

	Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) (7;68;74;75)	Dabigatran (Pradaxa®) (39;40)	Apixaban (Eliquis®) (41;42)*	Edoxaban (Lixiana®) (29-31)	Rivaroxaban (Xarelto®) (43;44)
Wirkungsweise	Vitamin-K-Antagonist (VKA), Hemmung der Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) sowie der Proteine C und S	direkter reversibler Thrombinhemmer	direkte reversible Hemmer von Faktor Xa		
Dosierung	INR-adjustiert mit Ziel-INR 2-3	konstant: 2 x 150 mg/d, Dosisreduktion (2 x 110 mg/d) empfohlen bei Patienten ≥ 80 Jahre und bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil; zu erwägen z. B. bei Patienten > 75 Jahre, bei eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min), bei erhöhtem Blutungsrisiko	konstant: 2 x 5 mg/d Dosisreduktion (2 x 2,5 mg/d) empfohlen bei mindestens 2 der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl	konstant: 1 x 60 mg/d, Dosisreduktion (1 x 30 mg/d) bei mindestens einem der folgenden Faktoren empfohlen: Kreatinin-Clearance 15-50 ml/min, geringes Körpergewicht ≤ 60 kg, gleichzeitige Anwendung der folgenden P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren: Cidlosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol	konstant: 1 x 20 mg/d, stets mit der Mahlzeit, Dosisreduktion (1 x 15 mg/d) empfohlen bei mittelschweren und schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 15-50 ml/min)
eingeschränkte Nierenfunktion	bei erhöhter Blutungsbereitschaft relative Kontraindikation	laut Fachinformation: CrCl < 30 ml/min: kontraindiziert; CrCl 30-50 ml/min und hohem Blutungsrisiko: 2 x 110 mg/d; CrCl 50-80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	Bei einer CrCl < 30 ml/min rät die AkdÄ vom Einsatz aller DOAK ab. laut Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15-29 ml/min: Dosisreduktion 2 x 2,5 mg/d; CrCl ≥ 30 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	Bei einer CrCl < 30 ml/min rät die AkdÄ vom Einsatz aller DOAK ab. laut Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15-49 ml/min: 1 x 15 mg/d; CrCl 50-80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	Bei einer CrCl < 30 ml/min rät die AkdÄ vom Einsatz aller DOAK ab. laut Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15-49 ml/min: 1 x 15 mg/d; CrCl 50-80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich
eingeschränkte Leberfunktion	Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von DOAK ebenso wie von VKA so restriktiv wie möglich erfolgen. laut Fachinformation: kontraindiziert bei Leberparenchymkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung	laut Fachinformation: kontraindiziert bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion	laut Fachinformation: kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit relevantem Blutungsrisiko, bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Pugh A oder B)	laut Fachinformation: kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit relevantem Blutungsrisiko, bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Pugh A oder B)	laut Fachinformation: kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit relevantem Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child-Pugh B oder C

ältere Patienten	bei Patienten > 60 Jahre, insbesondere Frauen, aufgrund herabgesetzter metabolischer Clearance evtl. Dosisreduktion notwendig	Dosisreduktion auf 2 x 110 mg/d erwägen bei Patienten 75-80 Jahre, empfohlen bei Patienten ≥ 80 Jahre	keine Dosisanpassung erforderlich, solange die Kriterien für eine Dosisreduktion nicht erfüllt sind (s. o.)	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich
Schwangerschaft und Stillzeit	in der Regel kontraindiziert; in der Stillzeit Warfarin, da dieses nicht in die Muttermilch übertritt (124)	Anwendung nicht empfohlen	Anwendung nicht empfohlen	kontraindiziert	kontraindiziert
Halbwertszeit	ca. 6,5 Tage	12-14 Stunden (bei Nierenfunktionsstörungen verlängert), regelmäßige Einnahme erforderlich	12 Stunden, regelmäßige Einnahme erforderlich	ca. 10-14 Stunden, regelmäßige Einnahme erforderlich	5-9 Stunden bei jüngeren, 11-13 Stunden bei Älteren, regelmäßige Einnahme erforderlich
renale Elimination	ca. 15 %	ca. 85 %	ca. 27 %	ca. 50 %	ca. 33 % unverändert, ca. 33 % nach Inaktivierung
Wirkungseintritt	nach 2-3 Tagen	nach ca. 2 Stunden	nach ca. 3-4 Stunden	nach ca. 1-2 Stunden	nach ca. 2-4 Stunden
relevante Wechselwirkungen	<p>zahlreiche Interaktionen, Wirkungsverstärkung u. a. möglich bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten, Imidazol- und Triazolderivaten, Allopurinol, Antiarrhythmika wie Amiodaron, Chinidin und Propafenon, Schilddrüsenhormonen, trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sowie verschiedenen Antibiotika, darunter Cephalosporine und Makrolide; Wirkungsabschwächung u. a. möglich bei gleichzeitiger Anwendung von Barbituraten, Carbamazepin, Glucocorticoiden, Diuretika, Rifampicin, Metformin, Digitalis-Herzglykoside, Johanniskrauthaltigen Präparaten und bei Verzehr Vitamin-K-reicher Lebensmittel</p>	<p>kontraindiziert zusammen mit starken P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron, Tacrolimus; Vorsicht bei leichten bis mäßigen P-gp-Inhibitoren wie Chimidin, Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin und P-gp-Induktoren wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin</p>	<p>gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren nicht empfohlen, z. B. Azol-Antimykotika und HIV-Protease-Inhibitoren; Vorsicht bei CYP3A4- und P-gp-Induktoren wie Pheno-Phenobarbital, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin</p>	<p>P-gp-Inhibitoren: Dosisreduktion auf 1 x 30 mg/d bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol; P-gp-Induktoren: Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut</p>	<p>Anwendung mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren nicht empfohlen, z. B. Azol-Antimykotika und HIV-Protease-Inhibitoren; Vorsicht bei CYP3A4- und P-gp-Induktoren wie Pheno-barbital, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin</p>
Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen	nach 7-10 Tagen in Abhängigkeit von der Vitamin-K-Aufnahme und der Leberfunktionsleistung	nach 12 bis ≥ 48 Stunden	nach 12-24 Stunden	nach 12-24 Stunden	nach 12-24 Stunden

	Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) (7;68;74;75)	Dabigatran (Pradaxa®) (39;40)	Apixaban (Eliquis®) (41;42)*	Edoxaban (Lixiana®) (29-31)	Rivaroxaban (Xarelto®) (43;44)	
Monitoring	notwendig	in der Regel nicht notwendig, aber auch durch einfach verfügbare Tests nicht möglich				
Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten		VKA absetzen, Beginn Dabigatran bei INR ≤ 2,0	VKA absetzen, Beginn Apixaban bei INR ≤ 2,0	VKA absetzen, Beginn Edoxaban bei INR ≤ 2,5	VKA absetzen, Beginn Rivaroxaban bei INR ≤ 2,0	
Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten		Beginn von VKA abhängig von Kreatinin-Clearance: ≥ 50 ml/min: Behandlungsbeginn VKA drei Tage vor Ende der Dabigatran Behandlung; ≥ 30 bis < 50 ml/min: Behandlungsbeginn VKA zwei Tage vor Ende der Dabigatran-Behandlung; da Dabigatran zu erhöhten INR-Werten führen kann, sollte ein INR-Test frühestens zwei Tage nach dem Ende der Dabigatran-Behandlung durchgeführt werden	gleichzeitige Gabe über mindestens zwei Tage, dann INR-Wert bestimmen; gleichzeitige Gabe weiterführend bis INR ≥ 2,0	Edoxaban in halbiertem Dosierung (1 x 30 mg/d bzw. 1 x 15 mg/d) und Vitamin-K-Antagonist gleichzeitig bis INR ≥ 2,0; Aufsättigungsdosis von VKA nicht empfohlen! Bestimmung des INR-Wertes kurz vor Einnahme von Edoxaban, um Einfluss von Edoxaban auf INR-Wert zu minimieren	gleichzeitige Gabe mit üblicher Anfangsdosierung des VKA bis INR ≥ 2,0; zuverlässige INR-Bestimmung frühestens 24 Stunden nach letzter Einnahme von Rivaroxaban	
Antidot	Vitamin K, PPSB	Idarucizumab		in klinischer Prüfung		
Vorgehen bei Blutungen	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, Vitamin K oral oder i.v., PPSB	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, Idarucizumab, PPSB	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, PPSB, Dialyse nicht effektiv			
vor invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen	5-6 Tage vor Operation absetzen, Umstellung auf Heparin erwägen	absetzen, je nach Nierenfunktion und Blutungsrisiko möglichst 1-4 Tage vorher	absetzen, je nach Blutungsrisiko des Eingriffs möglichst 24-48 Stunden vorher	absetzen, möglichst 24 Stunden vorher	absetzen, möglichst 24 Stunden vorher	
Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko (z. B. Kataraktoperationen, Koronarangiographie, ambulante zahnärztliche Operationen (125;126))	orale Antikoagulation kann in einem niedrigen therapeutischen Bereich weitergeführt werden (INR ≤ 2,0)	eventuell orale Antikoagulation weiterführen				

Nebenwirkungen	Nebenwirkungen bei Langzeitanzwendung bekannt	noch unzureichende Daten zur Sicherheit in der Langzeitanzwendung unter üblichen Versorgungsbedingungen		
Arzneimittelkosten pro Jahr*	Marcumal® 88,94 € Fallithrom®, Generikum 65,63 €	1198,21 €	986,12 €	945,39 € 1194,59 €

* Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (ohne Import); gesetzliche Pflichttarif der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt. Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016. Berechnet für eine Tagesdosis von 3 mg Phenprocoumon, 2 x 150 mg/d bzw. 2 x 110 mg/d Dabigatranetexilat, 2 x 5 mg/d bzw. 2 x 2,5 mg/d Apixaban, 1 x 60 mg/d bzw. 1 x 30 mg/d Edoxaban und 1 x 20 mg/d bzw. 1 x 15 mg/d Rivaroxaban. Bei Phenprocoumon sind Kosten für Initialdosen sowie für INR-Kontrollen nicht enthalten.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACCP	American College of Chest Physicians
ACS	acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ADP	Adenosindiphosphat
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARISTOTLE	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation
ASS	Acetylsalicylsäure
CI	Konfidenzintervall
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
CHADS ₂	Cardiac failure – Hypertension – Age – Diabetes – Stroke (Score zum Abschätzen des Schlaganfallrisikos bei Patienten)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Cardiac failure – Hypertension – Age – Diabetes – Stroke – Vascular disease – Age 65–74 years – Sex category (Weiterentwicklung des CHADS ₂ -Score zum Abschätzen des Schlaganfallrisikos bei Patienten)
DDAVP	1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
dTT	dilute Thrombin Time (verdünnte Thrombinzeit)
ECT	Ecarin Clotting Time (Ecarin-Gerinnungszeit)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ENGAGE AF-TIMI 48	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ESC	European Society of Cardiologists
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arznei- und Lebensmittelbehörde)
FEIBA	Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität
HAS-BLED	Hypertension – Abnormal Renal/Liver Function – Stroke – Bleeding History or Predisposition – Labile INR – Elderly – Drugs/Alcohol Concomitantly (Score zum Abschätzen des Blutungsrisikos bei Patienten)
HR	Hazard Ratio
IE	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit

Abkürzung	Erläuterung
LE	Lungenembolie
NNT	Number Needed to Treat
NNT _B	Number Needed to Treat for Benefit (pro 1 Jahr)
NNT _H	Number Needed to Treat for Harm (pro 1 Jahr)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
nv-VHF	nicht valvuläres Vorhofflimmern
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
P-gp	P-Glykoprotein
p. m.	post menstruationem
PPSB	Prothrombin – Prokonvertin – Stuart-Prower-Factor – Antihämophiles Globulin B (Blutprodukt (Prothrombinkonzentrat), in dem die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X konzentriert sind)
PT	Prothrombinzeit
RCT	randomised controlled trial
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
RE-VERSE AD	Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran
rFVIIa	rekombinanter Faktor VIIa
ROCKET AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition compared with Vitamin K Antagonists for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
SSE	systemische embolische Ereignisse
SSNRI	selective Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitors
SSRI	selective Serotonin Reuptake Inhibitors
TIA	transitorische ischämische Attacke
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TPZ	Thromboplastinzeit
TTR	Time in Therapeutic Range
TVT	tiefe Venenthrombose
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VKORC1	Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1
VTE	venöse Thromboembolie
ZNS	Zentralnervensystem

Literatur

- 1 Camm AJ, Lip GY, De CR et al.: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
- 2 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
- 3 Roche Pharma AG: Fachinformation "Konakion® MM 10 mg". Stand: Januar 2015.
- 4 Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA et al.: Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 7: CD003839.
- 5 van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E: Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557-1562.
- 6 Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P: Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med* 1999; 159: 1322-1328.
- 7 MEDA Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Marcumar®". Stand: Mai 2015.
- 8 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- 9 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
- 10 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
- 11 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.
- 12 Wille H: Neue orale Antikoagulantien bei Vorhofflimmern. *Hamburger Arzteblatt* 2016; 70 (4): 26-29.
- 13 Prochaska JH, Gobel S, Keller K et al.: Quality of oral anticoagulation with phenprocoumon in regular medical care and its potential for improvement in a telemedicine-based coagulation service—results from the prospective, multicenter, observational cohort study thrombEVAL. *BMC Med* 2015; 13: 14.
- 14 Vormfelde SV, Abu AM, Hua TD et al.: Educating orally anticoagulated patients in drug safety: a cluster-randomized study in general practice. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 607-614.
- 15 Michalski F, Tittel L, Werth S et al.: Selection, management, and outcome of vitamin K antagonist-treated patients with atrial fibrillation not switched to novel oral anticoagulants. Results from the Dresden NOAC registry. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1076-1084.
- 16 Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G et al.: The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 247-254.
- 17 Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H et al.: Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 2014; 111: 833-841.
- 18 Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G et al.: Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013; 2013: 640723.
- 19 EMA: Lixiana® - Edoxaban: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf. Procedure No EMEA/H/C/002629/0000, DocRef: EMA/321083/2015; London, 23. April 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 20 FDA, Department of Health and Human Services: Clinical Review NDA 22-512: Pradaxa® (Dabigatran): <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf>. Reviewer: Beasley N, Thompson A; Review Completion Date: 25. August 2010. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 21 Dabigatran for atrial fibrillation: Why we can not rely on RE-LY. *Therapeutics Letter* 2011; Issue 80.
- 22 FDA, Department of Health and Human Services: Clinical Review NDA 202-439: Xarelto® (Rivaroxaban): <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM270796.pdf>. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) Reviewer: Beasley N, Dunmon P, Rose M; Review Completion Date: 10. August 2011. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 23 National Institute for Health and Clinical Excellence: Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 256; guidance.nice.org.uk/ta256. Issued May 2012.
- 24 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al.: Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385: 2288-2295.
- 25 Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR: Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014; 349: g4517.
- 26 Maegele M, Grottko O, Schöchl H et al.: Direkte orale Antikoagulantien in der traumatologischen Notaufnahme. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 575-582.
- 27 ten Cate H: New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J* 2013; 11: 8.
- 28 Berthold HK: [New oral anticoagulants: who really needs them?]. *Internist (Berl)* 2014; 55: 93-101.
- 29 Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Lixiana® 15 mg Filmtabletten". Stand: August 2016.
- 30 Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Lixiana® 30 mg Filmtabletten". Stand: August 2016.
- 31 Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Lixiana® 60 mg Filmtabletten". Stand: August 2016.
- 32 Camm AJ, Amarencio P, Haas S et al.: XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 37: 1145-1153.
- 33 Coleman CI, Antz M, Ehken B, Evers T: REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation – The RELIEF study. *Int J Cardiol* 2016; 203: 882-884.
- 34 Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J: There is a need for independent studies about new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol* 2014; 172: e119-e120.
- 35 Hein L: Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report* 2015. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015; 477-500.
- 36 Hein L, Wille H: Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report* 2016. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016; 351-368.

- 37 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et al.: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
- 38 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
- 39 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 110 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2016.
- 40 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2016.
- 41 Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2016.
- 42 Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 5 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2016.
- 43 Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 15 mg Filmtabletten". Stand: September 2016.
- 44 Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: September 2016.
- 45 January CT, Wann LS, Alpert JS et al.: 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2246-2280.
- 46 Antikoagulation bei Vorhofflimmern und fortgeschrittener Niereninsuffizienz – Double Trouble. *arzt-telegramm* 2016; 47: 4-13.
- 47 Wong CX, Odutayo A, Ermdin CA et al.: Meta-Analysis of Anticoagulation Use, Stroke, Thromboembolism, Bleeding, and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1934-1941.
- 48 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
- 49 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zur Bedeutung einer Überprüfung der Nierenfunktion von Patienten, die mit Pradaxa® (Dabigatranetexilat) behandelt werden. Rote-Hand-Brief vom 27. Oktober 2011.
- 50 Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al.: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-1115.
- 51 Lip GY, Windecker S, Huber K et al.: Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3155-3179.
- 52 You JJ, Singer DE, Howard PA et al.: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S-e575S.
- 53 Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB et al.: Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011; 106: 572-584.
- 54 Schlitt A: [New aspects on "triple therapy" after coronary stent implantation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 2033-2036.
- 55 Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al.: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467-1507.
- 56 Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al.: Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2016: Epub ahead of print (pii: ehw058).
- 57 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016: Epub ahead of print (pii: ehw210).
- 58 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015: Rekanalisierende Therapie: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2015/PDFs_Download/030140_LL_akuter-ischämischer-schlaganfall_final.pdf. Entwicklungsstufe: S2k; Stand: 6. Oktober 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 59 Sartori MT, Prandoni P: How to effectively manage the event of bleeding complications when using anticoagulants. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 37-50.
- 60 Verma A, Cairns JA, Mitchell LB et al.: 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014; 30: 1114-1130.
- 61 Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
- 62 Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al.: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272.
- 63 Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL et al.: A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 39-48.
- 64 Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY: Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182,678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500-1510.
- 65 Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY: The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1172-1179.
- 66 Piccini JP, Singer DE: Putting risk prediction in atrial fibrillation into perspective. *Eur Heart J* 2012; 33: 1431-1433.
- 67 Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), Camm AJ, Kirchhof P et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.

- 68 Ratiopharm GmbH: Fachinformation "Phenpro.-ratio-pharm® 3 mg". Stand: September 2014.
- 69 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Fachinformation "Coumadin® 5 mg". Stand: Oktober 2016.
- 70 Jensen CF, Christensen TD, Maegaard M, Hasenkam JM: Quality of oral anticoagulant therapy in patients who perform self management: warfarin versus phenprocoumon. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28: 276-281.
- 71 Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH et al.: [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 41-45.
- 72 Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K et al.: Self-management of oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 83-91.
- 73 Sharma P, Scotland G, Cruickshank M et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of point-of-care tests (CoaguChek system, INRatio2 PT/INR monitor and ProTime Microcoagulation system) for the self-monitoring of the coagulation status of people receiving long-term vitamin K antagonist therapy, compared with standard UK practice: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19: 1-172.
- 74 Seidel H, Watzka M, Oldenburg J: Vitamin-K-Antagonisten und Vitamin K. In: Pötsch B, Madlener K (Hrsg.). *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. 2. Aufl.; Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010; 789-794.
- 75 Hexal AG: Fachinformation "Falthrom®". Stand: Februar 2015.
- 76 Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.): *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8. Aufl.; München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2012.
- 77 Chan NC, Coppens M, Hirsh J et al.: Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 353-359.
- 78 Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al.: The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321-328.
- 79 EMA: Pradaxa® (Dabigatran etexilate): European Public Assessment Report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf. DocRefNo: EMA/CHMP/203468/2011; London, 9. Juni 2011. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 80 Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S et al.: Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669-676.
- 81 Uchino K, Hernandez AV: Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
- 82 Douxfils J, Buckinx F, Mullier F et al.: Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000515.
- 83 Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al.: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-983.
- 84 Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al.: Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125-136.
- 85 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al.: 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e101-e198.
- 86 Douxfils J, Mullier F, Dogne JM: Dose tailoring of dabigatran etexilate: obvious or excessive? *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 1283-1289.
- 87 Thomas K: Study of drug for blood clots caused a stir, records show. *New York Times* vom 6. Februar 2014; B1.
- 88 Cohen D: Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014; 349: g4670.
- 89 Cohen D: Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014; 349: g4747.
- 90 AstraZeneca GmbH: Melagatran AstraZeneca 3 mg/0,3 ml Injektionslösung / Exanta® 24 mg Filmtabletten. Rote-Hand-Brief vom 14. Februar 2006.
- 91 Liakoni E, Ratz Bravo AE, Krahenbuhl S: Hepatotoxicity of new oral anticoagulants (NOACs). *Drug Saf* 2015; 38: 711-720.
- 92 Baruch L, Sherman O: Potential inaccuracy of point-of-care INR in dabigatran-treated patients. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e40.
- 93 DeRemer CE, Gujral JS, Thornton JW, Sorrentino RA: Dabigatran falsely elevates point of care international normalized ratio results. *Am J Med* 2011; 124: e5-e6.
- 94 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817.
- 95 Rivaroxaban und Apixaban – zwei weitere orale Antikoagulantien bei Vorhofflimmern. *Arzneimittelbrief* 2011; 45: 73-75.
- 96 Wallentin L, Lopes RD, Hanna M et al.: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 2166-2176.
- 97 FDA, Center for Drug Evaluation and Research: Eliquis (apixaban) 2.5 and 5 mg Tablets: Medical reviews: Application number: 202155 (December 28, 2012): http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 98 Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J: Achilles' heel of Aristotle. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 351-352.
- 99 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Edoxaban - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-903/2015-10-28_Nutzenbewertung-IQWiG_Edoxaban.pdf. Köln, Auftrag: A15-29, Version 10, IQWiG-Bericht-Nr 334, Stand: 28. Oktober 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 100 Daiichi Sankyo Inc.: Full prescribing information "Savaya™ (Edoxaban) tablets for oral use": http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316s002lbl.pdf. Stand: September 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 101 EMA: Xarelto® (Rivaroxaban): European Public Assessment Report: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf. DocRefNo: EMA/42547/2012 ; London, 22. September 2011. Letzter Zugriff: 13. September 2016.

- 102 EMA: EMA concludes defective device in ROCKET study does not impact Xarelto's safety: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002465.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. London, 5. Februar 2016. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 103 Cohen D: Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016; 352: i575.
- 104 Stöllberger C, Finsterer J: Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz* 2015; 40 Suppl 2: 140-145.
- 105 Samama MM, Contant G, Spiro TE et al.: Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012; 107: 379-387.
- 106 Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 1-22.
- 107 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA): Schlaganfälle, Thrombosen und Embolien: Besser vorbeugen: <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/anti-thrombotika.html>. Stand: 9. Dezember 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 108 EMA: Praxbind® (Idarucizumab): European Public Assessment Report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf. DocRefNo: EMA/713 107/2015; London, 24. September 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 109 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung". Stand: Juli 2016.
- 110 Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J et al.: Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-520.
- 111 Bauer KA: Targeted Anti-Anticoagulants. *N Engl J Med* 2015; 373: 569-571.
- 112 Chu S, Boucher M, Spry C: Antidote treatments for the reversal of direct anticoagulants. *Issues in emerging health technologies*. Issue 138; Ottawa: CADTH, 2015.
- 113 Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al.: A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-451.
- 114 Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al.: Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413-2424.
- 115 Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW et al.: Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131-1141.
- 116 Ansell JE, Bakhr SH, Laulicht BE et al.: Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141-2142.
- 117 Gemeinsamer Bundesausschuss: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban (Prophylaxe von Schlaganfällen): <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/57/>. Beschlussfassung: 20. Juni 2013. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 118 Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Edoxaban: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2458/>. Beschlussdatum: 21. Januar 2016. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 119 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0003_AntithromboticAgents-AF_ScienceReport-e.pdf. Vol. 1, No. 1B; Ottawa: The Agency, 2013. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 120 Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM): Neue orale Antikoagulantien (bei nicht valvulärem Vorhofflimmern): http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S1-Handlungsempfehlung/S1-HE_NOAK_Kurzfassung.pdf DEGAM S1-Handlungsempfehlung, Version 1.0, August 2013. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 121 Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1): http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030-133_lang_S3_Sekund%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf. S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 030/133; Stand: 31. Januar 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 122 National Institute for Health and Clinical Excellence: Atrial fibrillation: management: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180>. NICE Clinical guideline (CG) 180. Juni 2014. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 123 Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A guide for primary care: http://www.sign.ac.uk/pdf/AF_publication.pdf. Januar 2014. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 124 Clark SL, Porter TF, West FG: Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 938-940.
- 125 Oral and Dental Expert Group: Dental management of patients with medical conditions: <http://www.tg.org.au> (Login erforderlich). Therapeutic guidelines: oral and dental Version 2 Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2012. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
- 126 Merriman E, Tran H: Antiplatelet drugs, anticoagulants and elective surgery. *Australian Prescriber* 2011; 34: 139-143.

Anhang

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Auf der Internetseite der AkdÄ (www.akdae.de) finden Sie dafür einen Berichtsbogen, der auch regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird. Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit, einen Verdachtsfall einer Nebenwirkung online zu melden.

Hinweis

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zur Zeit des Redaktionsschlusses entsprechen können. Die im Leitfaden enthaltenen Dosierungsangaben sind Empfehlungen. Sie müssen dem einzelnen Patienten und seinem Zustand angepasst werden. Die angegebenen Dosierungen wurden sorgfältig überprüft. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ausgeschlossen werden. Da wir für die Richtigkeit dieser Angaben keine Gewähr übernehmen, bitten wir Sie dringend, die Dosierungsempfehlungen des pharmazeutischen Unternehmens zu beachten. Der Benutzer bleibt selbstverantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Autoren und Herausgeber übernehmen keine Verantwortung und keine daraus folgende Haftung für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem vorliegenden Leitfaden enthaltenen Informationen oder Teilen daraus entstehen.

Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Vorsitzender: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig (keine Interessenkonflikte)

Arbeitsgruppe

Name	Fachrichtung
Dr. med. Gisela Schott, MPH (Projektkoordination)	Innere Medizin
PD Dr. med. Michael von Brevern	Neurologie
Prof. Dr. med. Jean-Francois Chenot, MPH	Allgemeinmedizin
Prof. Dr. med. Hans Joachim Gilfrich	Innere Medizin – Kardiologie
Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy	Innere Medizin, Klinische Pharmakologie
Prof. Dr. med. Stephanie Läer	Pharmakologie und Toxikologie, Klinische Pharmakologie
Prof. Dr. med. Thomas Lempert	Neurologie
Prof. Dr. med. Bernd Pöttsch	Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
Prof. Dr. med. Bernhard Rauch	Innere Medizin – Kardiologie, Angiologie, Sozialmedizin, Rehabilitationswesen
Dr. med. Birke Schneider	Innere Medizin – Kardiologie, internistische Intensivmedizin
Dr. med. Hans Wille	Innere Medizin, Klinische Pharmakologie

Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Dr. med. Gisela Schott, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Mitglied Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Mitglied Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin (DNEBM) Mitglied der Initiative MEZIS (Mein Essen zahle ich selbst) 	Nein	Nein
PD Dr. med. Michael von Brevern, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Mitglied der Kommission „Code of Conduct“ bei der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Jean-Francois Chenot, Greifswald	Nein	<p>Ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fortbildungsveranstaltungen (Hausärzteverband Mecklenburg-Vorpommern) methodische Beratertätigkeiten <ul style="list-style-type: none"> Bertelsmann Stiftung Elsevier Health Care Consulting (Beratung bei der Auswertung von Sekundärdaten) Kapitel „Rückenschmerz“ im Versorgungsreport 2013, Wissenschaftliches Institut der AOK 	<ul style="list-style-type: none"> Präsidiumsmitglied und Sektions-sprecher Weiterbildung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin Mitglied des Weiterbildungsausschusses der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern 	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Hans Joachim Gilfrich, Mainz	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> stellvertretender Vorsitzender der Ethik-kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz Vorsitzender der Prüfungskommission der Landesärztekammer Hessen Patientenfürsprecher im Sankt Katharinen-Krankenhaus in Frankfurt am Main) 	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Ursula Gunder-Remy, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Vorsitzende der Gesellschaft für Toxikologie Mitglied des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie 	Nein	Nein

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Prof. Dr. med. Stefanie Lär, Düsseldorf	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Secretary-General der European Society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology • Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie • Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie • Mitglied der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 	Ja: <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung von klinischen Auftragsstudien oder anderen Forschungsvorhaben - UCB Pharma 	Ja: <ul style="list-style-type: none"> • Aktien STADA (20.000 Euro)
Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie • aktives Mitglied der Initiative MEZIS (Mein Essen zahle ich selbst) • Mitgründer von NeurologyFirst, einer Initiative für unabhängige Kongresse und Leitlinien 	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Bernd Pöttsch, Bonn	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Mitglied Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung • Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie 	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Bernhard Rauch, Ludwigshafen	Nein	Ja: <ul style="list-style-type: none"> • Beratertätigkeiten <ul style="list-style-type: none"> - Bosch - Hogan Lovells • klinische Studien (Register) und Verfassen eines Artikels (Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sprecher der AG 14 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (bis 2015) • Mitglied der Kommission Wissenschaft und Forschung der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR) • Mitglied Nukleus „Cardiac Rehabilitation“ der European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) • Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen 	Nein	Nein

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Dr. med. Birke Schneider, Lübeck	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Mitglied des Prüfungsausschusses der Ärztekammer Schleswig-Holstein • Länderbeauftragte (Schleswig-Holstein) der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte • Mitglied der Wahlkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie • stellvertretende Vorsitzende der Arbeitsgruppe Gendermedizin der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 	Nein	Nein
Dr. med. Hans Wille, Bremen	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Redaktionsmitglied der Zeitschrift „arznei-telegramm“ • stellvertretender Vorsitzender des Fachbeirats Arzneimittel der Prüfstelle Ärzte/Krankenkassen in KV-Bereich Bremen • Mitglied Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin • Mitglied Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) • Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie 	Nein	Nein

Impressum

2., überarbeitete Auflage 2016 (V4)

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
vertreten durch den Vorstand

Redaktionsschluss

13. September 2016

Grafik & Layout, Satz, redaktionelle Bearbeitung

Dipl.-Biol. Henry Pachtl

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

© Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Berlin 2016

Gerinnungskaskade (Schema)

Ablauf der plasmatischen Blutgerinnung (Hämostase) mit Darstellung der Wirkungsweise der DOAK Dabigatran (direkter reversibler Thrombinhemmer) sowie Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban (direkte reversible Hemmer von Faktor Xa). Zum Vergleich: VKA (Cumarine) hemmen die Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der gerinnungshemmenden Proteine C und S (modifiziert nach Gerinnungskaskade (Schema): Bildautor Joe D; <http://pictures.doccheck.com/de/photos/2/15958/>, letzter Zugriff: 13. September 2016).



