

Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Empfehlungen zum Einsatz der direkten
oralen Antikoagulanzen Dabigatran,
Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban



3., überarbeitete Auflage

November 2019



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

40 ordentliche und 140 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 interessengetriebenen 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 3., überarbeiteten Auflage 2019	4
Einführung zur 2., überarbeiteten Auflage 2016	5
Einführung zur 1. Auflage 2012	6
Überblick über die Studienlage als Grundlage der Empfehlungen	7
Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern	11
Was sollte bei der Auswahl des oralen Antikoagulans berücksichtigt werden?	11
Was muss bei der Gabe von DOAK bei besonderen Patientengruppen beachtet werden?	12
Wie ist das Vorgehen bei Blutungen unter DOAK?	15
Nicht valvuläres Vorhofflimmern: Wann sollte antikoaguliert werden?	17
Kosten	18
Die Wirkstoffe im Einzelnen	19
Vitamin-K-Antagonisten	19
Direkte Thrombinhemmer	23
Dabigatran (Pradaxa®)	23
Faktor-Xa-Hemmer aus der Gruppe der Xabane	27
Apixaban (Eliquis®)	27
Edoxaban (Lixiana®)	30
Rivaroxaban (Xarelto®)	33
Ausblick	35
Antidota	36
Idarucizumab: Antidot gegen Dabigatran	36
Andexanet alfa – Antidot gegen Apixaban und Rivaroxaban	37
Ausblick	38
Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln	39
Was sagen andere Fachgesellschaften und Institutionen?	40
Arzneimittel zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: vergleichende Informationen	42
Abkürzungsverzeichnis	46
Literatur	48
Anhang	54
Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen	55
Impressum	58
Gerinnungskaskade (Schema)	59

Einführung zur 3., überarbeiteten Auflage 2019

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

in der 3., überarbeiteten Auflage des Leitfadens möchten wir Ihnen die neuen Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) vorstellen, die Sie mit evidenzbasierten und praxisnahen Informationen bei der Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten unterstützen sollen. Wie alle Informationen der AkdÄ wurde der Leitfaden unabhängig von den Interessen der pharmazeutischen Unternehmer erstellt.

Bisher hat die AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nv-VHF empfohlen, Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bevorzugt vor den direkten oralen Antikoagulanzen¹ (DOAK) einzusetzen. Zu den wesentlichen Gründen gehörten fehlende Antidota gegen die DOAK und fehlende Daten zur Langzeitsicherheit bei vergleichbarer Wirksamkeit.

Inzwischen sind die DOAK seit mehreren Jahren auf dem Markt. Die Sicherheit dieser Arzneimittel wird weiterhin diskutiert, so bewertet die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) aktuell eine Studie zu Blutungsrisiken der DOAK bei Patienten mit nv-VHF, die in ihrem Auftrag in mehreren europäischen Ländern durchgeführt wurde (1). Das Auftreten einer bisher nicht bekannten Nebenwirkung, die wie bei dem ersten direkten oral anwendbaren Antikoagulans Ximelagatran (Exanta®) zu einer Marktrücknahme führt (2), scheint mittlerweile aber unwahrscheinlich.

Außerdem sind Antidota zugelassen gegen Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban, auch wenn ihre klinische Wirksamkeit bisher noch nicht sicher beurteilt werden kann, beispielsweise weil in den Zulassungsstudien eine Vergleichsgruppe fehlte. Edoxaban ist das einzige DOAK, zu dem derzeit kein Antidot zugelassen ist.

Die AkdÄ ist der Auffassung, dass zur Antikoagulation bei nv-VHF neben dem Einsatz eines VKA inzwischen auch die Anwendung eines DOAK und insbesondere von Apixaban vertretbar ist. Die Entscheidung für einen VKA oder ein DOAK sollte sich ebenso wie die Auswahl des DOAK nach der klinischen Gesamtsituation, Begleiterkrankungen, Komedikation und Präferenz des Patienten² richten. Risiken und möglicher Nutzen des Antikoagulans müssen individuell für den Patienten abgewogen werden.

Im Leitfaden beschreiben wir die Studienlage als Grundlage der Empfehlungen ebenso wie Aspekte, die bei der Auswahl des Antikoagulans berücksichtigt werden sollten. Ergänzt haben wir u. a. Informationen zu sogenannten „Real World“-Studien und Daten zu den Antidota der DOAK.

Die überarbeitete Auflage des Leitfadens repräsentiert erneut 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

November 2019

¹ Werden im Leitfaden als DOAK – direkte orale Antikoagulanzen – bezeichnet (anstatt NOAK), weil auch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur so benannt.

² Die in diesem Werk verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

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 Antikoagulanzen 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 Arzt 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

³ Diese Empfehlung der AkdÄ entspricht der von anderen Institutionen und Fachgesellschaften, u. a. der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 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 (3).

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

Überblick über die Studienlage als Grundlage der Empfehlungen

Zur Prophylaxe von kardialen Thromboembolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF)⁴ werden Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Phenprocoumon, Warfarin u. a.) eingesetzt, deren Wirksamkeit gut belegt ist (4). 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 20 ff.) (5). Kurzfristig kann der antikoagulatorische Effekt durch die Gabe von Prothrombinkomplex-Präparaten (PPSB) korrigiert werden.

Probleme beim Einsatz der VKA bereiten 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 Antikoagulationsqualität optimiert werden (6). Unter den Nebenwirkungen der VKA hat das erhöhte Risiko für schwere und lebensbedrohliche Blutungen die größte Bedeutung (7-9).

Mit dem direkten Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®)⁵ und den Faktor-Xa-Hemmern Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®) aus der Gruppe der Xabane stehen direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) zur Prophylaxe von kardialen Thromboembolien bei nv-VHF zur Verfügung.

In den randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien wurde primär auf Nichtunterlegenheit der DOAK gegenüber dem VKA Warfarin geprüft. Dieses Ziel wurde in allen Studien erreicht: Schlaganfälle und systemische Embolien waren unter DOAK nicht häufiger als unter 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 2 x 5 mg/d (10-13). Der Vorteil war allerdings gering – 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. 300 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 (14) (siehe Tabelle 1).

Schwere Blutungen⁶ traten unter DOAK im Vergleich zu Warfarin ähnlich häufig auf (Dabigatran 2 x 150 mg/d, Rivaroxaban 1 x 20 mg/d) 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 (in 1000 Behandlungsjahren unter Dabigatran 2 x 150 mg/d und Rivaroxaban ca. fünf mehr, unter Edoxaban drei mehr). Die Gesamtsterblichkeit war ausschließlich für Apixaban signifikant gegenüber Warfarin vermindert.

⁴ nv-VHF ist definiert als VHF in Abwesenheit einer mechanischen Herzklappe oder einer mittelschweren bis schweren Mitralklappenstenose (meist rheumatischen Ursprungs). Der Begriff ist in Diskussion und wird beispielsweise in den Leitlinien der European Society of Cardiology 2016 zum Vorhofflimmern nicht mehr verwendet (15). Da valvuläres VHF als Ausschlusskriterium für Phase-III-Studien der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) verwendet wurde und nv-VHF als Anwendungsgebiet in Fachinformationen der DOAK aufgeführt wird, wird die Einteilung im Leitfaden weiterhin angewendet.

⁵ Pradaxa® enthält als Wirkstoff das Prodrug Dabigatranetexilat, das in Dabigatran umgewandelt wird.

⁶ gemäß Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis für „major bleeding“: tödliche Blutungen, Blutungen in ein kritisches Organ, z. B. ins Gehirn, und transfusionspflichtige oder mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 2 g/dl einhergehende Blutungen (16).

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 (14;17-19).

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 (14)

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 = 357	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

Die schlechte Einstellung der INR-Werte unter Warfarin in vielen Studienzentren beeinträchtigt die Aussagekraft der Studienergebnisse und ihre Übertragbarkeit auf deutsche Versorgungsverhältnisse. Verschiedene Untersuchungen haben in der Versorgung in Deutschland unter VKA (in der Regel Phenprocoumon) 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 (20-24). Sie liegt damit über der mittleren TTR unter Warfarin in den Zulassungsstudien zu den DOAK mit 55–65 % (10-13;17;25). Darüber hinaus gibt es weitere Kritik am Design und an der Durchführung der Studien (26-30). So wurde beispielsweise der Vergleich zwischen Warfarin und Dabigatran nicht verblindet durchgeführt (10) und bei der Durchführung der Zulassungsstudie zu Apixaban kam es zu Unregelmäßigkeiten (siehe Seite 27) (31).

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl sogenannter „Real World“-Studien zu den DOAK veröffentlicht (32). Es handelt sich meist um retrospektive Analysen von Verordnungsdaten, die die Ergebnisse randomisierter Studien aus methodischen Gründen weder bestätigen noch widerlegen können. Darüber hinaus bieten die Ergebnisse dieser „Real World“-Studien auch untereinander ein heterogenes Bild: Einheitlich ist eine im Vergleich zu VKA geringere Rate intrakranieller Blutungen. Dies entspricht den Befunden der Zulassungsstudien. Es ergaben sich jedoch auch Hinweise für eine höhere Rate ischämischer Schlaganfälle unter Apixaban sowie für eine höhere Mortalität unter Apixaban und Rivaroxaban im Vergleich zu VKA. Beides könnte mit dem – möglicherweise inadäquat häufigen – Gebrauch der niedrigen Dosierungen in Zusammenhang stehen, die nur für bestimmte Patienten zugelassen sind und in den Zulassungsstudien nur an wenigen Patienten bei Vorliegen konkreter vordefinierter Kriterien verwendet wurden (33-36).

Auch drei aktuelle deutsche „Real World“-Studien (37-40), die DOAK mit dem VKA Phenprocoumon bei nv-VHF verglichen, zeigen solche Signale: Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden, wiesen eine um 12–17 % signifikant höhere Mortalität auf als solche, die Phenprocoumon erhielten (39;40). Zwei der Studien fanden zudem eine höhere Rate ischämischer Insulte unter DOAK insgesamt (+92 %) bzw. unter Apixaban (+84 %) (37;40). Als wahrscheinlichste Ursache dieser gegenüber den Zulassungsstudien diskre-

panten Ergebnisse muss ein sogenanntes residuales Confounding angenommen werden, das dazu geführt haben könnte, dass die mit Rivaroxaban und Apixaban behandelten Patienten trotz Matching und Adjustierungen letztlich doch kränker waren als die der korrespondierenden Phenprocoumon-Kohorten und häufiger eine reduzierte Dosis erhielten oder weniger adhären waren (32).

Von der EMA wurde eine Studie zu Blutungen unter DOAK in verschiedenen europäischen Ländern in Auftrag gegeben, zu der bisher nur wenige Daten veröffentlicht sind (1;41). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen aber ebenfalls, dass unter Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban im Vergleich zu VKA intrakranielle Blutungen seltener auftreten – mit der Ausnahme von Rivaroxaban in Großbritannien, wo es unter Anwendern von Rivaroxaban häufiger zu Hirnblutungen kam als unter VKA. Außerdem ergaben sich Hinweise für die Nichtbeachtung von Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen der Fachinformation.

Eine regelmäßige Kontrolle des antikoagulatorischen Effekts ist laut Zulassung bei den DOAK nicht notwendig und erfordert spezifische Testverfahren. Höhere Plasmakonzentrationen von Dabigatran und Edoxaban sind mit einem erhöhten Risiko für Blutungen assoziiert, wie separate Analysen der Zulassungsstudien gezeigt haben (42;43). Dies wird aller Voraussicht nach auch für Apixaban und Rivaroxaban zutreffen. Ein Monitoring in der Anfangsphase der Antikoagulation und später in langfristigen Abständen würde wahrscheinlich die Therapiesicherheit beim Einsatz der DOAK verbessern. Bei speziellen Patientengruppen, z. B. für ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz oder bei passageren schweren Begleiterkrankungen wäre ein regelmäßiges Monitoring vermutlich von Vorteil. Ein Monitoring würde möglicherweise auch die Adhärenz der Patienten fördern (44;45): Dem Patienten wird eine Nonadhärenz durch die Gerinnungsmessungen sozusagen „vor Augen geführt“ (45). Wegen der im Vergleich zu VKA kurzen Halbwertszeiten der DOAK ist eine Adhärenz des Patienten mit einer regelmäßigen Einnahme der Arzneimittel wichtiger als bei der Einnahme von VKA.

Wie für VKA sind auch für DOAK Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beschrieben (46). Klinisch relevante Interaktionen unter VKA hinsichtlich der antikoagulatorischen Wirkung lassen sich anders als unter DOAK 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, insbesondere 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 (17;47). Die Elimination von VKA wie Phenprocoumon erfolgt überwiegend durch Metabolismus in der Leber. Daher hat eine Niereninsuffizienz keinen wesentlichen Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit. Unter den VKA ist Phenprocoumon laut Fachinformationen bei „manifesten Niereninsuffizienz“ kontraindiziert, Warfarin dagegen nur, wenn das Blutungsrisiko als größer einzuschätzen ist als der zu erwartende klinische Nutzen. Wegen der Möglichkeit der INR-Bestimmung und Dosisanpassung sind VKA Mittel der Wahl bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Ein spezifisches Antidot wurde 2015 für Dabigatran mit Idarucizumab (Praxbind®) zugelassen und 2019 für Apixaban und Rivaroxaban mit Andexanet alfa (Ondexxya®). Für Edoxaban ist Andexanet alfa derzeit mangels Daten nicht zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit der DOAK-Antidota kann bisher nicht sicher beurteilt werden, unter anderem weil für beide Antidota nur Daten aus Studien mit geringer Patientenzahl und ohne Kontrollgruppe vorliegen. Von der EMA werden weitere Daten gefordert, so beispielsweise ein randomisierter Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der bisherigen Standardtherapie bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (48).

Wie bei anderen neuen Arzneimitteln gibt es auch zur Sicherheit und Effizienz der DOAK kaum unabhängige Daten: Alle großen DOAK-Studien wurden von den pharmazeutischen Unternehmen finanziert, ebenso auch die meisten Studien, welche sogenannte „Real World“-Daten erbringen sollen. Darüber hinaus hat die Mehrheit der Autoren von DOAK-Studien einen Interessenkonflikt durch finanzielle Beziehungen zu den pharmazeutischen Unternehmen (49). Ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen DOAK-Präparaten in kontrollierten klinischen Studien existiert nicht.

Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Was sollte bei der Auswahl des oralen Antikoagulans berücksichtigt werden?

Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern sollte das Schlaganfall- und Blutungsrisiko abgeschätzt werden, beispielsweise mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score und dem HAS-BLED-Score (siehe Seite 17 f.). Entscheiden sich Arzt und Patient, eine Antikoagulation durchzuführen, sollte sich die Entscheidung für einen VKA oder ein DOAK ebenso wie die Auswahl des DOAK nach der klinischen Gesamtsituation, Begleiterkrankungen, Komedikation und Präferenz des Patienten richten. Risiken und möglicher Nutzen des Antikoagulans sollten individuell für den Patienten abgewogen werden. Hinsichtlich der Dosierungen empfiehlt die AkdÄ den Vorgaben in den Fachinformationen genau zu folgen und sie nicht davon abweichend zu reduzieren, weil eine Dosisreduktion ohne entsprechende Indikation das Risiko für einen Schlaganfall erhöht (35).

Nicht eingesetzt werden sollten DOAK statt VKA bei Patienten

- 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 bei CrCl > 95 ml/min nicht zugelassen (50))
- die Arzneimittel einnehmen, für die als Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)- und P-Glykoprotein(P-gp)-Wechselwirkungen beschrieben sind, sodass laut Fachinformationen⁷ eine gleichzeitige Behandlung kontraindiziert ist oder vermieden werden sollte (darunter Dronedaron, Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Ciclosporin, Carbamazepin, Hypericin)(46)
- mit einem Antiphospholipid-Syndrom, das die Kriterien eines Hoch-Risiko-Profils erfüllt, wegen des erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse (51); bei Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom, das die Kriterien eines Hoch-Risiko-Profils nicht erfüllt, sollte der Einsatz von DOAKs in jedem Einzelfall kritisch geprüft werden
- mit linksventrikulären Thromben (52)
- mit künstlichen Herzklappen (mit mechanischem und biologischem Herzklappenersatz)⁸.

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.

⁷ Aktuelle Fachinformationen unter: <http://www.fachinfo.de>.

⁸ Details siehe Fachinformationen.

DOAK statt VKA sollten eingesetzt werden bei Patienten

- mit einem hohen Risiko für intrazerebrale Blutungen⁹, wenn der Nutzen einer Antikoagulation als grundsätzlich größer eingeschätzt wird als das Risiko durch eine intrazerebrale Blutung
- mit stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA
- mit einem erhöhten Risiko für spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA
- für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes nicht möglich ist
- mit neu diagnostiziertem nv-VHF, die akut einer Rhythmisierung oder Ablation zugeführt werden sollen, als Alternative zu parenteralen Antikoagulanzen während und unmittelbar nach der Intervention. Anschließend kann eine Umstellung auf VKA erwogen werden, falls eine Antikoagulation über einen längeren Zeitraum notwendig ist.

Bei der Auswahl eines DOAK 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; auch unabhängige Übersichtsarbeiten zeigen einen Vorteil von Apixaban im Vergleich zu anderen DOAK (55;56)
- die Gabe von Dabigatran 2 x 150 mg/d bei einem hohen Risiko für ischämische Schlaganfälle angezeigt sein kann
- Rivaroxaban nach Einschätzung der AkdÄ im Vergleich zu VKA keine Vorteile bietet
- Edoxaban wegen der abnehmenden Wirksamkeit mit steigender Kreatinin-Clearance für den Alltag nicht geeignet zu sein scheint (17;47) (laut FDA bei CrCl > 95 ml/min nicht zugelassen (115)). Zudem gibt es für Edoxaban im Unterschied zu den anderen DOAK kein zugelassenes Antidot.

Was muss bei der Gabe von DOAK bei besonderen Patientengruppen beachtet werden?

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Dabigatran wird hauptsächlich renal eliminiert (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 (57;58). Bei Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban muss im Stadium 4 die Dosis reduziert werden, im Stadium 5 sind sie ebenfalls kontraindiziert (47;59-62). In die Zulassungsstudien der DOAK bei nv-VHF wurden nur Patienten mit einer CrCl ≥ 30 ml/min (Apixaban ≥ 25 ml/min) eingeschlossen. Bei einer CrCl < 30 ml/min (Stadium 4 oder 5) rät die AkdÄ deshalb vom Einsatz aller DOAK ab. Hier sollten VKA eingesetzt werden, allerdings nur wenn das Schlaganfall- und Embolierisiko des Patienten größer ist als das Blutungsrisiko unter der Antikoagulation, also in der Bilanz der Nutzen für die Patienten überwiegt (63). Bei Dialysepatienten mit nv-VHF wird eine orale Antikoagulation kontrovers diskutiert (64). Sie sollte nur in Absprache mit dem Dialysezentrum erfolgen, 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) entwickelt wurde, anhand der Cockcroft-Gault- oder anhand der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel¹⁰ (65). Unter Dabigatran muss die Nierenfunktion bei Älteren (> 75 Jahre) und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion laut Fachinformation mindestens einmal jährlich überprüft werden (66). Regelmäßige und bei interkurrenten Erkrankungen ggf. zusätzliche Kontrollen sind aber auch

⁹ Zur Abschätzung des Risikos einer intrazerebralen Blutung kann der HAS-BLED-Score hilfreich sein (53;54), auch wenn er nicht für Patienten mit einer intrazerebralen Blutung in der Anamnese validiert ist.

¹⁰ Rechner im Internet, z. B.: http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019).

bei den anderen DOAK sinnvoll, insbesondere bei Flüssigkeitsverlusten und dem Risiko einer transienten Nierenfunktionseinschränkung.

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. Inwieweit Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit DOAK behandelt werden können, kann derzeit nicht sicher eingeschätzt werden. Besteht eine hepatische Koagulopathie, sollten die Vor- und Nachteile einer antikoagulatorischen Therapie auch unter Berücksichtigung von alternativen Therapieverfahren wie einem Vorhofohrverschluss abgewogen werden. 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 (47;57-62).

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 Patienten-Gruppe die niedrige Dosis empfohlen (66). Für Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban wird allein auf Grund des Alters keine Dosisanpassung empfohlen, bei Apixaban aber dann, wenn zwei der drei Kriterien Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg, Alter ≥ 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 60 kg erfüllt sind (47;59-62). 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 (66).

Anwendung bei Patienten mit einem niedrigen Körpergewicht

Für Apixaban wird eine Dosisanpassung von 2×5 mg/d auf $2 \times 2,5$ mg/d empfohlen, wenn zwei der drei Kriterien Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg, Alter ≥ 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 60 kg erfüllt sind (59;60). Für Edoxaban wird empfohlen, bei Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg die übliche tägliche Dosis von 60 mg auf 30 mg zu reduzieren (47). Für Dabigatran und Rivaroxaban wird bei Patienten mit einem niedrigen Körpergewicht keine Dosisanpassung empfohlen (57;58;61;62).

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 (ASS) plus Clopidogrel oder anderen ADP-Rezeptorblockern wie Prasugrel oder Ticagrelor bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom oder nach einer Stentimplantation sind noch nicht abschließend geklärt. Zwar liegt auch für eine Dreifachtherapie aus VKA und ASS plus Clopidogrel in diesen Situationen bisher nur 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 koronare Ereignisse häufiger auftraten als unter der Zweifachtherapie (67). Es gibt jedoch umfangreiche Daten aus vergleichenden Kohortenstudien und Registern für die Kombination von VKA und ASS plus Clopidogrel, sodass Leitlinien und Konsensdokumente diese Dreifachtherapie bisher für begrenzte Zeit nach Stentimplantation oder akutem Koronarsyndrom empfohlen haben (68-71). Dauer und konkrete Durchführung wurden dabei von weiteren Faktoren wie Stent-Typ und individuellem Blutungsrisiko bestimmt. Bei Patienten, die schon vorher DOAK eingenommen und gut vertragen haben, sollte eine Kombination mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung erwogen werden, dann in der niedrigsten für nv-VHF zugelassenen Dosierung (15;46).

In den neuen europäischen Leitlinien zur Therapie der chronischen KHK (72) und zur myokardialen Revaskularisation (73) werden für solche Dreifachtherapien, wenn sie bei Patienten mit nv-VHF im Rahmen von Stenteinlagen oder akuten Koronarsyndromen notwendig werden, sowohl VKA als auch DOAK empfohlen, den DOAK jedoch eine gewisse

Präferenz (IIa-Empfehlung) gegeben. Die Empfehlungen basieren vor allem auf Ergebnissen von randomisierten Studien an Patienten mit Vorhofflimmern und perkutaner Koronarintervention, in denen Dreifachtherapien aus VKA mit ASS plus einem ADP-Rezeptorblocker (ganz überwiegend Clopidogrel) verglichen wurden mit Dreifachtherapien, in denen statt des VKA Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban eingesetzt wurde (74-76), und/oder mit Zweifachtherapien aus Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban plus einem ADP-Rezeptorblocker (auch hier ganz überwiegend Clopidogrel) (74;75;77).

Diese Studien waren primär darauf angelegt, Blutungskomplikationen unter den Kombinationen mit einem DOAK mit denen unter der klassischen Dreifachtherapie mit einem VKA zu vergleichen. Unter den DOAK-Kombinationen waren schwere Blutungen tatsächlich seltener (75;77) oder zumindest nicht häufiger (74;76) als unter Dreifachtherapie mit einem VKA. Für einen Vergleich thromboembolischer Komplikationen und speziell der Rate an Schlaganfällen im Rahmen des Vorhofflimmerns waren diese Studien jedoch nicht ausreichend gepowert. Zudem wurden die VKA tendenziell höher dosiert (INR 2–3) als es im Rahmen der Dreifachtherapien empfohlen wird (INR 2–2,5) (15;46;72). Gepoolte Analysen dieser Studien weisen zwar ebenfalls darauf hin, dass Kombinationen aus ADP-Rezeptorblockern mit einem DOAK günstiger sein könnten als mit einem VKA und dass Dreifachtherapien aus einem oralen Antikoagulans, einem ADP-Rezeptorblockern und ASS das Risiko für Blutungen wahrscheinlich unnötig erhöhen, ohne einen zusätzlichen Nutzen zu bieten (78). Weitere konzeptionelle und methodische Schwächen der zugrunde liegenden Studien erschweren jedoch die Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf viele klinische Situationen, in denen bisher Dreifachtherapien mit VKA als Standard galten.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung der DOAK wird weder während 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 bei prämenopausalen Frauen eine sichere Verhütung zur Vermeidung einer unerwünschten Schwangerschaft empfohlen.

Lysebehandlung bei Patienten mit Schlaganfall unter Antikoagulanzen

Zum Vorgehen bei Schlaganfallpatienten, die eine Indikation zur Lysebehandlung aufweisen und die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls mit Antikoagulanzen behandelt werden, stehen keine systematischen Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Es handelt sich deswegen immer um eine Einzelfallentscheidung. Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie kann die Fibrinolysetherapie außerhalb der Zulassung erwogen werden (79). 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 (79). Der unsichere Gerinnungsstatus unter laufender DOAK-Therapie macht eine Thrombolyse oft unmöglich. Ob die Unterbrechung der Antikoagulation mit einem DOAK durch ein Antidot hilfreich und sicher ist – wie für Dabigatran und Idarucizumab in Fallberichten beschrieben (80-82) – muss eingehender geprüft werden.

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 des Blutungs- und Thromboserisikos und dann der Therapieindikation 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 (46;83;84) (siehe Abbildung 1). 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. Zur Antagonisierung der Faktor-Xa-Antagonisten Apixaban und Rivaroxaban ist Andexanet alfa (Ondexxya®) zugelassen, das als Bolus i.v. (400 mg oder 800 mg) gefolgt von einer Infusion (4 mg/min oder 8 mg/min) über 2 Stunden gegeben wird (85).

Für Edoxaban ist Andexanet alfa bisher mangels Daten nicht zugelassen, sodass hierfür kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht. Aufgrund des Wirkmechanismus ist eine neutralisierende Aktivität von Andexanet alfa anzunehmen. Bei bedrohlichen Blutungen wird je nach Verfügbarkeit und Erfahrung bei der Anwendung die Gabe von PPSB oder aktiviertem PPSB (FEIBA) in einer Dosierung von 50 IE/kg KG empfohlen (46).

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 hämostatische Maßnahmen wie die Gabe von Tranexamsäure (lokal und systemisch) oder die Gabe von Desmopressin (DDAVP) erwogen werden.

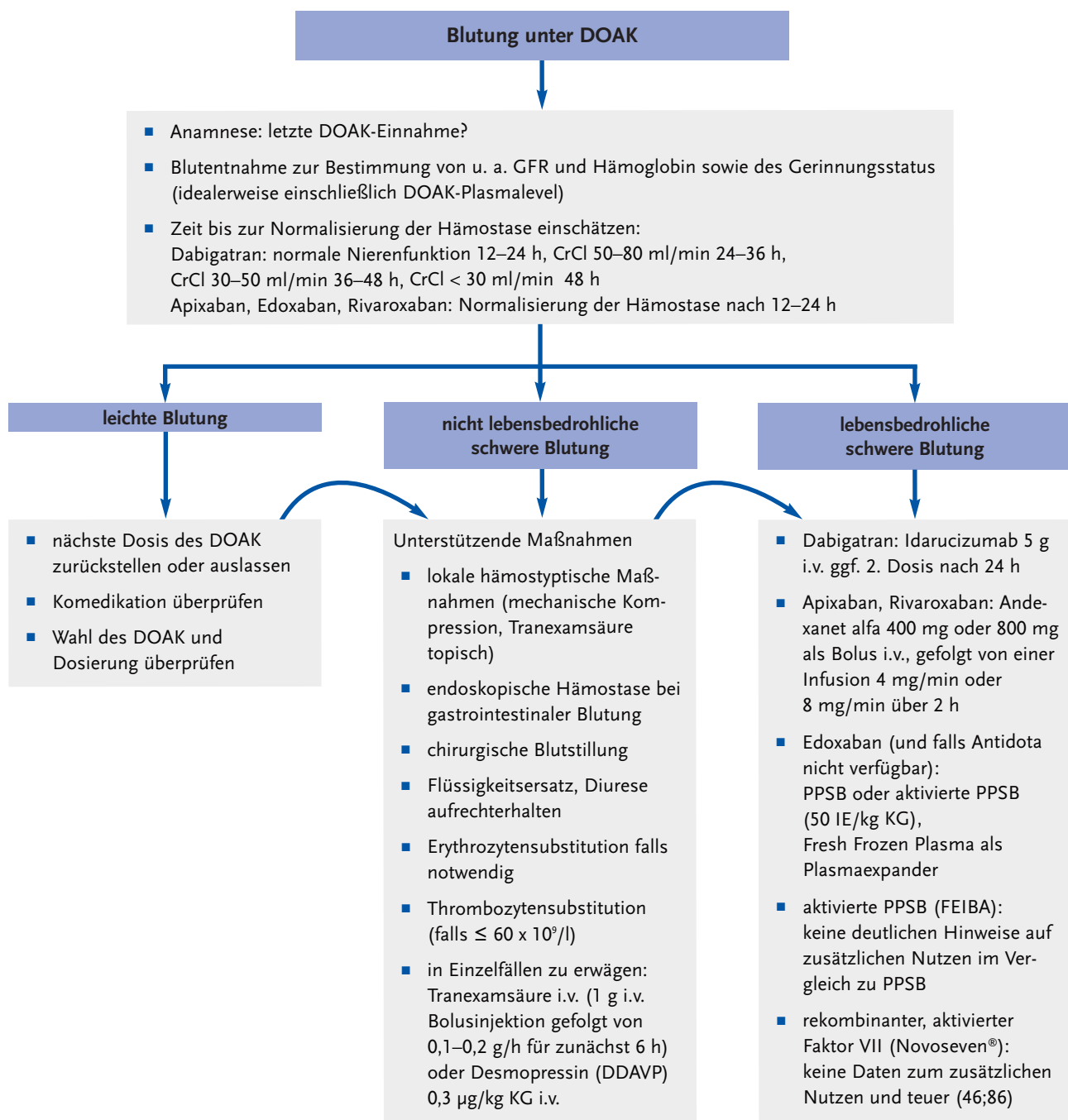


Abbildung 1: Vorgehen bei Blutungen unter DOAK – modifiziert nach (46;83;84)

Nicht valvuläres 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 beruhen¹¹ (siehe Tabelle 2) (15;87-89). Zur Vorhersage des Insultrikos über den gesamten Risikobereich bietet der CHA₂DS₂-VASc-Score keine wesentliche Verbesserung im Vergleich zum CHADS₂-Score (69;90). Er 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 % (88;91;92).

Die einfache Übertragung von Score-Werten als Interventionsschwelle zur oralen Antikoagulation vom CHADS₂-Score auf den CHA₂DS₂-VASc-Score hat eine deutliche Indikationsausweitung zur Folge: Beispielsweise müssten einer Interventionsschwelle von 2 statt 60 % etwa 85 % aller Patienten mit nv-VHF antikoaguliert werden (93). Ein Update der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2012 übertrug die Interventionsschwelle zur oralen Antikoagulation von 1 im CHADS₂-Score auf einen CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 (mit Ausnahme für Frauen, die allein wegen des Geschlechts einen Punktwert von 1 erreichen) und empfahl vorzugsweise den Einsatz von DOAK (3). 95 % aller Patienten mit nv-VHF hätten ein DOAK erhalten müssen und 60 % der Patienten mit einem CHADS₂-Score von 0, für die bislang gar keine Daten aus klinischen Studien vorliegen (91;93). Die aktuelle ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2016 legt die Indikationsschwelle für eine orale Antikoagulation wieder etwas höher: Sie wird ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score-Wert von 2 für Männer und 3 für Frauen empfohlen; bei einem Score-Wert von 1 bzw. 2 soll eine orale Antikoagulation lediglich erwogen werden (15). 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 für Männer und 3 für Frauen empfohlen (94) und in einer kanadischen Leitlinie eine Antikoagulation für alle Patienten über 65 Jahre oder mit einem CHADS₂-Score von 1 oder größer (95). Auch in den Zulassungsstudien der DOAK bei nv-VHF wurde der CHADS₂-Score zugrunde gelegt und Patienten mit Werten von mindestens 1 (Apixaban, Dabigatran) bzw. 2 (Edoxaban, Rivaroxaban) untersucht, wobei die CHADS₂-Score-Werte im Mittel bei 2,1 (Apixaban, Dabigatran) bzw. 2,8 (Edoxaban) oder 3,5 (Rivaroxaban) lagen.

Vor Behandlungsbeginn sollte auch das Blutungsrisiko des Patienten unter Antikoagulation abgeschätzt werden. Zurzeit wird dafür überwiegend der HAS-BLED-Score angewendet, der ebenfalls auf einem Punktesystem beruht (siehe Tabelle 3) (53;96). Ab einem Wert ≥ 3 Punkte besteht ein hohes Blutungsrisiko (53). 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 (91).

¹¹ Rechner zum CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score mit Angabe des Blutungs- bzw. Schlaganfallrisikos im Internet, z. B. <http://www.chadsvasc.org> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019).

Tabelle 2: Gegenüberstellung von CHADS₂-, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score (53;87;88)

CHADS ₂ -Score		CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score		HAS-BLED-Score	
Risikofaktor	Score	Risikofaktor	Score	Risikofaktor	Score
Herzinsuffizienz (<u>C</u> ongestive heart failure)	1	Herzinsuffizienz (<u>C</u> ongestive heart failure)	1		
<u>H</u> ypertonie, arterielle	1	<u>H</u> ypertonie, arterielle	1	<u>H</u> ypertonie, arterielle	1
<u>A</u> lter ≥ 75 Jahre	1	<u>A</u> lter ≥ 75 Jahre	2		
				<u>A</u> bnorme Nieren- und/oder Leberfunktion	1–2
<u>D</u> iabetes mellitus	1	<u>D</u> iabetes mellitus	1		
<u>S</u> chlaganfall/TIA	2	<u>S</u> chlaganfall/TIA/ Thromboembolie	2	<u>S</u> chlaganfall/TIA	1
		<u>V</u> askuläre Erkrankung	1		
				<u>B</u> lutung	1
				<u>L</u> abile INR	1
		<u>A</u> lter 65–74 Jahre	1	„ <u>E</u> lderly patients“ (> 65 Jahre)	1
		Weibliches Geschlecht (<u>S</u> ex category)	1		
				<u>D</u> rugs: Arzneimittel mit Thrombozytenaggrega- tionshemmung und/oder Alkoholabusus (je 1 Punkt)	1–2

Kosten

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 bei Selbstmessung.

Die Verordnung von VKA zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) nahm im Jahr 2013 erstmalig gegenüber dem Vorjahr ab, ein Trend, der sich in den Jahren bis 2018 deutlicher fortsetzte. Parallel dazu stiegen die Verordnungen der Thrombin- und Faktor-Xa-Hemmer massiv an: Im Jahr 2018 wurden DOAK mehr als doppelt so häufig verordnet wie VKA. Zwischen den Jahren 2011 und 2018 sind die jährlichen Verordnungen für orale Antikoagulanzen auf das Zweifache gestiegen, die Kosten von 77 Mio. € auf 1743 Mio. € – eine mehr als zwanzigfache Zunahme innerhalb von sieben Jahren (97).

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 ASS 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 in der Primärprävention um ca. 60 % reduziert (Schlaganfallrate 4,5 % vs. 1,8 % pro Jahr, NNT_B 37), Thrombozytenaggregationshemmer dagegen nur um ca. 20 % gegenüber Placebo (Schlaganfallrate 4,0 % vs. 3,2 % pro Jahr, NNT_B 125) und zudem nur signifikant bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke in der Anamnese (4). Auch die Mortalität wurde durch Warfarin deutlich gesenkt. Allerdings wurde auch gezeigt, dass VKA in therapeutischer Dosierung ein höheres Blutungsrisiko haben als ASS.

Blutungen, darunter auch schwere und lebensbedrohliche, sind das wichtigste Risiko bei einer Therapie mit einem VKA (7-9). VKA haben u. a. durch pharmakokinetische (CYP 2C9 und 3A4) 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 (98;99). 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 (24;100;101).

In Deutschland sind die INR-Selbstmessung und das INR-Selbstmanagement unter einer VKA-Therapie weiter verbreitet als in anderen Staaten (24) – 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 mit VKA führt im Vergleich zum alleinigen ärztlichen Gerinnungsmanagement zu einer Verminderung von schweren Thromboembolien und Todesfällen (6;102;103). Randomisierte Vergleiche zwischen DOAK und VKA mit INR-Selbstmanagement sind nicht bekannt. In einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Dänemark zeigte sich bei Patienten mit nv-VHF unter einer Behandlung mit Warfarin und INR-Selbstmanagement ($n = 534$) im Vergleich zu einer Behandlung mit DOAK ($n = 2671$) nach 2,5 Jahren ein signifikant vermindertes Risiko für Schlaganfälle jeglicher Ursache und ischämische Schlaganfälle (HR 0,36, 95 CI 0,16–0,78 bzw. HR 0,27, 95 % CI 0,11–0,68) (104). Geeignete Patienten mit Indikation zu einer dauerhaften Antikoagulationstherapie können durch Schulung das Gerinnungsmanagement unter VKA erlernen (21). Es ist kosteneffizient (103).

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 Krankenkassen weitgehend übernommen, zumindest bei guter Begründung: z. B. bei Komplikationen unter konventioneller

Betreuung, Schwierigkeiten hinsichtlich regelmäßigem Arztpraxisbesuch oder stark schwankenden Gerinnungswerten (102).

Vor operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko kann es notwendig werden, VKA abzusetzen und eine Umstellung auf Heparin zu erwägen (105). Dabei kann es zu einer längeren Unterbrechung der effektiven Antikoagulation kommen.

Arzneimittelprofil: Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) (9;98;106;107)

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 (Dosierung s. u.). Eine vorübergehende Therapie mit Heparinen zum Schutz gegen die Hyperkoagulabilität während der Eindosierungsphase ist allerdings nur bei akuten thromboembolischen Ereignissen wie beispielsweise akuten Venenthrombosen nötig, nicht aber zu Beginn einer Antikoagulation mit VKA bei nv-VHF.

Indikation

- Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie
- Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist
- Antikoagulation der Wahl bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz

Dosierung

- je nach Indikation abhängig von der anzustrebenden 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.
- Häufigkeit der INR-Kontrollen in Abhängigkeit von der individuellen Schwankungsbreite

Kontraindikationen

- akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase (Menstruationsblutungen sind keine Kontraindikation)
- behandlungsrefraktäre Hypertonie (> 200/105 mmHg)
- kavernöse Lungentuberkulose
- Unter den VKA ist Phenprocoumon laut Fachinformationen bei „manifesten Niereninsuffizienz“ kontraindiziert, Warfarin dagegen nur, wenn das Blutungsrisiko als größer einzuschätzen ist als der zu erwartende klinische Nutzen.
- 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 (108).

Wechselwirkungen

- zahlreiche relevante Interaktionen mit Substraten der CYP2C9- und CYP3A4-Cytochrome, über die Phenprocoumon metabolisiert wird
- Wirkungsverstärkung u. a. durch: Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. ASS), nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), andere Antikoagulanzen (Heparine), Allopurinol, Antiarrhythmika (Amiodaron, Chinidin, Propafenon), bestimmte Antibiotika (Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetracycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide, Makrolide, Cephalosporine), Disulfiram, Fibrat, Imidazolderivate, Triazololderivate, Analgetika und/oder Antirheumatika (Leflunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, Coxibe, Tramadol), Methyltestosteron und andere anabole Steroide, Schilddrüsenhormone, antitumorale Wirkstoffe (Tamoxifen, Capecitabin), trizyklische Antidepressiva, akuten Alkoholkonsum
- 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 erhöhter INR unter VKA mit oder ohne Blutungen (109)

Situation	Intervention
INR < 5, keine relevante Blutung	VKA pausieren, evtl. niedrigere Dosis, häufigere Kontrolle
INR ≥ 5, aber ≤ 9, keine relevante Blutung	Pausieren der nächsten 1–2 Dosen VKA, häufigere Kontrolle; zusätzlich 1 (–2,5 mg) Vitamin K oral; falls Indikation für dringende OP: bis zu 5 mg Vitamin K oral
INR > 9, keine relevante Blutung	Absetzen VKA, Gabe von 2,5–5 mg Vitamin K oral; häufigere Kontrolle, evtl. wiederholte Gabe von Vitamin K
Schwere Blutung bei jeglicher Erhöhung des INR	Absetzen VKA, Gabe von 10 mg Vitamin K i.v.; Substitution von 25 IE/kg KG PPSB (evtl. rVIIa), ggf. wiederholte Gabe von Vitamin K
Lebensbedrohliche Blutung	Absetzen VKA; Gabe von PPSB; Gabe von 10 mg Vitamin K i.v.; Gabe von rVIIa erwägen (20–90 µg/kg KG)

Hinweise für die Praxis

- Therapievoraussetzungen: sorgfältige Aufklärung des Patienten (Zweck der Antikoagulation, Gefahren, Kontrollen, Vorsichtsmaßnahmen, Arzneimittelinteraktionen, Nahrungsmittelinteraktionen), 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, bis die Werte im Zielbereich liegen
- 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 25 f.).

Dabigatran wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei beeinträchtigter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit verlängert mit dem Risiko der Überdosierung (57;58). 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 ASS, Clopidogrel und NSAR (57;58).

Auch unabhängig von der Nierenfunktion besteht nach Einnahme von Dabigatran eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der Wirkstoffspiegel (110;111). 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 (57;58).

Die Zulassung bei nv-VHF beruhte auf einer dreiarmligen, randomisierten Studie (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 (10;19). 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 Risikofaktor (siehe Indikation im Arzneimittelprofil Seite 25). Der CHADS₂-Score lag im Mittel bei 2,1. 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 (57;58;112). Ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom unter Dabigatran im Vergleich zu verschiedenen Kontrollpräparaten zeigte sich auch in zwei Metaanalysen (113;114).

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 (26).
- 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 (26).
- 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 (115).
- die Rate von ZNS-Blutungen unter Warfarin ungewöhnlich hoch war (27).
- 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 wurde (10;15;69;96;116;117).

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 (111). Seit dieser Publikation gilt der Zusammenhang zwischen Dabigatran-Spiegeln und Blutungen bzw. ischämischen Schlaganfällen als gesichert (111;118). Wie im Rahmen von Gerichtsverfahren bekannt wurde, war die Publikation vom pharmazeutischen Unternehmer über lange Zeit unterdrückt worden, um das Werbeargument nicht zu gefährden, dass ein regelmäßiges Monitoring unter Dabigatran nicht notwendig sei (119-121).

Das erste oral anwendbare Antikoagulans aus der Klasse der Thrombinhemmer war Ximelagatran (Exanta®), das zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen war. Die Substanz wurde 2006 wegen ihrer hepatotoxischen Nebenwirkungen vom Markt zurückgezogen (2). Unter Dabigatran sind schwere, potenziell lebensbedrohliche hepatotoxische Nebenwirkungen in einigen Fallberichten beschrieben, ebenso wie unter anderen DOAK (122). Leichtere hepatische Nebenwirkungen wie eine Erhöhung der Transaminasen treten unter allen DOAK gelegentlich auf, so auch unter Dabigatran.

Arzneimittelprofil: Dabigatran (Pradaxa®) (57;58)**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 Risikofaktoren, wie z. B.:
 - vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke
 - Alter ≥ 75 Jahre
 - Herzinsuffizienz ($\geq$ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2)
 - Diabetes mellitus
 - arterielle Hypertonie
- Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen

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 ≥ 80 Jahre und bei Patienten, die gleichzeitig Verapamil einnehmen
 - zu erwägen bei Patienten zwischen 75 und 80 Jahren, bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min), bei Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux, bei sonstigen Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)
- gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Dronedaron
- gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z. B. unfractionierten Heparinen, niedermolekularen Heparinen, Heparinderivaten, oralen Antikoagulanzen außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten
- 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) erhöht 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:
 - verdünnte Thrombinzeit: erlaubt quantitative Bestimmung des Dabigatran-Spiegels im Plasma
 - Thrombinneutralisationstests: ermöglichen präzise Bestimmung der Dabigatran-Wirkspiegel
 - Ecarin-Gerinnungszeit („Ecarin Clotting Time“, ECT): ermöglicht direkte Messung der Wirkung von direkten Thrombininhibitoren, allerdings nicht überall verfügbar
 - 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 stellen, dass keine Dabigatran-Wirkung mehr vorhanden ist
 - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT): ermöglicht nur grobe Abschätzung der Gerinnungshemmung unter Dabigatran. Die 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
- 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 (123;124).

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!
- Pradaxa®-Hartkapseln nur in der Originalverpackung aufbewahren, nicht z. B. in Pillenboxen oder Medikamentendispensern (unter Einfluss von Feuchtigkeit zerfällt der Wirkstoff und es droht ein Wirksamkeitsverlust)(125)
- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis:
https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html

Faktor-Xa-Hemmer aus der Gruppe der Xabane

Apixaban (Eliquis®)

Apixaban ist ein kompetitiver, 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 28 f.).

Bei nv-VHF wurde Apixaban in einer Studie gegen ASS geprüft (126). 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 ASS. 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 (12). Die Studie wurde doppelblind und randomisiert durchgeführt. Der CHADS₂-Score lag im Mittel bei 2,1. 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 (127). In vielen europäischen Zentren lag die TTR dagegen über 70 %, in Deutschland im Median bei 71 % (128). Ein Vorteil von Apixaban vs. Warfarin ist bei guter INR-Einstellung nicht gesichert (128).
- 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 (31). 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 (12), nach Berechnungen eines FDA-Mitarbeiters es sich aber um mindestens 590 Patienten handelte (31).
- 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 (129).

Arzneimittelprofil: Apixaban (Eliquis®) (59;60)

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 ≥ 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:
 - ≥ 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 12), Dosisreduktion laut Fachinformation ebenso empfohlen bei mindestens zwei von folgenden drei Kriterien: Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l), Alter ≥ 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 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
- gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z. B. unfractionierten Heparinen, niedermolekularen Heparinen, Heparinderivaten, oralen Antikoagulanzen außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten

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
- verstärkte Wirkung durch Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und NSAR
- verminderte Wirkung durch Induktoren von CYP3A4 und P-gp, wie z. B. Rifampicin

Wechselwirkungen

- 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!
- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis:
https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html

Edoxaban (Lixiana®)

Edoxaban (Lixiana®) ist ein kompetitiver, 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 31 f.) (47).

Die Zulassung bei nv-VHF beruhte auf einer randomisierten, doppelblind durchgeführten Studie, an der weltweit 1393 Kliniken in 46 Ländern teilnahmen (Effective Anticoagulation with Factor Xa (Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48, ENGAGE AF-TIMI 48) (13;17). Eingeschlossen wurden 21.105 Patienten mit nv-VHF und einem CHADS₂-Score von mindestens 2. Die Patienten erhielten in drei Behandlungsarmen 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 30–50 ml/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 für die Behandlungsperiode). 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 signifikant mehr ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien, weshalb dieses Therapieregime auf Empfehlung der EMA von der Europäischen Kommission 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 beziehen sich die weiteren Ausführungen nur auf Edoxaban in hoher Dosierung (1 x 60 mg/d). 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 %, $p = 0,03$) (13). Bei Frauen traten auch kleinere, aber dennoch behandlungsbedürftige Blutungen, hämorrhagische Schlaganfälle und schwere Nebenwirkungen seltener auf als unter Warfarin (130).

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 (17). 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 (17;47), eine Zahl wird leider nicht angegeben. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde hat Edoxaban bei Patienten mit einer CrCl > 95 ml/min nicht zugelassen (50). 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 12). Der sehr begrenzte Einsatzbereich von Edoxaban schränkt seine Anwendbarkeit ein.

Arzneimittelprofil: Edoxaban (Lixiana®) (47)

Wirkungsweise

- direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa

Indikation

60 mg, 30 mg und 15 mg¹² Filmtabletten:

- 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
- 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
 - $15\text{--}50$ ml/min: 1×30 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
- gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z. B. unfractionierten Heparinen, niedermolekularen Heparinen, Heparinderivaten, oralen Antikoagulanzen außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten
- nicht eingestellte schwere Hypertonie
- Schwangerschaft und Stillzeit

Wechselwirkungen

- verstärkte Wirkung durch P-gp-Inhibitoren, deswegen Dosisreduktion (auf 1×30 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

¹² Zu verwenden bei Patienten, die derzeit mit einer Dosis von 30 mg behandelt werden (wegen eines oder mehrerer der folgenden klinischen Faktoren: mäßige oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion [CrCl $15\text{--}50$ ml/min], geringes Körpergewicht oder Anwendung zusammen mit bestimmten P-gp-Inhibitoren) und die auf einen VKA umgestellt werden sollen.

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!
- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis:
https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html
- 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 zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nv-VHF zugelassen, die mindestens einen Risikofaktor haben (siehe Arzneimittelprofil Seite 34 f.) (61;62).

Grundlage der Zulassungserweiterung zur Prophylaxe kardialer Thromboembolien 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 (11;131). Nur Patienten mit einem mindestens mäßig erhöhten Risiko für einen Schlaganfall wurden eingeschlossen (CHADS₂-Score ≥ 2). Im Mittel lag der CHADS₂-Score bei 3,5. 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 (28). 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 Vorgehen bei der Umstellung von Rivaroxaban auf VKA, wie es derzeit in den Fachinformationen empfohlen wird (siehe Tabelle 3 Seite 42), 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 (28).
- von der FDA, weil der Sponsor dem Drug Safety Monitoring Board der Studie unverblindete Daten zur Verfügung stellte und außerdem der Plan zur statistischen Auswertung der Studie erst kurz vor ihrem Ende fertig gestellt wurde (28).
- 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 Gefährdung für die Patienten darstellen (28).

- vom National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), weil viele Patienten in der täglichen Praxis möglicherweise ein niedrigeres Risiko für Schlaganfälle haben (CHADS₂-Score < 2) als die Patienten in der Zulassungsstudie (29).

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 (132). Allerdings stützt sie sich bei der Überprüfung der Daten auf Nachanalysen durch den pharmazeutischen Unternehmer selbst. Von vielen Seiten wird deshalb eine Analyse von unabhängiger Seite gefordert (133).

Arzneimittelprofil: Rivaroxaban (Xarelto®) (61;62)

Wirkungsweise

- direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa

Indikation

20 mg und 15 mg Filmtabletten:

- 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

10 mg, 15 mg und 20 mg Filmtabletten:

- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen

2,5 mg Filmtabletten:

- 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
- zusätzlich eingenommen zu ASS zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse

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

- 1 mal täglich 20 mg
- bei Nierenfunktionsstörungen abhängig von Kreatinin-Clearance:
 - 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

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

Kontraindikationen

- akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase
- gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z. B. unfractionierten Heparinen, niedermolekularen Heparinen, Heparinderivaten, oralen Antikoagulanzen außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten
- 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 oder Dronedaron (46;134).

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) (135)
 - 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 (136)
 - INR erhöht, aber nicht geeignet, die Aktivität von Rivaroxaban zu bestimmen (da INR-Messung speziell entwickelt wurde, um die Effekte von VKA auf die PT zu messen) (137)

Hinweise für die Praxis

- vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen!
- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis:
https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html
- 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

Ausblick

Zurzeit befinden sich weitere orale Antikoagulanzen in klinischer Erprobung, darunter der Faktor-Xa-Hemmer Nokzaban (GCC-4401C) (138). Die Zulassung von Betrixaban zur Therapie von venösen Thromboembolien wurde vom CHMP der EMA abgelehnt (139).

Antidota

Im November 2015 wurde auf Empfehlung der EMA Idarucizumab (Praxbind®) als Antidot gegen Dabigatran zugelassen, im April 2019 erhielt Andexanet alfa (Ondexxya®) eine bedingte Zulassung als Antidot gegen Apixaban und Rivaroxaban (85;140;141). Die Zulassung ist an die Auflage gebunden, dass der Zulassungsinhaber die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels weiter untersucht.

Die Zulassungen der beiden Antidota beruhen auf nicht verblindet durchgeführten Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe. Zu Idarucizumab wurden in verschiedenen Publikationen stark abweichende Blutstillungszeiten in verschiedenen Subgruppen genannt, bei Andexanet alfa wurden im Verlauf der Zulassungsstudie Einschlusskriterien und Studienendpunkte beträchtlich verändert (142;143). Dies gehört zu den Gründen, warum der klinische Nutzen der Antidota nicht sicher beurteilt werden kann.

Idarucizumab: Antidot gegen Dabigatran

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 (140;141).

Die Zulassung beruht auf Daten von 283 gesunden Probanden sowie auf Zwischenergebnissen einer offen und multizentrisch durchgeführten Kohortenstudie (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran, RE-VERSE AD) bei 123 Patienten mit schweren Blutungen (Gruppe A) oder dringend notwendigen invasiven Eingriffen (Gruppe B) unter Dabigatran. Die abschließende Analyse von RE-VERSE AD basiert auf den Daten von 503 überwiegend älteren Patienten (medianes Alter 78 Jahre) (144). Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 301 Patienten der Gruppe A und 202 Patienten der Gruppe B.

Die Patienten erhielten – ohne Kontrollgruppe – 2 x 2,5 g Idarucizumab als Bolusinfusion im Abstand von nicht mehr als 15 Minuten. Primärer Endpunkt war die Normalisierung von Gerinnungsparametern innerhalb von vier Stunden, gemessen anhand der verdünnten Thrombinzeit („dilute Thrombin Time“, dTT) und Ecarin-Gerinnungszeit („Ecarin Clotting Time“, ECT). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Blutungszeit, die Dabigatran-Konzentration und die Verträglichkeit.

Bereits nach dem ersten Bolus Idarucizumab normalisierten sich bei den meisten Patienten die Gerinnungswerte, und vier Stunden nach dem zweiten Bolus waren diese bei allen Patienten normal. Die Konzentration des ungebundenen Dabigatran war unmittelbar nach der Antikörperinfusion bei allen, bis auf drei Patienten, < 20 ng/ml (mittlerer Ausgangswert 110 ng/ml Gruppe A und 73,6 ng/ml Gruppe B). Bei 114 Patienten (23 %) stieg die Konzentration von ungebundenem Dabigatran nach zwölf Stunden wieder an. Zehn dieser Patienten (15 %) bluteten erneut oder anhaltend, und drei erhielten außerhalb der Zulassung einen dritten Bolus Idarucizumab.

Von den Patienten der Gruppe A war die Zeit bis zum Blutungsstopp bei 98 Patienten mit intrazerebraler Blutung nicht beurteilbar, bei den übrigen 203 trat bei 68 % der Blutungsstopp innerhalb von 24 Stunden auf, im Median nach 2,5 Stunden (95 % CI 2,2-3,9). Bei den Patienten der Gruppe B hatte sich bei 93,4 % die Hämostase vor dem geplanten Eingriff normalisiert, bei 5,1 % war die Hämostase noch gering beeinträchtigt, bei 1,5 % noch mäßig beeinträchtigt.

Thrombotische Ereignisse traten nach 30 Tagen bei 4,8 % der Patienten bzw. nach 90 Tagen bei 6,8 % der Patienten auf. Die Mortalität lag nach 30 Tagen bei 13,5 % in der Gruppe A und bei 12,6 % in der Gruppe B, nach 90 Tagen bei 18,8 % respektive bei 18,9 % (144).

Antikörper gegen Idarucizumab wurden bei 28 Patienten gefunden (5,6 %), von denen 19 präexistierende kreuzreagierende Antikörper hatten. Neu sensibilisiert wurden neun Pa-

tienten (1,2 %). Bei drei Patienten wurden mögliche allergische Reaktionen beschrieben. Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die innerhalb von fünf Tagen nach Gabe des Antikörpers auftraten, gehören Delir, Herzstillstand und septischer Schock (2,3 %, 3,5 % bzw. 3,0 % der Patienten).

Andexanet alfa – Antidot gegen Apixaban und Rivaroxaban

Andexanet alfa ist ein rekombinanter, modifizierter, enzymatisch-inaktiver Faktor Xa, der kompetitiv an die Faktor-Xa-Inhibitoren bindet und diese damit inaktivieren soll.

Die Zulassung erfolgte im Wesentlichen auf der Basis von Ergebnissen der ANNEXA-4-Studie, einer nicht kontrollierten, prospektiven Kohortenstudie an Patienten mit akuten schweren Blutungen, die in den 18 Stunden zuvor einen der Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban eingenommen bzw. das niedermolekulare Heparin Enoxaparin injiziert bekommen hatten (145). Alle Patienten erhielten Andexanet alfa als Bolus (400 mg oder 800 mg), gefolgt von einer Infusion (4 mg/min oder 8 mg/min) über zwei Stunden.

Als primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war initial allein das Erreichen einer prädefinierten Stillung der Blutung 24 Stunden (später auf 12 Stunden geändert) nach Ende der Infusion vorgesehen. Die Hämostase wurde durch eine unabhängige Kommission nach komplexen prädefinierten Kriterien in „sehr gut“, „gut“ oder „schlecht/keine“ klassifiziert. Die Evaluierung, ob die Blutung gestillt war, erwies sich offenbar im Studienverlauf als problematisch, denn in einem späteren „Protocol Amendment“ wurde die gemessene Aktivität des Faktors Xa von einem initial sekundären zu einem zweiten „primären“ Endpunkt aufgewertet. Primäre Sicherheitsendpunkte waren Tod, thrombotische Ereignisse sowie die Bildung von Antikörpern gegen Andexanet alfa, Faktor X oder Faktor Xa.

Es wurden zwischen April 2015 und Juni 2018 in 63 Zentren in Nordamerika und Europa 352 Patienten (53 % Männer; mittleres Alter 77 Jahre) eingeschlossen, davon 227 (64 %) mit intrakranieller und 90 (26 %) mit gastrointestinaler Blutung. Die häufigste Indikation für die Antikoagulation war VHF (80 %). Andexanet alfa wurde im Mittel 4,8 h nach Erstpräsentation in der Notfallabteilung verabreicht. Nur 254 Patienten (72 %) erfüllten die Kriterien für die Analyse der Wirksamkeit. Bei ihnen wurde nach Gabe von Andexanet alfa eine signifikante Abnahme der Anti-Faktor-Xa-Aktivität gemessen. Bei fünf Patienten erfolgte (ohne Angabe von Gründen) keine Evaluierung der Hämostase; von den verbliebenen 249 Patienten erreichten 202 (82 %) eine „sehr gute“ (84 %) oder „gute“ (16 %) Stillung der Blutung nach zwölf Stunden. Innerhalb von 30 Tagen starben 49 Patienten (14 %), davon zwei Drittel aus kardiovaskulären Ursachen. Thrombotische Ereignisse traten bei 34 Patienten auf (10 %). Die Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität war nicht prädiktiv für den hämostatischen Effekt in der gesamten Studienpopulation und nur mäßig prädiktiv in der Subgruppe mit intrakranieller Blutung. Bei keinem Patienten wurde eine Bildung neutralisierender Antikörper gegen Andexanet alfa nachgewiesen.

Von FDA und EMA wurde im Rahmen der Zulassung zur Auflage gemacht, dass der pharmazeutische Unternehmer in einer randomisierten klinischen Vergleichsstudie bei Patienten mit intrakranieller Blutung die Korrelation des in ANNEXA-4 verwendeten Biomarkers (Anti-FXa-Aktivität) mit der hämostatischen Wirksamkeit von Andexanet alfa und das Risiko für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse gegenüber einer Standardtherapie klärt (48).

Ausblick

Weitere Antidota sind in klinischer Entwicklung:

- Aripazine (PER977) bindet über elektrostatische Interaktionen an verschiedene Antikoagulanzen (direkte Thrombinhemmer, Faktor-Xa-Hemmer, Heparine) und soll deren Wirkung aufheben (146).
- FXa^{I6L} ist eine rekombinante Faktor-Xa-Variante mit abgeschwächter Aktivität (147;148).

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

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, eingeführt durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), stellte der G-BA für Apixaban und Edoxaban im Vergleich zu VKA in der Schlaganfallprophylaxe einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen fest (149;150). 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 geringer ausfallen.

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). Zwar ist auch Andexanet alfa (Ondexxya®) nur zur Anwendung im Krankenhaus zugelassen, aufgrund von gesetzlichen Änderungen wird bei diesem Arzneimittel jedoch eine Nutzenbewertung durchgeführt. Eine Beschlussfassung wird für Mitte Februar 2020 erwartet; die Beschlüsse werden abrufbar sein unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/> (151).

Was sagen andere Fachgesellschaften und Institutionen?

American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) und Heart Rhythm Society (HRS), 2019 (94)

- DOAK (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) werden bevorzugt vor Warfarin empfohlen bei Patienten mit VHF, die DOAK erhalten können (Ausschlusskriterien: mittlere bis schwere Mitralstenose oder mechanischer Herzklappenersatz) Empfehlungsstärke I, Evidenzgrad A¹³.
- Wenn DOAK-Studien als Gruppe betrachtet werden, waren der direkte Thrombinhemmer und die Faktor-Xa-Hemmer Warfarin zumindest nicht unterlegen und in einigen Studien überlegen in der Verhinderung von Schlaganfall und systemischer Embolie, verbunden mit einem geringeren Risiko für schwere Blutungen.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2016 (152)

- Warfarin ist die empfohlene Erstlinientherapie zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nv-VHF.
- DOAK sind eine Option für einige Patienten mit nv-VHF, die mit Warfarin nicht gut zu behandeln sind.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), 2015 (153)

- Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder TIA und nv-VHF sollen eine orale Antikoagulation erhalten (Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib¹⁴).
- Die neuen (direkten) 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 (15)

- 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 A¹⁵).
- 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).

¹³ 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 (94).

¹⁴ 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 (153).

¹⁵ 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 (15).

National Heart Foundation of Australia und Cardiac Society of Australia and New Zealand, 2018 (154)

- Wenn eine Antikoagulation indiziert ist, werden DOAK bevorzugt vor Warfarin empfohlen.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2014 (155)

- 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 (156)

- 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.

Tabelle 3: Arzneimittel zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: vergleichende Informationen

	Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) (9;98;106;107)	Dabigatran (Pradaxa®) (57;58)	Apixaban (Eliquis®) (59;60)	Edoxaban (Lixiana®) (47)	Rivaroxaban (Xarelto®) (61;62)
Wirkungsweise	Vitamin-K-Antagonist (VKA), Hemmung der Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) sowie der antithrombotisch wirkenden Proteine C und S	direkter reversibler Thrombinhemmer	direkte reversible kompetitive Hemmer von Faktor Xa		
Dosierung	INR-adjustiert mit Ziel-INR 2-3, Einleitung üblicherweise mit einer höheren Initialdosis	konstant: 2 x 150 mg/d oder 2 x 110 mg/d; niedrige Dosis empfohlen bei Patienten ≥ 80 Jahre und bei Patienten, die gleichzeitig Verapamil einnehmen; zu erwägen bei Patienten von 75-80 Jahren, bei eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min), bei Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux, bei sonstigem erhöhten Blutungsrisiko	konstant: 2 x 5 mg/d; Dosisreduktion (2 x 2,5 mg/d) empfohlen bei mindestens zwei 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: Ciclosporin, 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 15-49 ml/min)
Halbwertszeit	ca. 6,5 Tage	12-14 Stunden (bei Nierenfunktionsstörungen verlängert)	ca. 12 Stunden	ca. 10-14 Stunden	5-9 Stunden bei Jüngeren, 11-13 Stunden bei Älteren
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
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		
Monitoring	notwendig	laut pharmazeutischen Unternehmern in der Regel nicht notwendig, aber auch durch in der Praxis verfügbare Tests nicht möglich			

eingeschränkte Nierenfunktion	bei manifestester Niereninsuffizienz Kontraindikation, falls das Risiko einer Blutung höher eingeschätzt wird als der klinische Nutzen	Bei einer CrCl < 30 ml/min rät die AkdÄ vom Einsatz aller DOAK ab.			
		laut Fachinformation: CrCl < 30 ml/min: kontraindiziert; CrCl 30–50 ml/min und hohes Blutungsrisiko: 2 x 110 mg/d; CrCl 50–80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	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	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	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 Leberparenchymerkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung	laut Fachinformation: kontraindiziert bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion	laut Fachinformation: kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anwenden (Child-Pugh A oder B)	laut Fachinformation: kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch 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 von 75–80 Jahren, 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 (157)	Anwendung nicht empfohlen	Anwendung nicht empfohlen	kontraindiziert	kontraindiziert

Nebenwirkungen	Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) (9;98;106;107)	Dabigatran (Pradaxa®) (57;58)	Apixaban (Eliquis®) (41;42)*	Edoxaban (Lixiana®) (29;31)	Rivaroxaban (Xarelto®) (43;44)
	Blutungen, brennende Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehe („Purple-toes“-Syndrom), Hautnekrosen, allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Haarverlust, Leberparenchymschäden, Osteopenie	Blutungen, Dyspepsie, Übelkeit, abnorme Leberfunktionstests, Myokardinfarktrate erhöht	Blutungen	Blutungen, auch schwer und tödlich, besonders Schleimhautblutungen (z. B. nasal, gastrointestinal, urogenital), Erhöhung der Leberwerte, gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Gastritis, Dyspepsie)	Blutungen, Tachykardie, Leberfunktionsstörungen, Einschränkungen der Nierenfunktion
Wechselwirkungen	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, Glukokortikoiden, Diuretika, Rifampicin, Metformin, Digitalis-Herzglykosiden, Johanniskrauthaltigen Präparaten und bei Verzehr Vitamin-K-reicher Lebensmittel	kontraindiziert zusammen mit starken P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron, Tacrolimus; Vorsicht bei leichten bis mäßigen P-gp-Inhibitoren wie Chinidin, Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin und P-gp-Induktoren wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin	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 Phenobarbital, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin	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	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 Phenobarbital, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin

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: 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 weiterführen bis INR ≥ 2,0	Edoxaban in halbiert Dosierung (1 x 30 mg/d bzw. 1 x 15 mg/d) und VKA gleichzeitig bis INR ≥ 2,0; Aufsattdosis 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	Andexanet alfa	kein Antidot zugelassen	Andexanet alfa
Vorgehen bei Blutungen	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, Vitamin K oral oder i.v., PPSB	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen oder Idarucizumab	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen oder Andexanet alfa	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, PPSB, Dialyse nicht effektiv	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen oder Andexanet alfa
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 (158))	orale Antikoagulation kann in einem niedrigen therapeutischen Bereich weitergeführt werden (INR ≤ 2,0)	eventuell orale Antikoagulation weiterführen			
Arzneimittelkosten pro Tag*	1 x 3 mg/d Marcumar® 0,26 €/d Fallithrom® 0,21 €/d Generikum 0,18 €/d	2 x 150 mg/d: 3,28 €/d 2 x 110 mg/d: 3,28 €/d	2 x 5 mg/d: 2,65 €/d 2 x 2,5 mg/d: 2,65 €/d	1 x 60 mg/d: 2,54 €/d 1 x 30 mg/d: 2,54 €/d	1 x 20 mg/d: 3,27 €/d 1 x 15 mg/d: 3,27 €/d

* Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (ohne Import); gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer-Taxe: 15.10.2019. Bei Phenprocoumon kommen Kosten für Initialdosen sowie für INR-Kontrollen dazu.

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
CrCl	Kreatinin-Clearance
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 -Scores 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 Cardiology
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)
h	Stunde
HR	Hazard Ratio
IE	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht

Abkürzung	Erläuterung
KHK	Koronare Herzkrankheit
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 und 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
SGB	Sozialgesetzbuch
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 EMA: EMA starts review of study on bleeding risk with direct oral anticoagulants: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/direct-oral-anticoagulants-doacs-ema-starts-review-study-bleeding-risk-direct-oral-anticoagulants_en.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Doc.Ref.No.: EMA/37941/2019; London, 1. Februar 2019.
- 2 AstraZeneca GmbH: Melagatran AstraZeneca 3 mg/0,3 ml Injektionslösung / Exanta® 24 mg Filmtabletten. Rote-Hand-Brief vom 14. Februar 2006.
- 3 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.
- 4 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
- 5 Roche Pharma AG: Fachinformation "Konakion® MM 10 mg". Stand: Juni 2018.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 MEDA Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Marcumar®". Stand: Juni 2018.
- 10 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- 11 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
- 12 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
- 13 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.
- 14 Wille H: Neue orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. *Hamburger Ärzteblatt* 2016; 70 (4): 26-29.
- 15 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962.
- 16 Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S et al.: Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-694.
- 17 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 (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Doc.Ref.: EMA/321083/2015; London, 23. April 2015.
- 18 EMA: Elikvis® – Apixaban: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report – Extension): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eliquis-h-c-2148-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf (Zugriff: 29. Oktober 2019). Doc.Ref.: EMA/641505/2012; London, 20. September 2012.
- 19 EMA: Pradaxa® – Dabigatran etexilate: European Public Assessment Report (Assessment Report – Variation): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Doc.Ref.No.: EMA/CHMP/203468/2011; London, 9. Juni 2011.
- 20 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, multi-center, observational cohort study thrombEVAL. *BMC Med* 2015; 13: 14.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 FDA, Center for Drug Evaluation and Research: Pradaxa® (Dabigatran), 110 and 150 mg oral tablets: Medical reviews: Application number: 22-512: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512orig1s000medr.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Reviewer: Beasley N, Thompson A; Review Completion Date: 25. August 2010.
- 27 Dabigatran for atrial fibrillation: Why we can not rely on RE-LY. *Therapeutics Letter* 2011; Issue 80.
- 28 FDA, Center for Drug Evaluation and Research: Xarelto® (Rivaroxaban) 15 and 20 mg oral tablets: Medical reviews: Application number: 202439: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439Orig1s000MedR.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Reviewer: Beasley N, Dunnmon P, Rose M; Review Completion Date: 10. August 2011.
- 29 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; guidancenic.org.uk/ta256. Issued May 2012.
- 30 Erviti J: Uncertainties about new oral anticoagulants in atrial fibrillation. Deficiencies and irregularities in the authorization process. *Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre* 2016; 24 (1): 1-12.
- 31 FDA, Center for Drug Evaluation and Research: Elikvis® (Apixaban) 2.5 and 5 mg tablets: Medical reviews: Application number: 202155: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Reviewer: Rose M, Beasley BN; Addendum Date: 17. Dezember 2012.
- 32 Vorhofflimmern: Neue orale Antikoagulanzen in der „realen Welt“. *arznei-telegramm* 2018; 49: 81-82.
- 33 Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M et al.: Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510.ort.

- 34 Coleman CI, Antz M: Real-world evidence with apixaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Germany: a retrospective study (REASSESS). *Intern Emerg Med* 2017; 12: 419-422.
- 35 Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR et al.: Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2779-2790.
- 36 Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J: Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018; 362: k2505.
- 37 Mueller S, Groth A, Spitzer SG et al.: Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset. *Pragmat Obs Res* 2018; 9: 1-10.
- 38 Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M: Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 618-628.
- 39 Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M: Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost* 2018; 118: 526-538.
- 40 Ujeyl M, Koster I, Wille H et al.: Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 1317-1325.
- 41 EU PE&PV Research Network: Characterising the risk of major bleeding in patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: noninterventional study of patients taking Direct Oral Anticoagulants in the EU: <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/27892> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Principal investigator: Dr. Helga Gardarsdottir, EUPAS Register Nr: 16014; Abstract: 6. Februar 2019.
- 42 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.
- 43 Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR: Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014; 349: g4517.
- 44 ten Cate H: New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J* 2013; 11: 8.
- 45 Berthold HK: [New oral anticoagulants: who really needs them?]. *Internist (Berl)* 2014; 55: 93-101.
- 46 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al.: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393.
- 47 Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Lixiana® Filmtabletten". Stand: Mai 2019.
- 48 EMA: Ondexxya® –andexanet alfa: European Public Assessment Report (EPAR): Summary of risk management plan for Ondexxya (andexanet alfa): https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ondexxya-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Doc.Ref.No.: EMA/37941/2019; London, 27. Juni 2019.
- 49 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.
- 50 Daiichi Sankyo Inc.: Full prescribing information "Savaya™ (Edoxaban) tablets for oral use": http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316s002lbl.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Stand: September 2015.
- 51 Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bayer Pharma AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH: Apixaban (Eliquis), Dabigatranetexilat (Pradaxa), Edoxaban (Lixiana/Roteas) und Rivaroxaban (Xarelto): Die Anwendung wird bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse nicht empfohlen: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190523.pdf> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Rote-Hand-Brief vom 23. Mai 2019.
- 52 Adar A, Onalan O, Cakan F: Newly developed left ventricular apical thrombus under dabigatran treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29: 126-128.
- 53 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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.
- 54 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.
- 55 Lopez-Lopez JA, Sterne JAC, Thom HHZ et al.: Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017; 359: j5058.
- 56 Oral anticoagulants in atrial fibrillation. Warfarin or apixaban, depending on the clinical situation. *Prescrire Int* 2019; 28: 159-160.
- 57 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 110 mg Hartkapseln". Stand: Mai 2019.
- 58 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: Mai 2019.
- 59 Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2019.
- 60 Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 5 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2019.
- 61 Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 15 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2019.
- 62 Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2019.
- 63 Antikoagulation bei Vorhofflimmern und fortgeschrittener Niereninsuffizienz – Double Trouble. *arznei-telegramm* 2016; 47: 4-13.
- 64 Wong CX, Odutayo A, Emdin 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.
- 65 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
- 66 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: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20111027.pdf> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Rote-Hand-Brief vom 27. Oktober 2011.
- 67 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.

- 68 Lip GY, Windecker S, Huber K et al.: Management of anti-thrombotic 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.
- 69 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.
- 70 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.
- 71 Schlitt A: [New aspects on "triple therapy" after coronary stent implantation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 2033-2036.
- 72 Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019.
- 73 Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al.: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165.
- 74 Gibson CM, Mehran R, Bode C et al.: Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-2434.
- 75 Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al.: Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509-1524.
- 76 Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L et al.: Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019.
- 77 Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al.: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-1524.
- 78 Lopes RD, Hong H, Harskamp RE et al.: Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 747-755.
- 79 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 (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Entwicklungsstufe: S2k; Stand: 6. Oktober 2015.
- 80 Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC et al.: Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke* 2017; 12: 383-391.
- 81 Schafer N, Muller A, Wullner U: Systemic Thrombolysis for Ischemic Stroke after Antagonizing Dabigatran with Idarucizumab-A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: e126-127.
- 82 Mutzenbach JS, Pikija S, Otto F et al.: Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after dabigatran reversal with idarucizumab - a case report. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 889-892.
- 83 Maegele M, Grottko O, Schöchl H et al.: Direkte orale Antikoagulanzen in der traumatologischen Notaufnahme. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 575-582.
- 84 Cuker A, Burnett A, Triller D et al.: Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol* 2019; 94: 697-709.
- 85 EMA: Ondexxya® – Andexanet alfa: European Public Assessment Report (EPAR): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). London, 21. August 2019.
- 87 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.
- 88 Lip GY, Nieuwlaat 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.
- 89 Andrade JG, Verma A, Mitchell LB et al.: 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1371-1392.
- 90 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.
- 91 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.
- 92 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.
- 93 Piccini JP, Singer DE: Putting risk prediction in atrial fibrillation into perspective. *Eur Heart J* 2012; 33: 1431-1433.
- 94 January CT, Wann LS, Calkins H et al.: 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2019: CIR0000000000000665.
- 95 Macle L, Cairns J, Leblanc K et al.: 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1170-1185.
- 96 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.
- 97 Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2019. Berlin: Springer-Verlag, 2019.
- 98 Ratiopharm GmbH: Fachinformation "Phenpro.-ratiopharm® 3 mg". Stand: Juni 2018.
- 99 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Fachinformation "Coumadin® 5 mg". Stand: Juni 2017.
- 100 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.
- 101 Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH et al.: [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 41-45.

- 102 Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K et al.: Self-management of oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 83-91.
- 103 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.
- 104 Grove EL, Skjoth F, Nielsen PB et al.: Effectiveness and safety of self-managed oral anticoagulant therapy compared with direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep* 2018; 8: 15805.
- 105 Hart C, Linnemann B: Antikoagulation und Operation: Skylla und Charybdis. *Der Allgemeinarzt* 2019; 41: 34-38.
- 106 Seidel H, Watzka M, Oldenburg J: Vitamin-K-Antagonisten und Vitamin K. In: Pötzsch B, Madlener K (Hrsg.). *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. 2. Aufl.; Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010; 789-794.
- 107 Hexal AG: Fachinformation "Falthrom 1,5 mg mite, Filmtabletten; Falthrom, 3 mg Filmtabletten". Stand: November 2019.
- 108 Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.): *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8. Aufl.; München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2012.
- 109 Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS et al.: Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004; 181: 492-497.
- 110 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.
- 111 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.
- 112 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.
- 113 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.
- 114 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.
- 115 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..
- 116 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.
- 117 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.
- 118 Douxfils J, Mullier F, Digne JM: Dose tailoring of dabigatran etexilate: obvious or excessive? *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 1283-1289.
- 119 Thomas K: Study of drug for blood clots caused a stir, records show. *New York Times* vom 6. Februar 2014; B1.
- 120 Cohen D: Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014; 349: g4670.
- 121 Cohen D: Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014; 349: g4747.
- 122 Liakoni E, Ratz Bravo AE, Krahenbuhl S: Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). *Drug Saf* 2015; 38: 711-720.
- 123 Baruch L, Sherman O: Potential inaccuracy of point-of-care INR in dabigatran-treated patients. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e40.
- 124 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.
- 125 FDA: FDA Drug Safety Communication: Special storage and handling requirements must be followed for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-special-storage-and-handling-requirements-must-be-followed-pradaxa> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). 29. März 2011.
- 126 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817.
- 127 Rivaroxaban und Apixaban - zwei weitere orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. *Arzneimittelbrief* 2011; 45: 73-75.
- 128 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.
- 129 Stöhlberger C, Wegner C, Finsterer J: Achilles' heel of Aristotle. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 351-352.
- 130 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 (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Köln, Auftrag: A15-29, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 334, Stand: 28. Oktober 2015.
- 131 EMA: Xarelto® – Rivaroxaban): European Public Assessment Report (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Doc.Ref.No.: EMA/42547/2012 ; London, 22. September 2011.
- 132 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 (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). London, 5. Februar 2016.

- 133 Cohen D: Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016; 352: i575.
- 134 Stöllberger C, Finsterer J: Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz* 2015; 40 Suppl 2: 140-145.
- 135 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.
- 136 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.
- 137 Bayer Vital GmbH: Sicherheitshinweise zur Anwendung von Xarelto® (Rivaroxaban) für den behandelnden Arzt: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/rivaroxaban-xarelto-aerzte.pdf> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Stand: 15. März 2019.
- 138 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> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Stand: 10. Oktober 2016.
- 139 EMA: Refusal of the marketing authorisation for Dextience (betrixaban): https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-dextience-betrixaban_en.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Doc.Ref.No.: EMA/501901/2018; London, 27. Juli 2018.
- 140 EMA: Praxbind® – Idarucizumab: European Public Assessment Report (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Doc.Ref.No.: EMA/713107/2015; London, 24. September 2015.
- 141 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung". Stand: Juli 2016.
- 142 Antidot Idarucizumab bei Blutungen unter Dabigatran: kein „Ausschalter“. *Arzneimittelbrief* 2017; 51: 92-94.
- 143 Andexanet – ein Antidot für Faktor-Xa-Antagonisten: derzeit noch keine umfassende klinische Bewertung möglich. *Arzneimittelbrief* 2019; 53: 21-22.
- 144 Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J et al.: Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-441.
- 145 Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al.: Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335.
- 146 Ansell JE, Bakhrin SH, Laulicht BE et al.: Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141-2142.
- 147 Thalji NK, Ivanciu L, Davidson R et al.: A rapid pro-hemostatic approach to overcome direct oral anticoagulants. *Nat Med* 2016; 22: 924-932.
- 148 Parsons-Rich D, Hua F, Li G et al.: Phase 1 dose-escalating study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a recombinant factor Xa variant (FXa(I16L)). *J Thromb Haemost* 2017; 15: 931-937.
- 149 Gemeinsamer Bundesausschuss: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban (neues Anwendungsgebiet: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien): <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/57/> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Beschlussfassung: 20. Juni 2013.
- 150 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/> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Beschlussdatum: 21. Januar 2016.
- 151 Gemeinsamer Bundesausschuss: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/489/> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Beschlussfassung: Mitte Februar 2020.
- 152 Oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: CADTH recommendations and clinical practice guidelines: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/NOAC_Tool_web.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
- 153 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 (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 030/133; Stand: 31. Januar 2015.
- 154 Brieger D, Amerena J, Attia JR et al.: National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Med J Aust* 2018; 209: 356-362.
- 155 National Institute for Health and Clinical Excellence: Atrial fibrillation: management: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180> (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). NICE Clinical guideline (CG) 180. Stand: August 2014.
- 156 Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A guide for primary care: https://www.sign.ac.uk/assets/af_publication.pdf (letzter Zugriff: 29. Oktober 2019). Januar 2014.
- 157 Clark SL, Porter TF, West FG: Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 938-940.
- 158 Grönefeld G: DOAKS im perioperativen Setting: Wann und wie absetzen? *Dtsch Arztebl* 2018; 115 (44; Suppl. 2: Perspektiven der Kardiologie): 20-22.

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 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

Arbeitsgruppe

Name	Fachrichtung
Dr. med. Gisela Schott, MPH (Projektkoordination)	Innere Medizin, Public Health
PD Dr. med. Michael von Brevern	Neurologie
Prof. Dr. med. Jean-Francois Chenot, MPH	Allgemeinmedizin
Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev	Pharmazie, Arzneimittelinformation, Evidenzbasierte Medizin
Prof. Dr. med. Thomas Lempert	Neurologie
Prof. Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling	Allgemeinmedizin
Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch	Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
Prof. Dr. med. Bernhard Rauch	Innere Medizin – Kardiologie, Angiologie, Sozialmedizin, Rehabilitationswesen; Kardiovaskulärer Präventionsmediziner DGPR
Dr. med. Birke Schneider	Innere Medizin – Kardiologie, internistische Intensivmedizin
Dr. med. Enrico Völzke	Neurologie
Dr. med. Siegbert Walter, MPH	Kinder- und Jugendmedizin, Public Health
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
Prof. Dr. med. Jean-Francois Chenot, Greifswald	Nein	Ja: Fortbildungsveranstaltungen (Institut für hausärztliche Fortbildung) • methodische Beratertätigkeiten - Bertelsmann Stiftung - Wissenschaftlicher Beirat ingef. Berlin - IQWiG - G-BA - AOK-Bundesverband/aQua-Institut	• Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) • Hausärzteverband (HÄV) • Mitglied Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin (DNEbM) • Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Nein	Nein
Dr. P. H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin	Nein	Ja: • Honorar für Vortragstätigkeit von der ADKA • Honorar für Mitarbeit am Innovationsreport 2018 und 2019 der TK Krankenkasse und der Universität Bremen • Kapitel „Biosimilars“ im Arzneiverordnungs-Report 2018 und 2019	• Mitglied Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin (DNEbM) • Mitglied der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPHG) • Mitglied der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel Epidemiologie (CAA)	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Berlin	Nein	Nein	• 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

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungen, Veranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Prof. Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling, Freiburg	Nein	Nein	• Mitglied Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin DEGAM • Mitglied Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin (DNEBM) • Mitglied Hausärzterverband Baden-Württemberg • Mitglied der Initiative MEZIS (Mein Essen zahle ich selbst) • Mitherausgeber der Zeitschrift für Allgemeinmedizin ZFA	Ja; Drittmittel für verschiedene Projekte vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (2017-2021) und G-BA (2017-2023). Empfänger: Lehrbereich Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Freiburg	Nein
Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch, Bonn	Nein	Nein	• Mitglied Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung • Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immun-hämatologie	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Bernhard Rauch, Ludwigshafen	Nein	Ja; • Beratertätigkeit für das Institut für Herzinfarkt-forschung Ludwigshafen • Beteiligung an Fortbildungs-reihe der Deutschen Hyper-tonie Akademie 2017)	• Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin • Deutsche Gesellschaft für Kardiologie • European Society of Cardiology, ESC • European Association of Preventive Cardiology, EAPC • Co-Schritfführung S3-Leitlinie zur kardio-logischen Rehabilitation im deutschspra-chigen Raum – Deutschland, Österreich, Schweiz	Nein	Nein
Dr. med. Birke Schneider Lübeck	Nein	Nein	• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) • Fellow der European Society of Cardiology (ESC)	Nein	Nein

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungen, Veranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Dr. med. Gisela Schott, Berlin	Nein	Ja: Honorar für Mitarbeit „Der Arzneimittelbrief“	• Mitglied Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin • Mitglied Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin (DNEbM) • Mitglied der Initiative MEZIS (Mein Essen zahle ich selbst) • Mitglied der Schriftleitung „Der Arzneimittelbrief“	Nein	Nein
Dr. med. Enrico Völzke, Berlin	Nein	Nein	• Mitglied Deutsche Gesellschaft für Neurologie • Initiator von NeurologyFirst, einer Initiative für unabhängige Kongresse und Leitlinien • Mitglied MEZIS • Mitglied Deutsche Schlaganfallgesellschaft	Nein	Nein
PD Dr. med. Michael von Brevern, Berlin	Nein	Nein	• Mitglied der Kommission „Code of Conduct“ bei der Deutschen Gesellschaft für Neurologie	Nein	Nein
Dr. med. Siegbert Walter, Berlin	Nein	Nein	• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin • Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie • Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie	Nein	Nein
Dr. med. Hans Wille, Bremen	Nein	Nein	• 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 Evidenz-basierte Medizin (DNEbM) • Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie	Nein	Nein

Impressum

3., überarbeitete Auflage 2019 (V3)

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
vertreten durch den Vorstand

Redaktionsschluss

31. Oktober 2019

Grafik & Layout, Satz, redaktionelle Bearbeitung

Dipl.-Biol. Henry Pacht

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Dies gilt auch für sonstige Rechte des geistigen Eigentums insbesondere an Abbildungen, Mustern oder Berechnungen, sofern nicht Sondervereinbarungen bestehen. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung. Eine kommerzielle Nutzung ist hiermit ebenfalls ausgeschlossen.

Die in diesem Werk verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

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 2019

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: 29. Oktober 2019).

Intrinsischer Weg

Extrinsischer Weg

