

# Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE

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



1. Auflage, Version 1.0

Februar 2019



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

40 ordentliche und etwa 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, ergänzt um jeweils einen Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Bundesärztekammer (BÄK).

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

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

# Inhalt

<b>Einführung zur 1. Auflage 2019</b>	<b>4</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>5</b>
<b>Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation in der Behandlung und Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien</b>	<b>8</b>
Akutbehandlung	8
Erhaltungstherapie	9
Verlängerte Erhaltungstherapie	9
Venenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett	10
Venenthrombose bei Tumorpatienten	10
Was ist beim Einsatz von oralen Antikoagulanzen zu beachten?	10
Was muss bei der Gabe von DOAK bei besonderen Patientengruppen beachtet werden?	11
Wie ist das Vorgehen bei Blutungen unter DOAK?	12
Epidemiologie, Klinik, Diagnostik, Kosten	14
<b>Die Wirkstoffe im Einzelnen</b>	<b>17</b>
Vitamin-K-Antagonisten	17
Direkte Thrombinhemmer	20
Dabigatran	20
Faktor-Xa-Hemmer aus der Gruppe der Xabane	24
Apixaban	24
Edoxaban	26
Rivaroxaban	29
Antidota	32
Dabigatran-Antidot: Idarucizumab	32
Ausblick	32
<b>Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung von DOAK nach § 35a SGB V</b>	<b>34</b>
<b>Was sagen Fachgesellschaften und Institutionen?</b>	<b>35</b>
<b>Arzneimittel zur oralen Antikoagulation in der Behandlung und Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien: vergleichende Informationen</b>	<b>36</b>
<b>Studien zur Anwendung von DOAK</b>	<b>41</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>43</b>
<b>Literatur</b>	<b>45</b>
<b>Anhang</b>	<b>49</b>
Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen	50
Impressum	53
<b>Gerinnungskaskade (Schema)</b>	<b>55</b>

Einführung zur 1. Auflage 2019

## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

warum ein Leitfaden zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen?

Bisherige Standardtherapie für die Akutbehandlung von TVT und LE ist die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon oder Warfarin nach einer initialen Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans. Auch in der anschließenden Erhaltungstherapie über mindestens drei bis sechs Monate gelten VKA bisher als Standard zur Prophylaxe früher Rezidive von TVT und LE. Mit den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban stehen Alternativen mit neuen Wirkprinzipien sowohl zur Akuttherapie wie auch zur Erhaltungstherapie zur Verfügung. Für die Akut- und Erhaltungstherapie wurde hinsichtlich des Auftretens thromboembolischer Rezidive für alle DOAK eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu den VKA gezeigt, hinsichtlich schwerer Blutungen für einzelne DOAK eine Reduktion.

In diesem Leitfaden möchten wir Ihnen die Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Antikoagulanzen zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen vorstellen. Dafür geben wir einen kurzen Überblick über Vor- und Nachteile der eingesetzten Wirkstoffe sowie über wichtige Studienergebnisse, die die Grundlage der Empfehlungen sind. Auch das Vorgehen bei Blutungen wird dargestellt.

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

Dr. med. Siegbert Walter, MPH

Dr. med. Katrin Bräutigam

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Februar 2019

## Zusammenfassung

In der Behandlung und Rezidivprophylaxe von TVT und LE werden Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Phenprocoumon, Warfarin u. a.) seit Jahrzehnten erfolgreich eingesetzt (1). Aufgrund des verzögert einsetzenden antikoagulatorischen Effekts mit einer zunächst prokoagulatorischen Phase werden VKA nach einer initialen parenteralen Antikoagulation (z. B. mit Heparinen) überlappend eindosiert. Als Antidot, z. B. bei Blutungen, steht Vitamin K zur Verfügung, dessen Wirkung allerdings verzögert einsetzt (siehe Arzneimittelprofil Seite 17 ff.) (2). Kurzfristig kann der antikoagulatorische Effekt durch die Gabe von Prothrombinkomplex-Präparaten (PPSB) korrigiert werden.

Nachteile der VKA sind das relativ enge therapeutische Fenster und die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität in der therapeutischen Dosis. Darüber hinaus interagieren VKA mit verschiedenen Nahrungsmitteln und mit vielen Arzneimitteln. Aus diesen Gründen sind regelmäßige Kontrollen der antikoagulatorischen Wirkung durch Bestimmung der „International Normalized Ratio“ (INR) notwendig, um Über- oder Unterdosierungen zu verhindern. Durch ein INR-Selbstmanagement kann die Antikoagulation optimiert werden (3). Unter den Nebenwirkungen der VKA hat das erhöhte Risiko für schwere und lebensbedrohliche Blutungen die größte Bedeutung (4;5).

Mit dem direkten Thrombinhemmer Dabigatran<sup>1</sup> und den Faktor-Xa-Hemmern aus der Gruppe der Xabane (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) stehen DOAK in der Indikation Behandlung und Rezidivprophylaxe von TVT und LE zur Verfügung. In der Akut- und Erhaltungstherapie wurde hinsichtlich des Auftretens thromboembolischer Rezidive für alle DOAK eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu den VKA gezeigt, hinsichtlich schwerer Blutungen für einzelne DOAK eine Reduktion.

Den praktischen Vorteilen einzelner DOAK (Apixaban, Rivaroxaban) einer von Beginn an oralen Behandlung ohne Notwendigkeit der initialen Gabe eines parenteralen Antikoagulans stehen Nachteile wie fehlende Antidota für die Faktor-Xa-Antagonisten und mit wirkstoffspezifischen Unterschieden die Abhängigkeit ihrer Pharmakokinetik von der Nierenfunktion gegenüber.

Eine regelmäßige Kontrolle des antikoagulatorischen Effekts ist laut Angaben in der Fachinformation bei den DOAK nicht notwendig (6-9). Bei einzelnen Patientengruppen, Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz, Patienten mit anderweitig erhöhtem Blutungsrisiko und bei passageren Begleiterkrankungen sind Überprüfungen der Dosis-Wirkungsrelation aber wahrscheinlich sinnvoll (10), da höhere Plasmakonzentrationen von Dabigatran und Edoxaban mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (11;12). Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften kann man davon ausgehen, dass dies für alle DOAK zutrifft. Wegen der im Vergleich zu VKA kürzeren Halbwertszeiten der DOAK ist eine regelmäßige Einnahme der Arzneimittel besonders wichtig. Wie für VKA sind auch für DOAK Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beschrieben. Klinisch relevante Interaktionen unter VKA lassen sich durch Bestimmung der INR erfassen, für die DOAK fehlen einfach verfügbare Gerinnungstests. Auch bei einer Änderung der Medikation kann eine Überprüfung der DOAK-Plasmaspiegel sinnvoll sein, da für DOAK genau wie für VKA klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beschrieben sind.

Da die DOAK bei eingeschränkter Nierenfunktion in geringerer Dosis gegeben werden müssen oder kontraindiziert sind, muss vor ihrer Anwendung die Nierenfunktion überprüft werden, bei älteren Patienten auch im Verlauf. Die Abhängigkeit der Pharmakokinetik von der Nierenfunktion ist bei Dabigatran ausgeprägter als bei den Xabanen (siehe Tabelle 5). Hierbei 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 bei einer Kreatinin-Clearance > 95 ml/min nicht eingesetzt werden sollte (9;13-16).

<sup>1</sup> Pradaxa® enthält als Wirkstoff das Prodrug Dabigatranetexilat, das in Dabigatran umgewandelt wird.

**Tabelle 1: Wichtige Ergebnisse der Zulassungsstudien einzelner DOAK, dargestellt als NNT (Number Needed to Treat) – Akutbehandlung und Erhaltungstherapie venöser Thromboembolien**

Studie Beobachtungsdauer	Vergleich	Thromboembolierezidiv*	schwere Blutungen**
<b>RE-COVER</b> 6 Monate	Enoxaparin/Dabigatran 150 mg b.i.d. nach 5 Tagen Heparin-gabe vs. Enoxaparin/Warfarin	n. s.	n. s.
<b>RE-COVER II</b> 6 Monate	Enoxaparin/Dabigatran 150 mg b.i.d. nach 5 Tagen Heparin-gabe vs. Enoxaparin/Warfarin	n. s.	n. s.
<b>EINSTEIN-DVT</b> 3,6 oder 12 Monate	Rivaroxaban 15 mg b.i.d. für 3 Wochen, danach 20 mg/d vs. Enoxaparin/Warfarin	n. s.	n. s.
<b>EINSTEIN-PE</b> 3,6 oder 12 Monate	Rivaroxaban 15 mg b.i.d. für 3 Wochen, danach 20 mg/d vs. Enoxaparin/Warfarin oder Acenocoumarol	n. s.	n. s.
<b>AMPLIFY</b> 6 Monate	Apixaban 10 mg b.i.d. für 7 Tage, danach 5 mg b.i.d. vs. Enoxaparin/Warfarin	n. s.	NNT <sub>B</sub> = 83
<b>HOKUSAI-VTE</b> 3 Monate	Edoxaban 30 mg/d oder 60 mg/d, nach 5 Tagen Enoxaparin/Heparin vs. Enoxaparin/Warfarin	n. s.	n. s.

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

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

b.i.d. = bis in die (zweimal am Tag)

n. s. = nicht signifikant

NNT<sub>B</sub> = Number Needed to Treat for Benefit pro 1 Jahr = notwendige Behandlungsjahre, um ein Ereignis zu verhindern

**Tabelle 2: Wichtige Ergebnisse der Zulassungsstudien einzelner DOAK, dargestellt als NNT (Number Needed to Treat) – verlängerte Erhaltungstherapie venöser Thromboembolien**

Studie Beobachtungsdauer	Vergleich	Thromboembolierezidiv*	schwere Blutungen**
<b>RE-MEDY</b> 3–36 Monate	Dabigatran 2 x 150 mg vs. Warfarin	n. s.	n. s.
<b>RE-SONATE</b> 3–36 Monate	Dabigatran 2 x 150 mg vs. Placebo	NNT <sub>B</sub> = 19	n. s.
<b>EINSTEIN-EXT</b> 6–12 Monate	Rivaroxaban 20 mg vs. Placebo	NNT <sub>B</sub> = 17	n. s.
<b>AMPLIFY-EXT</b> 12 Monate	Apixaban 2 x 2,5 mg/ 2 x 5 mg vs. Placebo	NNT <sub>B</sub> = 14/ NNT <sub>B</sub> = 14	n. s.
<b>HOKUSAI-EXT</b> 12 Monate	Edoxaban 1 x 30 mg oder 1 x 60 mg vs. Placebo	für die verlängerte Erhaltungstherapie nicht separat auswertbar	für die verlängerte Erhaltungstherapie nicht separat auswertbar

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

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

n. s. = nicht signifikant

NNT<sub>B</sub> = Number Needed to Treat for Benefit pro 1 Jahr = notwendige Behandlungsjahre, um ein Ereignis zu verhindern

Die Langzeitsicherheit der DOAK, insbesondere der zuletzt zugelassenen Wirkstoffe (Apixaban und Edoxaban) kann wegen der bisher nicht in ausreichendem Umfang vorliegenden Daten abschließend noch nicht beurteilt werden.

Ein spezifisches Antidot ist für Dabigatran zugelassen: Idarucizumab. Für die Xabane sind Antidota in der klinischen Prüfung. Andexanet alfa als Antidot für Rivaroxaban und Apixaban ist bereits in den USA zugelassen (17). In der Europäischen Union steht die Zulassung noch aus.

Eine Dialyse ist bei den Xabanen wegen ihrer hohen Plasmaeiweißbindung nicht effektiv. Die Gabe von PPSB oder aktiviertem PPSB (FEIBA) kann möglicherweise zu einer Verbesserung der Blutstillung führen und sollte bei lebensbedrohlichen Blutungen erwogen werden.

Die antikoagulatorische Behandlung von Patienten nach TVT und LE ist meist zeitlich begrenzt. Ausnahmen bilden nur Patienten mit einem langfristig gesteigerten Thrombosereizdivisio, beispielsweise durch eine thrombophile Gerinnungsstörung. Diese begrenzte Therapiedauer stellt einen Faktor in der Entscheidungsfindung zum Einsatz von DOAK dar. Bei unkomplizierten distalen und proximalen TVT mit aller Voraussicht nach kurzen Behandlungszeiten von beispielsweise drei Monaten stellen DOAK eine gleichwertige und praktisch einfacher umsetzbare Therapiealternative zu den VKA dar. Hinzu kommt, dass aufgrund der zeitlich befristeten antikoagulatorischen Behandlung die Kosten der selbstkontrollierten VKA-Therapie von den Kostenträgern (z. B. GKV) nicht übernommen werden. Ansonsten sollte sich der Einsatz der DOAK auf Patienten beschränken, bei denen VKA keine geeignete Therapieoption (z. B. regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig, hohes Risiko für intrazerebrale Blutungen) darstellen. Direkte Vergleiche zwischen den einzelnen DOAK liegen nicht vor. Bei Sichtung der Daten scheinen Apixaban und Rivaroxaban aber günstiger abzuschneiden als Dabigatran und Edoxaban. Erstere bieten vor allem den praktischen Vorteil, dass auf eine initiale Gabe von Heparinen verzichtet werden kann. Auf jeden Fall sollten die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass im Fall einer akuten Blutung oder einer akuten Operationsindikation die Wirkung der Xabane – im Gegensatz zu Dabigatran und den VKA – derzeit nicht sicher antagonisiert werden kann. Dies ist insbesondere bei blutungsgefährdeten Patienten in Erwägung zu ziehen.

# Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation in der Behandlung und Prophylaxe tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien

## Akutbehandlung (18-22)

- Sofort nach Diagnosestellung einer TVT sollte mit einer Antikoagulation begonnen werden, bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit auch bereits vor endgültiger Sicherung der Diagnose durch eine Bildgebung. Dies gilt für zufällig diagnostizierte asymptomatische wie für die symptomatische Thrombosen und LE. Initial sollte die Behandlung über drei Monate erfolgen. Die Notwendigkeit zur Antikoagulation bei isolierten distalen Venenthrombosen der unteren Extremität (unterhalb der Vena poplitea) ist weniger gut belegt.
- Die Wahl des Antikoagulans hängt von krankheits- und patientenspezifischen Faktoren ab (Leber-/Nierenfunktion, Schwangerschaft, Tumorerkrankung, Adipositas, Blutungsrisiken).
- Zur initialen Behandlung stehen als orale Antikoagulanzen die VKA Phenprocoumon und Warfarin sowie die DOAK Apixaban und Rivaroxaban zur Verfügung.
- Bei Verwendung von VKA zur initialen Antikoagulation soll die Therapie unter Berücksichtigung von Komorbiditäten oder Kontraindikationen parenteral mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) oder Fondaparinux begonnen werden. Der Beginn der überlappenden Therapie mit einem VKA soll gleichzeitig und mindestens über fünf Tage erfolgen. Sobald der INR-Wert  $> 2,0$  liegt, ist eine alleinige Therapie mit einem VKA möglich. Unter engmaschigen Kontrollen des INR-Wertes sollte die Therapie solange optimiert werden, bis ein INR-Wert von  $2,0-3,0$  erreicht ist.
- Die DOAK Apixaban und Rivaroxaban können bereits initial zur Akutbehandlung und ohne vorangegangene Therapie mit einem parenteralen Antikoagulans eingesetzt werden. Vor dem Einsatz der DOAK Dabigatran oder Edoxaban muss dagegen mindestens fünf Tage ein parenterales Antikoagulans verabreicht werden. Ein Monitoring der Gerinnung soll bei den DOAK laut Fachinformationen nicht nötig sein.
- Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sollten initial dosisadjustiert unfraktionierte Heparine (UFH) (unter Kontrolle der aPTT) oder NMH (unter Kontrolle des Anti-Xa-Spiegels und Beachtung der Kontraindikationen der einzelnen NMH) (z. B.  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) gefolgt von einem VKA erhalten. VKA dürfen nach Auskunft des BfArM auf Anfrage grundsätzlich auch bei Niereninsuffizienz im Stadium 4 und 5 eingesetzt werden, solange das Schlaganfall- und Embolierisiko das Blutungsrisiko deutlich übersteigt. Wichtig ist bei diesen Patienten eine sehr sorgfältige Kontrolle der INR-Einstellung. Vor allem im ersten Monat nach Therapiebeginn besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko (23). Dabigatran ist bei diesen Patienten kontraindiziert; Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban werden bei einer  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine antikoagulatorische Therapie mit einem NMH oder UFH begonnen. Beide sollten bis zur Umstellung auf einen VKA noch überlappend gegeben werden. DOAK sollten vermieden werden. Auch VKA sind bei Leberfunktionsstörungen kontraindiziert, wenn sie mit einem relevanten Blutungsrisiko einhergehen.
- Patienten mit hohen Blutungsrisiken (wie frische Operation, floride Magen-Darm-Ulzera) sollten initial UFH erhalten, da sie eine kurze Halbwertszeit haben und mit Protamin ein spezifisches Antidot verfügbar ist.
- Patienten mit einer LE und hämodynamischer Instabilität sollten initial UFH erhalten. Zeitnah sollte dann eine thrombolytische Behandlung, die oft auch mit einer Katheterbehandlung kombiniert wird, durchgeführt werden.



## Erhaltungstherapie (21;22)

- Nach der initialen Antikoagulation sollte eine Erhaltungstherapie für einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten erfolgen.
- Ziel der Erhaltungstherapie ist die Verhinderung eines frühen Rezidivs einer TVT bzw. LE. VKA gelten bisher als Therapiestandard. Dabei wird die Dosis in der Regel auf eine INR zwischen 2,0 und 3,0 angepasst. In Studien ist als VKA überwiegend Warfarin geprüft worden; die Halbwertszeit ist bei Phenprocoumon länger als bei Warfarin. Bei Einsatz eines DOAK muss beachtet werden, dass für Apixaban nach 7 Tagen und für Rivaroxaban nach 21 Tagen eine Dosisreduktion vorgenommen werden muss. Für Dabigatran und Edoxaban ist dies nicht erforderlich.
- Beim Einsatz von VKA verbessern INR-Selbstmessungen die Einstellung der INR innerhalb des INR-Zielbereichs. Sie verringern Rezidive, senken aber nicht das Blutungsrisiko. Das wurde zwar vorwiegend für Patienten mit Vorhofflimmern und mechanischem Herzklappenersatz nachgewiesen, gilt aber auch für Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE) (24).
- Alle vier DOAK zeigen bezüglich der Wirksamkeit (thromboembolisches Rezidiv) gegenüber VKA eine Nichtunterlegenheit. Bezüglich der Sicherheit zeigt Apixaban sowohl bei TVT als auch bei LE eine geringe, aber signifikante Reduktion schwerer Blutungen, Rivaroxaban nur in der Indikation LE.
- Den praktischen Vorteilen einzelner DOAK (Apixaban und Rivaroxaban) einer von Beginn an oralen Behandlung und der fehlenden Notwendigkeit einer Gerinnungskontrolle sowie dem fehlenden Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT, Typ II) stehen der Nachteil fehlender Antidota für die Faktor-Xa-Antagonisten und die Abhängigkeit ihrer Pharmakokinetik von der Nierenfunktion gegenüber. Die renale Elimination der DOAK ist wirkstoffspezifisch unterschiedlich; entsprechende Dosisreduktionen oder Kontraindikationen bei eingeschränkter Nierenfunktion sind zu beachten (siehe Tabelle 5).

## Verlängerte Erhaltungstherapie (21;22)

- Nach drei bis sechs Monaten soll eine Entscheidung über die Beendigung oder Fortführung der Antikoagulation getroffen werden.
- Das geschätzte Rezidivrisiko ist bei Patienten mit temporärem Risikofaktor (z. B. Trauma, OP, Schwangerschaft) geringer als bei fortbestehendem Risiko (z. B. aktive Tumorerkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, TVT oder LE in der Eigen- oder Familienanamnese). Das Rezidivrisiko muss gegen das geschätzte Blutungsrisiko abgewogen werden und ist für Patienten mit TVT oder LE zu diesem Zeitpunkt ähnlich groß.
- VKA verursachen bei INR-Zielwerten von 2,0–3,0 bei 1–3 % der Patienten pro Jahr schwere Blutungen. Wegen deutlich geringerer Wirksamkeit hat sowohl eine „Low-dose“-VKA-Therapie mit INR-Zielwerten von 1,5–2,0 als auch eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg (bei nur leicht erhöhter Blutungsneigung) keinen gesicherten Stellenwert in der Erhaltungstherapie. ASS ist zudem für diese Indikation nicht zugelassen.
- Alle DOAK sind auch für die verlängerte Erhaltungstherapie zugelassen. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban zeigten gegenüber Placebo in der verlängerten Erhaltungstherapie eine signifikante Reduktion der thromboembolischen Rezidive. Apixaban wies in einer zusätzlich zur Standardprophylaxedosis (2 x 5 mg/d) getesteten niedrigeren Prophylaxedosis (2 x 2,5 mg/d) gegenüber Placebo kein erhöhtes Blutungsrisiko bei erhaltener Wirksamkeit auf (25). Rivaroxaban war in Standarddosis (1 x 20 mg/d) und reduzierter Dosis (1 x 10 mg/d) ohne Zunahme von Blutungen effektiver als 100 mg ASS, das aber für diese Indikation weder Standard noch zugelassen ist (26).
- Eine vergleichende Studie mit einem VKA über bis zu 18 Monaten liegt in der verlängerten Erhaltungstherapie für Dabigatran vor. Hinsichtlich der Reduktion thromboembolischer Rezidive war Dabigatran Warfarin nicht unterlegen und signifikante Unterschiede für das

Risiko schwerer Blutungen waren nicht nachzuweisen. Für Edoxaban liegen nur Daten aus einer Post-hoc-Analyse einer Studie vor, die Edoxaban nach VTE über drei bis zwölf Monate mit Warfarin verglich. Eine verlässliche Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber dem VKA lediglich in der verlängerten Erhaltungstherapie erlaubt die Analyse nicht. Weder hinsichtlich thromboembolischer Rezidive noch hinsichtlich schwerer Blutungen ergaben sich Anhaltspunkte für einen Vorteil oder Nachteil von Edoxaban gegenüber Warfarin.

### Venenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett (21;22)

- Das Risiko einer TVT ist während einer Schwangerschaft vierfach erhöht. Da die D-Dimere bereits physiologisch erhöht sein können, sind bei Thromboseverdacht direkt die Kompressionssonografie bzw. bei Verdacht auf Beckenvenenthrombose die Duplexsonografie indiziert. Bei Verdacht auf isolierte Beckenvenenthrombose kann alternativ eine MR-Phlebografie ohne Kontrastmittel eingesetzt werden.
- Bei Indikation für eine Antikoagulation soll diese begonnen und mindestens sechs Wochen postpartal fortgeführt werden.
- Therapie der Wahl ist die Antikoagulation mit NMH. VKA können spezielle Embryopathien und Fetopathien verursachen und sollen daher möglichst nicht eingesetzt werden. In der Stillperiode ist aber Warfarin erlaubt. DOAK sind plazentagängig und können in die Muttermilch übergehen. Wegen unzureichender Erfahrungen sind DOAK in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

### Venenthrombose bei Tumorpatienten (21;22)

- NMH sind zur Erhaltungstherapie bei Tumorpatienten mit VTE zugelassen und werden in Leitlinien für drei bis sechs Monate empfohlen, weil sie in Studien verglichen mit VKA zu weniger Blutungen führten. Die Prognose der Erkrankung bzw. die Mortalitätsrate können sie nach Ergebnissen eines Cochrane-Reviews aber nicht verbessern (27). In den Zulassungsstudien der DOAK zur Therapie von TVT/LE waren Patienten mit aktiven Tumor-erkrankungen unterrepräsentiert (< 10 %). Für diese spezifische Patientenpopulation mit erhöhtem Blutungsrisiko sind sie somit nicht ausreichend untersucht worden. Für Edoxaban liegt eine Studie zur Rezidivprophylaxe bei tumorassoziierter VTE vor, in der für den Kombinationsendpunkt aus VTE-Rezidiven und schweren Blutungen Nichtunterlegenheit gegenüber dem NMH Dalteparin gezeigt werden konnte (28).

### Was ist beim Einsatz von oralen Antikoagulanzen zu beachten?

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

#### DOAK können eine Option statt VKA sein für Patienten

- die wegen einer VTE sehr wahrscheinlich nur kurzfristig (z. B. bis drei Monate) eine orale Antikoagulation benötigen
- mit einem hohen Risiko für intrazerebrale Blutungen, wenn der Nutzen einer Antikoagulation als grundsätzlich größer eingeschätzt wird als das Risiko durch eine intrazerebrale Blutung
- mit einem erhöhten Risiko für spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA
- mit stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA
- für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig ist.

**Nur nach eingehender Prüfung sollten DOAK statt VKA angewendet werden bei**

- mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 30–50 ml/min: Dosisreduktion erforderlich bei Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban, nicht bei Apixaban)
- Multimedikation (mehr als fünf systemisch wirksame Arzneimittel): Klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln und DOAK sind bisher nur unzureichend bekannt und können wegen der fehlenden Möglichkeit von Laborkontrollen nicht erfasst werden.

**Nicht eingesetzt werden sollten DOAK statt VKA bei Patienten**

- die mit VKA gut einzustellen sind bzw. deren INR unter bereits bestehender Therapie mit VKA stabil im therapeutischen Bereich liegt (INR > 70 % der Zeit im therapeutischen Bereich)
- mit unsicherer Adhärenz
- mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen (z. B. bei Ulcus ventriculi oder duodeni, Ösophagusvarizen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Divertikulitis)
- mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl < 30 ml/min)
- im Fall von Edoxaban mit einer hoch normalen Nierenfunktion (laut der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) CrCl > 95 ml/min Kontraindikation)
- die Arzneimittel einnehmen, für die als Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-3A4(CYP3A4)- und P-Glykoprotein(P-gp)-Wechselwirkungen beschrieben sind, sodass laut Fachinformationen<sup>2</sup> eine gleichzeitige Behandlung kontraindiziert ist oder vermieden werden sollte (darunter Amiodaron, Dronedaron, Azol-Antimykotika, Carbamazepin, Ciclosporin, Clarithromycin, johanniskrauthaltige Präparate, HIV-Proteaseinhibitoren, Verapamil)
- mit mechanischen Herzklappen einschließlich perkutanem Aortenklappenersatz.

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

Dabigatran wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden (ca. 85 %), aber auch Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban werden teilweise renal eliminiert (ca. 27–50 %). Dabigatran ist im Stadium 4 (CrCl 15–29 ml/min) und 5 (CrCl < 15 ml/min) der Niereninsuffizienz laut Fachinformation kontraindiziert (29). Bei den Xabanen Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban muss im Stadium 4 die Dosis reduziert werden, im Stadium 5 sind sie ebenfalls kontraindiziert (14;30;31). Hier können laut Auskunft des BfArM VKA eingesetzt werden (23).

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)<sup>3</sup> entwickelt wurde, anhand der Cockcroft-Gault- oder anhand der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel (32). Unter Dabigatran muss die Nierenfunktion bei Älteren (> 75 Jahre) und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion laut Fachinformation mindestens einmal jährlich überprüft werden (33). Regelmäßige und bei interkurrenten Erkrankungen ggf. zusätzliche Kontrollen sind aber auch bei den anderen DOAK sinnvoll.

<sup>2</sup> aktuelle Fachinformationen unter: <http://www.fachinfo.de>

<sup>3</sup> Rechner im Internet, z. B.: [http://www.nephron.com/MDRD\\_GFR.cgi](http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi) (letzter Zugriff: 17. Dezember 2018)

## Anwendung bei Leberfunktionsstörungen

Vor Beginn einer Behandlung mit den DOAK sollten die Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST)) bestimmt werden. Patienten mit über zwei- bzw. dreifach erhöhten Werten wurden aus den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von DOAK ebenso wie von VKA so restriktiv wie möglich erfolgen. Laut Fachinformationen sind die DOAK ebenso wie die VKA bei diesen Patienten kontraindiziert. Eine Empfehlung zur Dosisreduktion bei eingeschränkter Leberfunktion wird in den Fachinformationen der DOAK nicht gegeben (9;14;15;29-31).

## Anwendung bei älteren Patienten

Bei Dabigatran ist ab 75 Jahren laut Fachinformation in Einzelfällen eine Dosisreduktion zu erwägen, ab 80 Jahren wird wegen des erhöhten Blutungsrisikos in dieser Patientengruppe die niedrige Dosis empfohlen (33). Für Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban wird auf Grund des Alters allein keine Dosisanpassung empfohlen (14;30;34). Zu beachten ist generell die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion (Überprüfung der Nierenfunktion bei Patienten > 75 Jahre; siehe oben) (33).

## Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung der DOAK wird weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit empfohlen. Wie bei VKA sollte nach Feststellung einer Schwangerschaft eine Therapie mit Heparinen, die nicht plazentagängig sind, begonnen werden. Grundsätzlich wird unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzen eine sichere Verhütung zur Vermeidung einer unerwünschten Schwangerschaft empfohlen (8;14;30;34).

## Monitoring

Ein Monitoring der Antikoagulation würde wahrscheinlich die Therapiesicherheit beim Einsatz der DOAK verbessern und ist insbesondere für spezielle Patientengruppen und in besonderen klinischen Situationen zu fordern, z. B. für ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz, bei passageren schweren Begleiterkrankungen oder in traumatologischen Notfallsituationen (10). Ein Monitoring würde vermutlich auch die Adhärenz der Patienten fördern (35;36): Dem Patient wird eine Non-Adhärenz durch die Gerinnungsmessungen sozusagen „vor Augen geführt“ (36).

## Wie ist das Vorgehen bei Blutungen unter DOAK?

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

Das Vorgehen in der Akutsituation orientiert sich an der Stärke der Blutung und dem daraus resultierenden Gefährdungspotenzial (10) (siehe Tabelle 3). 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 in einer Dosierung von 2 x 2,5 g erreicht. Nur wenn Idarucizumab nicht zur Verfügung steht, sollte eine Verbesserung der Hämostase durch Gabe von PPSB bzw. aktivierten PPSB (FEIBA) versucht werden. Die Wahl zwischen PPSB und aktivierten PPSB kann abhängig gemacht werden von der Verfügbarkeit der Produkte und der Erfahrung in der Anwendung, mögliche prothrombotische Wirkungen müssen bedacht werden. Der rekombinante Faktor VII sollte nur als Mittel der Reserve eingesetzt werden, da ein zusätzlicher Nutzen nicht belegt und das Präparat teuer ist (37).

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

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

**Tabelle 3: Vorgehen bei Blutungen unter DOAK – modifiziert nach (38)**

	Direkte Thrombinhemmer (Dabigatran)	Xabane (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban)
<b>nicht schwerwiegende Blutung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antikoagulation pausieren</li> <li>■ nach letzter Einnahme und Dosierungsschema fragen</li> <li>■ Zeit bis zur Normalisierung der Hämostase einschätzen: Normale Nierenfunktion: 12–24 h CrCl 50–80 ml/min: 24–36 h CrCl 30–50 ml/min: 36–48 h CrCl &lt; 30 ml/min: ≥ 48 h</li> <li>■ Diurese aufrechterhalten, Flüssigkeit ersetzen</li> <li>■ lokale hämostyptische Maßnahmen (mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch)</li> <li>■ Tranexamsäure i.v. in Einzelfällen zu erwägen (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG viermal täglich)</li> <li>■ Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG i.v. in Einzelfällen zu erwägen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antikoagulation pausieren</li> <li>■ nach letzter Einnahme und Dosierungsschema fragen</li> <li>■ Normalisierung der Hämostase: nach 12–24 h</li> <li>■ Flüssigkeit ersetzen</li> <li>■ lokale hämostyptische Maßnahmen (mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch)</li> <li>■ Tranexamsäure i.v. in Einzelfällen zu erwägen (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG viermal täglich)</li> <li>■ Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG i.v. in Einzelfällen zu erwägen</li> </ul>
<b>schwerwiegende oder bedrohliche Blutung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ alle oben aufgeführten Maßnahmen</li> <li>■ Idarucizumab 2 x 2,5 g i.v. als zwei aufeinanderfolgende Infusionen über je 5 bis 10 Minuten oder als Bolusinjektion</li> <li>■ falls kein Idarucizumab verfügbar: PPSB (50 IE/kg KG)</li> <li>■ Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (falls notwendig)</li> <li>■ Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (bei Thrombozytopenie ≤ 60 x 10<sup>9</sup>/l oder Thrombopathie)</li> <li>■ Fresh Frozen Plasma als Plasmaexpander</li> <li>■ aktivierte PPSB (FEIBA): keine deutlichen Hinweise auf zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu PPSB</li> <li>■ rekombinanter, aktivierter Faktor VII: keine Daten zum zusätzlichen Nutzen und teuer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ alle oben aufgeführten Maßnahmen</li> <li>■ PPSB (50 IE/kg KG)</li> <li>■ Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (falls notwendig)</li> <li>■ Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (bei Thrombozytopenie ≤ 60 x 10<sup>9</sup>/l oder Thrombopathie)</li> <li>■ Fresh Frozen Plasma als Plasmaexpander</li> <li>■ aktivierte PPSB (FEIBA): keine deutlichen Hinweise auf zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu PPSB</li> <li>■ rekombinanter, aktivierter Faktor VII: keine Daten zum zusätzlichen Nutzen und teuer</li> <li>■ kein Antidot zugelassen (Stand: 17. Dezember 2018)</li> </ul>

## Epidemiologie, Klinik, Diagnostik, Kosten

### Epidemiologie

Tiefe Venenthrombosen (TVT) treten mit einer jährlichen Inzidenz von 100 bis 200 Fällen pro 100.000 Personen auf (39). Bei über 80-Jährigen steigt sie auf 450 bis 600 Fälle pro 100.000 Personen (40). In der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Mai 2009) wird die Lebenszeitprävalenz von Beinvenenthrombosen in der erwachsenen deutschen Bevölkerung (18 bis 79 Jahre) nach repräsentativen Untersuchungen mit 2,9 % bis 5,1 % angegeben; bei über 65-Jährigen kann sie auf über 10 % steigen (41).

Akute Lungenembolien (LE) sind meist auf tiefe Beinbeckenvenenthrombosen zurückzuführen. Im Jahr 2006 starben laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes in Deutschland 7620 Personen an einer akuten LE (Rang 23 der häufigsten Todesursachen). Altersstandardisiert entspricht dies 6,6 Todesfällen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2006. Fast 82 % der LE-Todesfälle betrafen Personen über 65 Jahre (41).

### Klinik

Tiefe Beinvenenthrombosen gehen insbesondere mit Schmerz, Schwellung und Rötung der Extremität einher, die im Ausmaß abhängig von den betroffenen Segmenten ist. Sie verlaufen oft mehrzeitig; die Schwellung ist häufig ein spätes Symptom. Patienten mit TVT sind anfangs vor allem durch eine LE bedroht, in den folgenden Monaten durch ein Rezidiv der Venenthrombose mit oder ohne eine LE und in den folgenden Jahren zusätzlich durch ein postthrombotisches Syndrom (bis zu 40 %) und/oder eine chronische pulmonale Hypertonie (bis 4 %) (40;42). Eine Vielzahl uncharakteristischer Thorax- und Atembeschwerden gibt im klinischen Alltag Anlass zur Verdachtsdiagnose LE. Dazu gehören Dyspnoe mit plötzlichem Beginn, pleuritische oder (seltener) retrosternale Thoraxschmerzen, Husten, Synkope, Hämoptysen oder Fieber (20). Je nach Embolusgröße verlaufen bis zu 20 % der LE in den ersten Tagen tödlich, bis zu 30 % in den ersten drei Monaten (43). Das postthrombotische Syndrom geht mit dauerhafter Umfangsvermehrung der Extremität, Ausbildung von Varizen, Schmerzen und schlecht heilenden venösen Ulzera einher. Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität erheblich eingeschränkt (44).

### Diagnostik

Bei anamnestischem Verdacht auf LE sollte bei hämodynamisch instabilen Patienten sofort eine weitere Diagnostik durch eine CT-Pulmonalisangiographie (CTPA) erfolgen, falls nicht vorhanden durch eine Echokardiographie (21;22). Bei hämodynamisch stabilen Patienten sollte die klinische Vorhersagewahrscheinlichkeit über den Wells-Score LE abgeschätzt werden (45) (siehe Tabelle 4). Besteht danach eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit für eine LE, sollte eine CTPA durchgeführt werden. Bei nicht hoher Wahrscheinlichkeit sollten D-Dimere bestimmt werden.

Bei anamnestischem und/oder klinischem Verdacht auf eine TVT sollte bei ambulanten Patienten die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer TVT mit dem Wells-Score TVT abgeschätzt werden (21;22;46) (siehe Tabelle 4). Nach Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit sollte ein D-Dimer-Test durchgeführt werden. Bei nicht hoher (niedriger/mittlerer) klinischer Wahrscheinlichkeit und normalen D-Dimeren ist keine weitere Thrombosedagnostik erforderlich. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit soll kein D-Dimer-Test durchgeführt werden, sondern gleich eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Der negative prädiktive Wert der D-Dimere ist in dieser Situation nicht ausreichend hoch, entsprechend kann eine TVT übersehen werden. Wenn eine Bildgebung notwendig wird, soll der Kompressionsultraschall als primäre Untersuchungsmethode zur Diagnose einer TVT eingesetzt werden.

Tabelle 4: Wells-Score LE und TVT (45;46)

Wells-Score LE	
Kriterium	Punktzahl
Klinische Zeichen für eine tiefe Beinvenenthrombose	3
Andere Diagnosen sind unwahrscheinlich	3
Herzfrequenz > 100/min	1,5
Immobilisation > 3 Tage oder OP vor weniger als 4 Wochen	1,5
Frühere Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose	1,5
Hämoptyse	1
Neoplasie	1
<b>Beurteilung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ &lt; 2 Punkte: geringe Wahrscheinlichkeit für eine LE</li> <li>■ 2–6 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit für eine LE</li> <li>■ &gt; 6 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit für eine LE</li> </ul>	
Wells-Score TVT	
Kriterium	Punktzahl
Vorliegen einer aktiven malignen Tumorerkrankung (oder in den letzten 6 Monaten behandelt)	1
Umfangsdifferenz des Unterschenkels > 3 cm im Seitenvergleich, 10 cm unterhalb der Tuberositas tibiae gemessen	1
Erweiterte oberflächliche Kollateralvenen auf der betroffenen Seite (keine Varizen)	1
Eindrückbares Ödem auf der betroffenen Seite	1
Schwellung des gesamten Beins	1
Entlang der Venen lokalisierte Schmerzen im Bein	1
Paralyse, Parese oder Immobilisation der unteren Extremitäten	1
Bettruhe für mehr als 3 Tage, oder größere OP in den letzten 12 Wochen	1
TVT-Vorgeschichte in der Anamnese	1
Andere Diagnosen genauso wahrscheinlich	–2
<b>Beurteilung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ &lt; 1 Punkt: geringe Wahrscheinlichkeit für eine TVT</li> <li>■ 1–2 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit für eine TVT</li> <li>■ &gt; 2 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit für eine TVT</li> </ul>	

### Kosten

Die Arzneimittelkosten der DOAK sind bis zu 15-mal höher als bei Phenprocoumon. Zu den Arzneimittelkosten addieren sich bei Phenprocoumon allerdings noch die Kosten der INR-Bestimmung.

Die Verordnung von VKA nahm 2017 gegenüber dem Vorjahr ab. Parallel dazu stiegen die Verordnungen der Thrombin- und Faktor-Xa-Hemmer um 32 %. Die Kosten der Antithrombotika sind 2016 auf 1,845 Mrd. Euro (+14,3 % gegenüber 2015) und 2017 auf 2,094 Mrd. Euro (+13,3 % gegenüber 2016) gestiegen, bedingt allein durch den Einsatz von DOAK (47).



# Die Wirkstoffe im Einzelnen

## Vitamin-K-Antagonisten

Die Wirksamkeit von Vitamin-K-Antagonisten (VKA; z. B. Phenprocoumon, Warfarin) zur Behandlung von TVT und zur Prophylaxe von LE wurde in mehreren Studien nachgewiesen (48). Das wichtigste Risiko bei einer Therapie mit einem VKA sind Blutungen, darunter auch schwere und lebensbedrohliche (4;5;49). VKA haben u. a. durch pharmakokinetische (CYP2C9) und pharmakodynamische (VKORC1) Polymorphismen eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der wirksamen Plasmakonzentrationen, ein Risiko für Nahrungs- und Arzneimittelinteraktionen und ein enges therapeutisches Fenster. Die Therapie mit VKA wird anhand der Thromboplastinzeit (TPZ; bevorzugt angegeben als INR) überwacht.

Studien zur Antikoagulation mit VKA wurden überwiegend mit Warfarin (Coumadin®) durchgeführt, das u. a. in den USA, Großbritannien und den Benelux-Staaten bevorzugt eingesetzt wird. In Deutschland wird dagegen vornehmlich Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) verwendet. Phenprocoumon und Warfarin haben eine ähnliche chemische Struktur und unterscheiden sich hauptsächlich in der Pharmakokinetik. Klinisch relevant ist vor allem die unterschiedlich lange Halbwertszeit, die zu einer unterschiedlich lang anhaltenden Wirkung nach dem Absetzen der Behandlung führt. Bei Warfarin normalisiert sich die Blutgerinnungszeit nach 4–5 Tagen, bei Phenprocoumon dauert es 7–10 Tage oder länger (50;51). 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 länger ist als unter Warfarin (52-54).

In Deutschland sind die INR-Selbstmessung und das INR-Selbstmanagement weiter verbreitet als in anderen Staaten (54) – dies ist ein weiterer Grund dafür, dass Ergebnisse von Studien mit Warfarin nur bedingt auf Patienten in Deutschland übertragbar sind. Das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation führt im Vergleich zum alleinigen ärztlichen Gerinnungsmanagement zu einer Verminderung von schweren Thromboembolien und Todesfällen (3;55;56). Geeignete Patienten mit Indikation zu einer dauerhaften Antikoagulationstherapie können das Gerinnungsmanagement durch Schulung lernen (57). Es ist kosteneffizient (56).

Die AkdÄ empfiehlt das Selbstmanagement bei langfristiger Antikoagulation für alle Personen, die über die nötigen geistigen Voraussetzungen, feinmotorischen Fähigkeiten und ausreichendes Sehvermögen verfügen. Die Kosten für die Geräte werden von den gesetzlichen Krankenkassen weitgehend übernommen, zumindest bei guter Begründung: z. B. bei Komplikationen unter konventioneller Betreuung, Schwierigkeiten hinsichtlich regelmäßigem Besuch in einer Arztpraxis oder stark schwankenden Gerinnungswerten (55).

### Arzneimittelprofil: Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) (5;50;58;59)

#### Wirkungsweise

- Hemmt die Vitamin-K-abhängige  $\gamma$ -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 Eindsierungsphase der Therapie mit VKA zu einer Hyperkoagulabilität kommen, die bei einschleichender Dosierung weniger ausgeprägt ist. Eine vorübergehende Therapie mit Heparinen zum Schutz gegen die Hyperkoagulabilität während der Eindsierungsphase ist bei akuten thromboembolischen Ereignissen wie beispielsweise akuten Venenthrombosen und/oder Lungenembolien nötig.

## Indikation

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

## Dosierung

- abhängig von der Ziel-INR, bei TVT und LE in der Regel 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.
- Häufigkeit der Kontrolle der INR-Werte in Abhängigkeit von der individuellen Schwankungsbreite

## Kontraindikationen

- allgemein bei Erkrankungen, bei denen das Blutungsrisiko den möglichen therapeutischen Nutzen überwiegt
- akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase (Menstruationsblutungen sind keine Kontraindikation)
- frischer apoplektischer Insult
- Endokarditis
- Perikarditis
- Hirnarterienaneurysma
- dissezierendes Aortenaneurysma
- behandlungsrefraktäre Hypertonie (> 200/105 mmHg)
- Schwangerschaft (Gefahr einer Cumarin-Embryopathie). Wenn ein Wechsel auf einen anderen Gerinnungshemmer vor der Schwangerschaft für die Mutter zu riskant ist, erscheint es verantwortbar, bis in die Frühschwangerschaft hinein weiter zu behandeln. Dies erhöht zwar das Abortrisiko, eine Cumarin-Embryopathie ist aber sehr 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 (60).

## Wechselwirkungen

- zahlreiche relevante Interaktionen mit Substraten der CYP2C9- und CYP3A4-Cytochrome, über die Phenprocoumon metabolisiert wird
- Wirkungsverstärkung u. a. durch: Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure), nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), andere Antikoagulanzen (Heparine), Allopurinol, Antiarrhythmika (Amiodaron, Chinidin, Propafenon), bestimmte Antibiotika (Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetracycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide, Makrolide, Cephalosporine), Fibrate, Imidazolderivate, Triazololderivate, Analgetika und/oder Antirheumatika (Leflunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, Coxibe, Tramadol), Methyltestosteron und andere anabole Steroide, Schilddrüsenhormone, Zytostatika (Tamoxifen, Capecitabin), trizyklische Antidepressiva, akuten Alkoholgenuß

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

#### Relevante Nebenwirkungen

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

#### Gerinnungstests

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

#### Vorgehen bei erhöhter INR unter VKA mit oder ohne Blutungen (61)

Situation	Intervention
Therapeutischer 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
- 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, der seit 2014 auch zur Behandlung TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach akuten TVT bei Erwachsenen zugelassen ist (siehe Arzneimittelprofil Seite 21 ff.) (62).

#### Akut- und Erhaltungstherapie

Die beiden vom Studiendesign identisch angelegten RE-COVER-Studien (I und II) mit insgesamt 5128 Patienten verglichen Dabigatran in der Dosierung zweimal täglich 150 mg mit Warfarin (INR-Zielwert 2–3) über sechs Monate. Initial geht beiden oralen Therapien eine mindestens fünftägige parenterale Therapie mit einem Heparin voraus. Bei gepoolter Auswertung der RE-COVER-Studien wird die Nichtunterlegenheit von Dabigatran gegenüber Warfarin für den Endpunkt symptomatisches venöses Thromboembolierезидив/assoziiertes Todesfall nachgewiesen ( $p < 0,001$ ). Erneute symptomatische oder tödlich verlaufende Thromboembolien sind unter Dabigatran numerisch aber häufiger als unter Warfarin (2,4 % versus 2,2 %). Die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls (CI) der Hazard Ratio (HR) von 1,09 (0,76–1,57) schließt eine bis 57 % höhere Ereignisrate nicht aus. Für den Nachweis der Nichtunterlegenheit wird ein Toleranzbereich gewählt, der eine 2,75-fach höhere Ereignisrate oder eine absolute Zunahme um 3,6 % noch akzeptiert. Für erneute symptomatische Venenthrombosen (1,6 % vs. 1,3 %), LE (jeweils 0,7 %), Todesfälle (jeweils 1,8 %) sowie schwere Blutungen (1,4 % vs. 2,0 %) finden sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen Dabigatran und Warfarin. Schwere plus klinisch relevante nicht schwere Blutungen sind unter Dabigatran seltener (5,3 % vs. 8,5 %; HR 0,62; 95 % CI 0,50–0,76) (63;64).

#### Verlängerte Erhaltungstherapie

Die RE-MEDY-Studie prüfte 2 x 150 mg/d Dabigatran gegenüber Warfarin (INR 2–3). Die 2615 Patienten mussten wegen symptomatischer proximaler TVT oder LE zuvor bereits drei bis zwölf Monate lang antikoaguliert worden sein, nach Einschätzung des betreuenden Arztes aber weiter ein hohes Rezidivrisiko aufweisen. Die Nichtunterlegenheit von Dabigatran versus Warfarin zur Verhinderung erneuter symptomatischer oder tödlich verlaufender Thromboembolien wird nachgewiesen ( $p = 0,01$ ). Allerdings ist die Rezidivrate nach 18 Monaten numerisch höher als unter Warfarin (1,8 % vs. 1,3 %) und die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls der Hazard Ratio von 1,44 (0,78–2,64) schließt eine Erhöhung der Rezidivrate auf das 2,64-Fache nicht aus. Auch für symptomatische Venenthrombosen oder LE und für die Mortalität separat sind keine Unterschiede nachweisbar. Schwere Blutungen sind unter Dabigatran numerisch (0,9 % vs. 1,8 %;  $p = 0,06$ ), schwere plus klinisch relevante nicht schwere Blutungen (5,6 % vs. 10,2 %;  $p < 0,001$ ) signifikant seltener. Letztere sind wiederum nicht näher beschrieben. Unter Warfarin liegen die INR-Werte zu 65 % im therapeutischen Bereich. Blutungen treten bei schlechter Einstellung gehäuft auf. Akute Koronarsyndrome sind unter Dabigatran signifikant häufiger (0,9 % vs. 0,2 %;  $p = 0,02$ ) (65).

Die RE-SONATE-Studie, die zusammen mit der RE-MEDY-Studie publiziert wird, prüft 2 x 150 mg/d Dabigatran gegenüber Placebo in der verlängerten Erhaltungstherapie. Die 1343 Patienten müssen wegen symptomatischer proximaler TVT oder LE für sechs bis achtzehn Monate antikoaguliert worden sein, dürfen dann aber nach Einschätzung des betreuenden Arztes kein derart erhöhtes Rezidivrisiko mehr aufweisen, das eine weitere Antikoagulation notwendig machen würde. Symptomatische VTE oder Todesfälle treten unter Dabigatran signifikant seltener auf (0,4 % vs. 5,6 %;  $p < 0,001$ ), ebenso symptomatische Venenthrombosen (0,3 % vs. 3,3 %) und LE (0,1 % vs. 2,1 %) separat. Die Mortalität unterscheidet sich nicht signifikant (0 % vs. 0,3 %). Schwere Blutungen treten unter Dabigatran nicht häufiger auf als unter Placebo (0,3 % vs. 0 %), wohl aber schwere plus klinisch relevante nicht schwere Blutungen (5,3 % vs. 1,8 %;  $p = 0,001$ ) (65).

## Arzneimittelprofil: Dabigatran (Pradaxa®) (29)

### Allgemeines

Dabigatran wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei beeinträchtigter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit verlängert mit dem Risiko der Überdosierung (29). 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 oder NSAR (29).

Auch unabhängig von der Nierenfunktion besteht nach Einnahme von Dabigatran eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der Wirkstoffspiegel. Unter Komedikation mit Protonenpumpenhemmern kann es zu einer um ca. 30 % verringerten Bioverfügbarkeit kommen (die mit 6 % ohnehin sehr gering ist). Daraus ergeben sich allerdings laut Fachinformation im Rahmen klinischer Prüfungen keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit (29).

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.

Das erste (2004) oral anwendbare Antikoagulans aus der Klasse der Thrombinhemmer war Ximelagatran, das zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten zugelassen war, die sich einem elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz unterziehen. Die Substanz wurde 2006 wegen ihrer hepatotoxischen Nebenwirkungen vom Markt zurückgezogen (66). Unter Dabigatran sind schwere, potenziell lebensbedrohliche hepatotoxische Nebenwirkungen in einigen Fallberichten beschrieben, ebenso wie unter anderen DOAK und unter VKA (67). Leichtere hepatische Nebenwirkungen wie eine Erhöhung der Transaminasen treten unter allen DOAK gelegentlich auf, so auch unter Dabigatran.

### Wirkungsweise

- direkter reversibler Thrombinhemmer

### Indikation

150 mg und 110 mg Hartkapseln:

- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach akuten TVT bei Erwachsenen
- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren:
  - vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie
  - linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %
  - symptomatische Herzinsuffizienz, ≥ New York Heart Association (NYHA) Klasse II
  - Alter ≥ 75 Jahre
  - Alter ≥ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie

110 mg und 75 mg Hartkapseln:

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

## Dosierung (Behandlung TVT und LE sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen)

- 2 mal täglich 150 mg im Anschluss an eine mindestens fünftägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans
- Dosisreduktion: 2 mal täglich 110 mg:
  - empfohlen bei Patienten  $\geq 80$  Jahre und bei gleichzeitiger Verapamil-Einnahme
  - zu erwägen bei Patienten  $> 75$  Jahre, bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, bei Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux, bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min) und bei sonstigen Patienten mit einem erhöhten 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 (CrCl  $< 30$  ml/min)
- Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden
- gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Dronedaron
- gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. UFH, niedermolekularen Heparinen, Heparinderivaten, oralen Antikoagulanzen außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH 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. ASS, Daueranwendung von NSAR), Inhibitoren von P-gp (u. a. Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol, Clarithromycin)
- Wirkungsabschwächung durch: Induktoren von P-gp (z. B. Rifampicin, johanniskraut-haltige Präparate, Carbamazepin, Phenytoin)

## 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 sein, 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 (68;69).

### Hinweise für die Praxis

- vor dem Beginn der Behandlung und mindestens einmal jährlich bzw. bei akuten interkurredienten Begleiterkrankungen sowie bei Patienten  $\geq 75$  Jahre: Nierenfunktion überprüfen!
- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis:  
[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/\\_node\\_Wirkstoff.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html)
- Pradaxa®-Hartkapseln nur in der Originalverpackung aufbewahren, nicht z. B. in Pillenboxen oder Medikamentendispensern (Zerfall des Wirkstoffs durch Feuchtigkeit)

## Faktor-Xa-Hemmer aus der Gruppe der Xabane

### Apixaban (Eliquis®)

Apixaban ist ein oral anzuwendender, reversibler Hemmer des aktivierten Faktor X (Faktor Xa), der seit 2014 auch zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach akuten TVT bei Erwachsenen zugelassen ist (siehe Arzneimittelprofil unten) (70).

#### Akut- und Erhaltungstherapie

In der AMPLIFY-Studie erhielten 5395 Patienten Apixaban initial sieben Tage lang in einer Dosis von zweimal täglich 10 mg, anschließend von zweimal täglich 5 mg. Die Patienten in der Warfarin-Gruppe erhielten zusätzlich initial Enoxaparin für mindestens fünf Tage bis die INR-Werte im Zielbereich von 2–3 lagen. Apixaban war Enoxaparin/Warfarin in der Verhinderung erneuter symptomatischer oder tödlich verlaufender Thromboembolien nicht unterlegen (2,3 % vs. 2,7 %; relatives Risiko [RR] 0,84; 95 % CI 0,60–1,18). Für symptomatische Venenthrombosen allein (0,8 % vs. 1,3 %), LE mit oder ohne Venenthrombose (1,0 % vs. 0,9 %) und Todesfälle (1,6 % vs. 2,0 %) finden sich keine signifikanten Unterschiede. Schwere Blutungen (0,6 % vs. 1,8 %;  $p < 0,001$ ) und schwere plus klinisch relevante nicht schwere Blutungen (4,3 % vs. 9,7 %;  $p < 0,001$ ) sind unter Apixaban seltener (71).

#### Verlängerte Erhaltungstherapie

In AMPLIFY-EXT werden sowohl zweimal täglich 2,5 mg als auch zweimal täglich 5 mg Apixaban gegenüber Placebo geprüft. Die 2486 Patienten sind zuvor über sechs bis zwölf Monate wegen symptomatischer proximaler TVT oder LE antikoaguliert worden. Nach zwölf Monaten sind erneute symptomatische oder tödlich verlaufende Thromboembolien unter beiden Dosierungen seltener (3,8 % bzw. 4,2 % vs. 11,6 %;  $p < 0,0001$ ). Wie viele Venenthrombosen und LE verhindert werden, wird nicht separat berichtet. Die Mortalität bleibt unbeeinflusst. Schwere Blutungen sind nicht häufiger als unter Placebo. Klinisch relevante nicht schwere Blutungen treten unter zweimal täglich 5 mg Apixaban häufiger auf als unter Placebo (4,2 % vs. 2,3 %; RR 1,82; 95 % CI 1,05–3,18), aber nicht unter zweimal täglich 2,5 mg (3,0 %). Auffällig sind Hinweise auf ein Rebound-Phänomen: In den 30 Tagen nach Therapieende kommt es in beiden Apixaban-Gruppen zusammen bei 18 Patienten (1,1 %) zu Gefäßereignissen, in der Placebo-Gruppe nur bei zweien (0,2 %) (25).

#### Arzneimittelprofil: Apixaban (Eliquis®) (8;30)

##### Wirkungsweise

- direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa

##### Indikation

5 mg und 2,5 mg Filmtabletten:

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

2,5 mg Filmtabletten:

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



### Dosierung (Behandlung TVT und LE sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen)

- Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE: initial 2 mal täglich 10 mg über einen Zeitraum von 7 Tagen, gefolgt von 2 mal täglich 5 mg
- Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach einer sechsmonatigen Behandlung mit 2 mal 5 mg Apixaban (oder einem anderen Antikoagulans): 2 mal täglich 2,5 mg
- bei Nierenfunktionsstörungen abhängig von Kreatinin-Clearance:
  - $\geq 30$  ml/min: keine Dosisanpassung notwendig
  - 15–29 ml/min: laut Fachinformation Gabe nur mit Vorsicht
  - $< 15$  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
- Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden
- gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen

### Wechselwirkungen

- verstärkte Wirkung durch Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp, deswegen gleichzeitige Gabe von Azolantimykotika 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

### Relevante Nebenwirkungen

- Blutungen

### Gerinnungstests

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

### Hinweise für die Praxis

- Apixaban enthält Lactose, deswegen sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen!
- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis:  
[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/\\_node\\_Wirkstoff.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html)
- Patienten über fehlendes Antidot aufklären

## Edoxaban (Lixiana®)

Edoxaban (Lixiana®) ist ein oral anzuwendender, reversibler Faktor-Xa-Hemmer, der in der Indikation Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach akuten TVT bei Erwachsenen seit 2015 zugelassen ist (siehe Arzneimittelprofil Seite 27 f.) (9;14;15;72).

### Akut- und Erhaltungstherapie

In HOKUSAI-VTE erhielten 8240 Patienten (modified intention-to-treat, mITT) mit symptomatischen VTE unverblindet Enoxaparin oder unfraktioniertes Heparin s.c. über fünf bis zwölf Tage und anschließend doppelblind Edoxaban 60 mg (n = 4118) oder Warfarin (n = 4122; Ziel-INR: 2–3) über drei bis zwölf Monate. Bei Nierenfunktionsstörung (CrCl 30–50 ml/min), Körpergewicht ≤ 60 kg oder Komedikation mit einem P-Glykoprotein-Inhibitor wurde die Edoxaban-Dosis halbiert.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten (time to first event) eines symptomatischen Rezidivs einer venösen Thromboembolie (VTE), erhoben als kombinierter Endpunkt aus TVT oder fataler oder nichtfataler LE. Als sekundärer Endpunkt wurde unter anderem die Gesamtmortalität berücksichtigt. Die Behandlungsdauer des einzelnen Patienten konnte durch den Arzt festgelegt werden, betrug aber mindestens drei und maximal zwölf Monate. Die Endpunkte wurden nach zwölf Monaten (overall study period) in der mITT-Population erhoben. Geprüft wurde zunächst auf Nichtunterlegenheit, für die gefordert wurde, dass das 95%-Konfidenzintervall der Hazard Ratio unter 1,50 liegt. Bei Nachweis einer Nichtunterlegenheit wurde auch auf Überlegenheit getestet.

Edoxaban war einer Behandlung mit Warfarin in der Wirksamkeit nicht unterlegen, aber auch nicht signifikant überlegen. Schwere Blutungen waren unter Warfarin numerisch geringgradig häufiger (1,6 % vs. 1,4 %; p = 0,35). Unter Warfarin traten 18 intrakranielle Blutungen auf, unter Edoxaban fünf (keine Signifikanzangabe) (siehe Tabelle 6) (73).

Die Gesamtmortalität lag bei 2,6 % unter Warfarin und 3,0 % unter Edoxaban. Hinsichtlich des klinischen Gesamtergebnis bzw. Nettoeffekts, der rezidivierende VTE, schwere Blutungen und die Gesamtmortalität einbezieht, erwiesen sich beide Arzneimittel als gleichwertig (Angaben zur Häufigkeit fehlen im europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report (EPAR))).

Blutungsereignisse insgesamt (any bleedings) traten unter Warfarin numerisch häufiger auf als unter Edoxaban (25,6 % vs. 21,7 %; p < 0,001). Und auch beim zusammengesetzten Endpunkt aus schweren plus klinisch relevanten, nicht schweren Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban (10,3 % vs. 8,5 %; p = 0,004). Unter Edoxaban hatten zudem weniger Patienten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TAE, treatment adverse event) bzw. schwerwiegende (serious TAE) behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (24,8 % bzw. 2,6 %) als unter Warfarin (32,7 % bzw. 5,1 %). In Bezug auf die schweren bzw. schweren plus klinisch relevanten, nicht schweren Blutungen nahmen die Vorteile von Edoxaban vs. Warfarin jedoch mit der Güte der TTR(time in therapeutic range)-Einstellung ab und waren bei einer TTR > 60 % nicht mehr nachweisbar.

Edoxaban ist für die Akut- und Erhaltungstherapie speziell bei Patienten mit tumorassoziierten VTE auch mit dem NHM Dalteparin verglichen worden. 1046 Patienten erhielten nach einer initialen Therapie mit einem NMH über mindestens fünf Tage über sechs bis zwölf Monate entweder 1 mal täglich 60 mg Edoxaban oder 1 mal 200 IE/kgKG Dalteparin subkutan (nach einem Monat Reduktion auf 150 IE/kg KG). Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Rezidiven symptomatischer VTE, unklaren Todesfällen und schweren Blutungen über zwölf Monate, unabhängig von der tatsächlichen Therapiedauer. Edoxaban war Dalteparin nicht unterlegen (12,8 % vs. 13,5 %; p = 0,006 für Nichtunterlegenheit). Rezidivierende VTE waren dabei in der Tendenz unter Edoxaban seltener (7,9 % vs. 11,3 %; p = 0,09) und schwere Blutungen häufiger (6,9 % vs. 4,0 %; p = 0,04) als unter Dalteparin (28).

### Verlängerte Erhaltungstherapie

In der HOKUSAI-VTE-Studie wurden die Patienten randomisiert über drei bis zwölf Monate behandelt. Eine Rerandomisierung vor der verlängerten Erhaltungstherapie (z. B. nach drei oder sechs Monaten) wurde nicht durchgeführt. Valide Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin während einer verlängerten Erhaltungstherapie sind deshalb nicht möglich. Eine post-hoc durchgeführte Analyse der HOKUSAI-VTE-Studie fand zwischen drei und zwölf Monaten eine kumulative Inzidenz symptomatischer VTE von 1,8 % unter Edoxaban und von 1,9 % unter Warfarin sowie von schweren plus klinisch relevanten nicht schweren Blutungen von 3,9 % gegenüber 4,1 %. Die Unterschiede waren jeweils nicht signifikant.

Arzneimittelprofil: Edoxaban (Lixiana®) (9;14;15)
<b>Wirkungsweise</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa</li> </ul>
<b>Indikation</b>
<p>60 mg, 30 mg und 15 mg<sup>4</sup> Filmtabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen</li> <li>■ Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nv-VHF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter <math>\geq</math> 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese</li> </ul>
<b>Dosierung (Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1 mal täglich 60 mg</li> <li>■ bei Nierenfunktionsstörungen abhängig von Kreatinin-Clearance: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>&gt; 50</math> ml/min: keine Dosisanpassung notwendig</li> <li>– 15–50 ml/min: 1 x 30 mg/d</li> <li>– <math>&lt; 15</math> ml/min: Gabe nicht empfohlen</li> </ul> </li> <li>■ bei hoher Kreatinin-Clearance Anwendung laut Fachinformation empfohlen „nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos“</li> <li>■ Alter ist per se kein Grund für Dosisreduktion, zu beachten ist allerdings die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion.</li> </ul>
<b>Kontraindikationen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase</li> <li>■ Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko</li> <li>■ nicht eingestellte schwere Hypertonie</li> <li>■ Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul>

<sup>4</sup> Nur vorübergehend anzuwenden, wenn Patienten beispielsweise wegen einer Niereninsuffizienz in reduzierter Dosis mit Edoxaban 30 mg/d behandelt werden und auf einen VKA umgestellt werden sollen.

## Wechselwirkungen

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

## 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](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html)
- Patienten über fehlendes Antidot aufklären

Die AkdÄ rät bei Niereninsuffizienz ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) vom Einsatz aller DOAK ab, in Übereinstimmung mit der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) (74). Der begrenzte Einsatzbereich von Edoxaban schränkt seine Anwendbarkeit ein.

## Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban ist ein kompetitiver, reversibler Hemmer des Faktor Xa, der oral angewendet wird. Der Wirkstoff ist seit 2011 zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach akuten TVT bei Erwachsenen zugelassen, seit 2012 auch zur Behandlung und Rezidivprophylaxe bei LE (siehe Arzneimittelprofil Seite 30 f.) (34;75).

### Akut- und Erhaltungstherapie

In einer randomisierten, offen durchgeführten Studie mit 3449 Patienten mit TVT ohne symptomatische LE (EINSTEIN-DVT) erhielten die Patienten Rivaroxaban (für drei Wochen 2 mal 15 mg/d, dann 1 mal 20 mg/d) oder Enoxaparin/Vitamin-K-Antagonisten (INR 2–3). Die Behandlungsdauer wurde durch die Prüfarzte individuell festgesetzt und konnte drei, sechs oder zwölf Monate betragen. Primärer Endpunkt war das Auf- bzw. Wiederauftreten venöser Thromboembolien (Rezidiv-TVT sowie tödliche und nicht tödliche LE). Dieser Endpunkt trat unter Rivaroxaban bei 2,1 % und unter Enoxaparin/VKA bei 3,0 % der Patienten auf ( $p < 0,001$  für Test auf Nichtunterlegenheit;  $p = 0,076$  für Test auf Überlegenheit). Schwere Blutungen zusammen mit klinisch relevanten nicht schweren Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) waren in beiden Gruppen gleich häufig (jeweils 8,1 % der Patienten), schwere Blutungen allein unterscheiden sich nicht signifikant (0,8 % vs. 1,2 %). Der prädefinierte sogenannte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) fällt zugunsten von Rivaroxaban aus (2,9 % vs. 4,2 %;  $p = 0,03$ ) (76).

In der EINSTEIN-PE-Studie erhielten 4832 Patienten mit akuter symptomatischer LE randomisiert entweder Rivaroxaban (für drei Wochen 2 mal 15 mg/d, dann 1 mal 20 mg/d) oder Enoxaparin gefolgt von einem VKA (Warfarin oder Acenocoumarol; INR 2–3). Die Behandlungsdauer konnte auch hier drei, sechs oder zwölf Monate betragen. Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren symptomatische rezidivierende VTE, zusammengesetzt aus TVT sowie tödlichen und nicht tödlichen LE, primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen. Der INR-Wert lag über durchschnittlich 63 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 215 Tagen im therapeutischen Bereich (INR 2–3). Rivaroxaban war hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes gegenüber Enoxaparin/VKA nicht unterlegen (2,1 % vs. 1,8 %;  $p = 0,0026$  für Test auf Nichtunterlegenheit). Der primäre Sicherheitsendpunkt trat bei 10,3 % der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 11,4 % im Standardarm auf ( $p = 0,23$ ). Eine schwere Blutung war im Rivaroxaban-Arm mit 26 Patienten (1,1 %) signifikant geringer (HR 0,49; 95 % CI 0,31–0,79;  $p = 0,003$ ) als im Standardarm (52 Patienten; 2,2 %). Für den prädefinierten sogenannten therapeutischen Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) fand sich kein signifikanter Unterschied (3,4 % vs. 4,0 %;  $p = 0,28$ ) (77).

### Verlängerte Erhaltungstherapie

Zur verlängerten Erhaltungstherapie ist Rivaroxaban in der randomisierten Doppelblindstudie EINSTEIN-Extension über sechs oder zwölf Monate mit Placebo verglichen worden. Es nahmen 1197 Patienten teil, die wegen TVT oder LE bereits für sechs bis zwölf Wochen eine Akut- und Erhaltungstherapie bekommen hatten, dann aber keine gesicherte Indikation für eine weitere Antikoagulation mehr aufwiesen. Gut die Hälfte der Patienten hatte zuvor an der Einstein-DVT- oder Einstein-PE-Studie teilgenommen. Unter Rivaroxaban traten signifikant seltener symptomatische VTE-Rezidive auf als unter Placebo (1,3 % vs. 7,1 %;  $p < 0,001$ ). Sowohl die Rate an TVT (0,3 % vs. 2,2 %) als auch die Rate nichttödlicher LE (0,8 % vs. 5,2 %) war geringer. Schwere Blutungen waren unter Rivaroxaban gegenüber Placebo numerisch, aber nicht signifikant häufiger (0,7 % vs. 0,0 %;  $p = 0,11$ ). Für tödliche LE oder Todesfälle insgesamt fanden sich keine Unterschiede (78).

Die randomisierte EINSTEIN-CHOICE-Studie verglich Rivaroxaban in einer Dosierung von 10 mg/d und 20 mg/d mit täglich 100 mg ASS über im Median knapp zwölf Monate bei einem ähnlichen Patientenkollektiv. Die 3365 Patienten hatten wegen symptomatischer Venenthrombosen (51 %) oder LE (34 %) oder beidem (15 %) bereits über sechs bis zwölf Monate eine Antikoagulation erhalten, dann keine klaren Indikationen oder Kontraindikationen für eine weitere Antikoagulation. Sowohl unter 10 mg/d als auch unter 20 mg/d Rivaroxaban traten weniger symptomatische nichtfatale oder fatale Thromboemboliereseidive auf als unter ASS (1,2 % bzw. 15 % vs. 4,4 %; je  $p < 0,001$ ). Sowohl TVT (0,6 % bzw. 0,8 % vs. 2,6 %) als auch LE (0,4 % bzw. 0,5 % vs. 1,7 %) waren seltener, ohne dass schwere Blutungen zunahmen (0,4 % bzw. 0,5 % vs. 0,3 %). Da ASS in dieser Indikation jedoch weder ausreichend wirksam noch zugelassen ist, kommt den Ergebnissen keine praktische Relevanz zu (26).

## Arzneimittelprofil: Rivaroxaban (Xarelto®) (31;34;79)

### Wirkungsweise

- direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa

### Indikation

20 mg, 15 mg und 10 mg Filmtabletten:

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

20 mg und 15 mg Filmtabletten:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese

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
- in Kombination mit 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 (Behandlung von TVT sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach akuten TVT bei Erwachsenen)

- Initialbehandlung 2 mal täglich 15 mg über drei Wochen, anschließend 1 mal täglich 20 mg zur Weiterbehandlung sowie zur Prophylaxe
- bei Nierenfunktionsstörungen abhängig von Kreatinin-Clearance:
  - 50–80 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig
  - 30–49 ml/min oder 15–49 ml/min: Dosierungsschema siehe Fachinformation
  - $< 15$  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

### Wechselwirkungen

- Wirkungsverstärkung durch: Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) und HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir; Inhibitoren von CYP3A4 als auch von P-gp), Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR. Vorsicht auch bei gleichzeitiger Verordnung von Makroliden, Amiodaron und Dronedaron (38;80).

### 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) (81)
  - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Thromboplastinzeit (TPZ) mittels Thromboplastinreagenz, für ein therapeutisches Monitoring ist die Korrelation der Werte mit der gerinnungshemmenden Wirkung jedoch zu unsicher (82)
  - kalkulierte INR erhöht, aber nicht empfohlen

### 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](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
- Patienten über fehlendes Antidot aufklären

## Antidota

### Dabigatran-Antidot: Idarucizumab

Seit November 2015 ist von der Europäischen Union (EC) ein erstes Antidot gegen ein DOAK zugelassen: Idarucizumab ist ein Antikörperfragment, das spezifisch freies und gebundenes Dabigatran bindet und dadurch neutralisiert. Es ist zur Anwendung nur im Krankenhaus zugelassen, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist, z. B. bei Notfalloperationen oder bei lebensbedrohlichen Blutungen (83;84).

Die Zulassung beruht auf Daten von 283 gesunden Probanden sowie auf Zwischenergebnissen einer Phase-III-Studie (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran, RE-VERSE AD) mit 123 Patienten mit schweren Blutungen (Gruppe A) oder dringend notwendigen invasiven Eingriffen (Gruppe B) unter Dabigatran. Ergebnisse der ersten 90 Patienten wurden publiziert (Gruppe A: n = 51, Gruppe B: n = 39) (85).

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

Die abschließende Analyse von RE-VERSE AD basiert auf den Daten von 503 älteren (medianes Alter 76,5 Jahre) und multimorbiden Patienten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 298 Patienten der Gruppe A und von 196 Patienten der Gruppe B.

Von den Patienten der Gruppe A war die Zeit bis zum Blutungsstopp bei 98 Patienten mit intrazerebraler Blutung nicht beurteilbar, bei den übrigen 200 trat bei 68 % der Blutungsstopp innerhalb von 24 Stunden auf, im Median nach 2,5 Stunden.

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 4,5 % der Patienten bzw. nach 90 Tagen bei 6,3 % der Patienten auf, die je zur Hälfte venösen und arteriellen Ursprungs waren.

Die Mortalität lag nach 30 Tagen bei 12,3 % in der Gruppe A und bei 12,4 % in der Gruppe B, nach 90 Tagen bei 18,7 % respektive bei 18,5 %. Die 30-Tages-Mortalität bei intrakranieller Blutung betrug 16,4 % (86).

Zusammenfassend führt Idarucizumab (Praxbind®) innerhalb von wenigen Minuten zu einer Normalisierung von Gerinnungsparametern bei den meisten Studienteilnehmern, die sich unter Dabigatran mit schweren Blutungen präsentieren oder notfallmäßig operiert werden müssen. Sein klinischer Nutzen kann nicht sicher abgeschätzt werden, weil bisher nur eine begrenzte Anzahl an Patienten behandelt wurde und in der einzigen, noch laufenden Phase-III-Studie eine Kontrollgruppe fehlt (87).

### Ausblick

Weitere Antidota sind in klinischer Entwicklung bzw. bereits zugelassen (88):

- Andexanet alfa ist ein Antidot gegen die Faktor-Xa-Inhibitoren, das als rekombinante inaktive Form von Faktor Xa an Faktor-Xa-Hemmer bindet (89-91).
- Aripazine (PER977) bindet über elektrostatische Interaktionen an verschiedene Antikoagulanzen (direkte Thrombinhemmer, Faktor-Xa-Hemmer, Heparine) und soll deren Wirkung aufheben (92).



Für Andexanet alfa liegen publizierte Ergebnisse der noch laufenden ANNEXA-4-Studie vor (Ende: 2022). Bei 67 Patienten mit akuter schwerer Blutung unter Rivaroxaban, Apixaban oder Enoxaparin wurde eine ausreichende Blutungstillung nach zwölf Stunden bei 79 % der Patienten erreicht. Thrombotische Ereignisse traten bei 18 % der Patienten bis Tag 30 auf (91). Die FDA hat Andexanet alfa mittlerweile zugelassen (17). Die Zulassung in der Europäischen Union steht noch aus.

## Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung von DOAK nach § 35a SGB V

Da die Wirkstoffe Dabigatran und Rivaroxaban bereits vor Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 in den Markt eingeführt waren, erfolgten keine Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Für Apixaban und Edoxaban hat der G-BA in der Indikation „Therapie und anschließende Prophylaxe der VTE“ jeweils eine frühe Nutzenbewertung durchgeführt, an denen sich die AkdÄ im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens beteiligt hat (siehe: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/index.html>). Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

### Apixaban (93;94)

- Zur Bewertung des Zusatznutzens für die Initialbehandlung mit anschließender Erhaltungstherapie bis längstens sechs Monate nach einer TVT oder LE wurden die Ergebnisse der Phase-III-Studie AMPLIFY herangezogen. Vitamin-K-Antagonisten wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Es zeigten sich in AMPLIFY statistisch signifikante Vorteile für Apixaban gegenüber Warfarin beim kombinierten Sicherheitsendpunkt „schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ und dem Sicherheitsendpunkt „schwere Blutungen“. Der absolute Unterschied beim Endpunkt „schwere Blutungen“ zugunsten von Apixaban lag bei 1,2 % (0,6 % vs. 1,8 %; ARR 1,2 %; RR 0,31; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,17–0,55). In allen sonstigen Kategorien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor. Daraus resultierte für die untersuchte Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
- Bei Patienten mit einem BMI über 28 zeigte sich zwar ein beträchtlicher Vorteil bei den symptomatischen nicht tödlichen TVT. Ohne die Unterteilung nach BMI war dieser Morbiditätsvorteil jedoch nicht mehr statistisch signifikant.
- Bei Patienten mit einem BMI unter 28 zeigte sich in der Summe kein Zusatznutzen. Es traten zwar weniger schwere Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin auf, dafür aber auch mehr symptomatische nicht tödliche LE.
- Für die Langzeitprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung, wenn eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist, waren für die frühe Nutzenbewertung VKA als zVT festgelegt. Die AMPLIFY-Extension-Studie verglich Apixaban in den Dosierungen von 2 x 2,5 mg/d und 2 x 5 mg/d nur mit Placebo. Hier unterschied sich die Rate an schweren Blutungen in beiden Vergleichsarmen statistisch nicht signifikant voneinander bei einem Morbiditätsvorteil zugunsten von Apixaban. Da für den Vergleich mit VKA keine Daten vorlagen, sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

### Edoxaban (95;96)

- Für das Anwendungsgebiet „Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ konnte für Edoxaban gegenüber VKA als zVT in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen nicht belegt werden.
- Bezüglich der Unterteilung in Initialbehandlung und Langzeitprophylaxe wurde in der Bewertung zugrunde liegenden Studie HOKUSAI-VTE zwar unterschieden, welche Patienten aufgrund transienter Risikofaktoren eher für eine zeitlich begrenzte Therapie von drei bis sechs Monaten in Frage kamen und welche Patienten aufgrund persistierender Risikofaktoren eher für eine längere Prophylaxe (zwölf Monate) prädisponiert waren. Die Entscheidung über die tatsächliche Behandlungsdauer während der Studie blieb aber den Prüfarzten vorbehalten und stimmte sehr oft nicht mit der Erstein-

schätzung überein. Auswertungen getrennt nach Initialtherapie und Langzeitprophylaxe waren auch wegen unzureichender Studiendaten des Warfarin-Arms nicht möglich. Der G-BA zog daher die Gesamtpopulation der HOKUSAI-VTE-Studie für eine Bewertung des Zusatznutzens heran.

- In den Endpunkten Mortalität (Gesamtmortalität) und VTE-Rezidiv (symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) sowie dessen Einzelkomponenten (LE mit oder ohne symptomatische TVT, symptomatische TVT) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Edoxaban signifikant seltener als unter Warfarin auf (8,4 % vs. 9,7 %; HR 0,85; 95 % CI 0,74–0,98;  $p = 0,026$ ). Die durch die Behandlung mit Edoxaban erzielte absolute Risikoreduktion von 1,3 % wurde als eine im Ausmaß nicht relevante Vermeidung sogenannter anderer Nebenwirkungen bewertet, sodass anhand der Größenordnung des Effektes für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen gegenüber Warfarin abgeleitet wurde.
- Auf der Basis der vorliegenden Daten unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung wurde der Zusatznutzen gegenüber einer Therapie mit VKA als nicht belegt angesehen.

## Was sagen Fachgesellschaften und Institutionen?

### University OTTAWA Heart Institute (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH))

- Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den DOAK und der Standardtherapie bei rezidivierenden VTE, rezidivierenden LE, rezidivierenden TVT, größeren Blutungen, intrakraniellen Blutungen, Todesfällen aller Art, kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall oder akutem Koronarsyndrom vor. Bei rezidivierenden VTE gab es keine Unterschiede zwischen beiden Therapien nach Alter, Gewicht oder Nierenfunktion (97).

### European Society of Cardiology (ESC), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

- In der Therapie und Sekundärprophylaxe der LE werden neue orale Antikoagulanzen als effektive und sichere Alternative zu Standardantikoagulationsregimen mit Heparin und Vitamin-K-Antagonisten empfohlen (98).

### National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

- 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 (99).

### AWMF – Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V.

- Die DOAKs zeigen gegenüber VKA eine Nichtunterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit und eine signifikante Reduktion schwerer Blutungen, insbesondere von intrakraniellen Blutungen (21;22).

Tabelle 5: Arzneimittel zur oralen Antikoagulation in der Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien: vergleichende Informationen

	Phenprocoumon (5;50;58;59)	Dabigatran (100)	Apixaban (101)	Edoxaban (9;14;15)	Rivaroxaban (31;34;79)
<b>Wirkungsweise</b>	Vitamin-K-Antagonist (VKA), Hemmung der Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) sowie der Proteine C und S	direkter reversibler Thrombinhemmer	direkte reversible Hemmer von Faktor Xa		
<b>Dosierung</b>	INR-adjustiert mit Ziel-INR 2-3; Einleitung üblicherweise mit einer höheren Initialdosis	im Anschluss an eine mindestens fünftägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans: 2 x 150 mg/d empfohlene Dosisreduktion (2 x 110 mg/d): ≥ 80 Jahre oder gleichzeitig Verapamil individuelle Beurteilung der Tagesdosis (300 mg oder 220 mg): 75-80 Jahre, mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion, Gastritis/Ösophagitis/gastroösophagealer Reflux, sonstige Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko	Behandlung einer akuten TVT oder LE: initial 2 x 10 mg/d über einen Zeitraum von sieben Tagen, gefolgt von 2 x 5 mg/d Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE: 2 x 2,5 mg/d (Beginn nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung mit entweder 2 x 5 mg/d Apixaban oder einem anderen Antikoagulans)	Initialbehandlung mit einem parenteralen Antikoagulans über mindestens fünf Tage: 1 x 60 mg/d Patienten mit - mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) 15-50 ml/min) - geringem Körpergewicht ≤ 60 kg - gleichzeitiger Anwendung der folgenden P-Glykoprotein(P-gp)-Inhibitoren: Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol: 1 x 30 mg/d	Initialbehandlung von akuten TVT oder LE: 2 x 15 mg/d innerhalb der ersten drei Wochen Weiterbehandlung sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE: 1 x 20 mg/d Dosisreduktion (1 x 15 mg/d) empfohlen bei mittelschweren (CrCl 30-49 ml/min) und schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 15-29 ml/min) Verlängerte Prophylaxe von rezidivierenden TVT/LE (nach Abschluss einer mindestens sechsmonatigen TVT-/LE-Therapie): 1 x 10 mg/d oder 1 x 20 mg/d (bei Patienten mit komplizierten Komorbiditäten oder mit hohem Risiko für rezidivierende TVT/LE)
<b>Halbwertszeit</b>	ca. 6,5 Tage	12-14 Stunden (bei Nierenfunktionsstörungen verlängert), regelmäßige Einnahme erforderlich	ca. 12 Stunden, regelmäßige Einnahme erforderlich	ca. 10-14 Stunden, regelmäßige Einnahme erforderlich	5-9 Stunden bei jüngeren, 11-13 Stunden bei Älteren, regelmäßige Einnahme erforderlich
<b>renale Elimination</b>	ca. 15 %	ca. 85 %	ca. 27 %	ca. 50 %	je ca. 33 % unverändert und nach Inaktivierung
<b>Wirkungseintritt</b>	nach 36-72 Stunden	nach ca. 2 Stunden	nach ca. 3-4 Stunden	nach ca. 1-2 Stunden	nach ca. 2-4 Stunden
<b>Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen</b>	nach 7-10 Tagen in Abhängigkeit von der Vitamin-K-Aufnahme und der Leberfunktionsleistung	nach 12 bis ≥ 48 Stunden, abhängig von der Nierenfunktion (siehe u. a. Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen in der Fachinformation (100))	nach 12-24 Stunden	nach 12-24 Stunden	

Monitoring	notwendig	in der Regel nicht notwendig, aber auch durch üblicherweise eingesetzte Gerinnungstests nicht möglich							
<b>eingeschränkte Nierenfunktion</b>	bei erhöhter Blutungsbereitschaft relative Kontraindikation	Bei einer CrCl < 30 ml/min rät die AkdÄ vom Einsatz aller DOAK ab.							
<b>eingeschränkte Leberfunktion</b>	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 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); Patienten mit erhöhten Leberenzymen (Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2-Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs (upper limit of normal; ULN) oder mit Gesamtbilirubinwerten $\geq 1,5 \times$ ULN): Anwendung mit Vorsicht. Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.	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); Patienten mit erhöhten Leberenzymen (Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2-Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs (upper limit of normal; ULN) oder mit Gesamtbilirubinwerten $\geq 1,5 \times$ ULN): Anwendung mit Vorsicht. Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.	laut Fachinformation: kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child-Pugh B oder C	nach 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	nach Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15–29 ml/min: Dosisreduktion 2 x 2,5 mg/d; CrCl $\geq$ 30 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	nach Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15–50 ml/min: Dosisreduktion 1 x 30 mg/d; CrCl $\geq$ 50–80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich; bei hoher Kreatinin-Clearance bei hoher Kreatinin-Clearance Gabe nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Thromboserisikos	nach 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
<b>ältere Patienten</b>	bei Patienten > 60 Jahre, insbesondere Frauen, aufgrund herabgesetzter metabolischer Clearance evtl. Dosisreduktion notwendig	Dosisreduktion auf 2 x 110 mg/d erwägen bei Patienten 75–80 Jahre, empfohlen bei Patienten $\geq$ 80 Jahre	keine Dosisanpassung erforderlich						

	Phenprocoumon (5;50;58;59)	Dabigatran (100)	Apixaban (101)	Edoxaban (9;14;15)	Rivaroxaban (31;34;79)
<b>Schwangerschaft und Stillzeit</b>	in der Regel kontraindiziert; in der Stillzeit Warfarin, da dieses nicht in die Muttermilch übertritt (102)	Anwendung nicht empfohlen	Anwendung nicht empfohlen	kontraindiziert	kontraindiziert
<b>relevante Nebenwirkungen</b>	Blutungen, brennende Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehe („Purple-toes“-Syndrom), Hautnekrosen, allergische Hautreaktionen, 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
<b>relevante Wechselwirkungen</b>	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-Herzglykoside, johanniskrauthaltigen Präparaten und bei Verzehr Vitamin-K-reicher Lebensmittel; Einnahme von Phenprocoumon mit Nahrung/Getränken: siehe Hinweise in der Fachinformation	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 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 Phenytoin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin
<b>Antidot</b>	Vitamin K, PPSB	Idarucizumab		in klinischer Prüfung	

Vorgehen bei Blutungen	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, Vitamin K oral oder i.v., PPSB	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, Idarucizumab, PPSB	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, PPSB, Dialyse nicht effektiv		
			abssetzen, je nach Nierenfunktion und Blutungsrisiko möglichst 1-4 Tage vorher	abssetzen, je nach Blutungsrisiko des Eingriffs möglichst 24-48 Stunden vorher	abssetzen, möglichst 24 Stunden vorher
vor invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen	5-6 Tage vor Operation absetzen, Umstellung auf Heparin erwägen	abssetzen, je nach Nierenfunktion und Blutungsrisiko möglichst 1-4 Tage vorher	abssetzen, je nach Blutungsrisiko des Eingriffs möglichst 24-48 Stunden vorher	abssetzen, möglichst 24 Stunden vorher	
Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko (z. B. Kataraktoperationen, Koronarangiographie, ambulante zahnärztliche Operationen (103;104)	orale Antikoagulation kann in einem niedrigen therapeutischen Bereich weitergeführt werden (INR 2-2,5)		eventuell orale Antikoagulation weiterführen		
Arzneimittelkosten pro Tag*	Behandlung + Prophylaxe: 1 x 3 mg/d Marcumar®: 0,26 €/d Falithrom®: 0,21 €/d Generikum: 0,18 €/d	Behandlung + Prophylaxe: 2 x 150 mg/d: 3,28 €/d	Behandlung: Tag 1-7: 2 x 10 mg/d: 5,30 €/d ab Tag 8: 2 x 5 mg/d: 2,65 €/d Prophylaxe: ab Monat 7: 2 x 2,5 mg/d: 2,65 €/d	Behandlung + Prophylaxe: 1 x 60 mg/d: 2,57 €/d	Behandlung + Prophylaxe: Tag 1-21: 2 x 15 mg/d: 6,55 €/d ab Tag 22: 1 x 20 mg/d: 3,27 €/d verlängerte Prophylaxe: ab Monat 7: 1 x 10 mg: 3,27 €/d

\* Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (ohne Import); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt. Stand Lauer-Taxe: 01.01.2019. Bei Phenprocoumon kommen Kosten für Initialdosen sowie für INR-Kontrollen dazu. Bei Dabigatranetexilat und Edoxaban fallen zusätzliche Kosten für die initiale fünfzügige Therapie mit einem parenteralen Antikoagulans an.

Hinweise für die Praxis	Phenprocoumon (5;50;58;59)	Dabigatran (100)	Apixaban (101)	Edoxaban (9;14;15)	Rivaroxaban (31;34;79)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapievoraussetzungen: sorgfältige Aufklärung des Patienten (Zweck der Antikoagulation, Gefahren, Kontrollen, Vorsichtsmaßnahmen, Arzneimittelinteraktionen, Nahrungsmittelinteraktionen), Gewährleistung der notwendigen Therapiekontrollen</li> <li>- Patientenausweis ausstellen</li> <li>- regelmäßige Leberfunktionsprüfungen durchführen</li> <li>- nach zusätzlicher Gabe eines potenziell interagierenden Arzneimittels über einige Tage bis Wochen engmaschige INR-Kontrollen durchführen</li> <li>- Praktikabilität von INR-Selbstmessung bzw. INR-Selbstmanagement prüfen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vor dem Beginn der Behandlung und mindestens einmal jährlich bzw. bei akuten interkurrenten Begleiterkrankungen sowie bei Patienten <math>\geq 75</math> Jahre: Nierenfunktion überprüfen!</li> <li>- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: <a href="https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html">https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html</a></li> <li>- Dabigatran-Hartkapseln nur in der Originalverpackung aufbewahren, nicht z. B. in Pillenboxen oder Medikamentendispensern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apixaban enthält Lactose, deswegen sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen</li> <li>- vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen!</li> <li>- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: <a href="https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html">https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html</a></li> <li>- Patienten über fehlendes Antidot aufklären</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vor dem Beginn der Behandlung: Nieren- und Leberfunktion überprüfen!</li> <li>- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: <a href="https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html">https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html</a></li> <li>- Patienten über fehlendes Antidot aufklären</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen!</li> <li>- Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: <a href="https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html">https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html</a></li> <li>- Rivaroxaban 15 mg und 20 mg müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu gewährleisten</li> <li>- Cave: bei Umstellung von VKA auf Rivaroxaban fälschlicherweise erhöhte INR-Werte nach der Einnahme von Rivaroxaban möglich</li> <li>- Patienten über fehlendes Antidot aufklären</li> </ul>



Tabelle 6: Studien zur Anwendung von DOAK in der Akutbehandlung und Erhaltungstherapie venöser Thromboembolien (63;64;71;73;76;77)

Studie	Studiendesign	Patienten	Dosis	Dauer	Wirksamkeit	Sicherheit
<b>RE-COVER</b> (Dabigatran)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	2539	Enoxaparin/Dabigatran 150 mg b.i.d. nach 5 Tagen Heparin vs. Enoxaparin/Warfarin	6 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/assoziierter Todesfall: 2,4 % Dabigatran, 2,1 % Warfarin (HR 1,10; 95 % CI 0,65–1,84) p < 0,001 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 1,6 % Dabigatran, 1,9 % Warfarin (HR 0,82; 95 % CI 0,45–1,48) p = 0,38 <sup>2</sup>
<b>RE-COVER II</b> (Dabigatran)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	2589	Enoxaparin/Dabigatran 150 mg b.i.d. nach 5 Tagen Heparin vs. Enoxaparin/Warfarin	6 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/assoziierter Todesfall: 2,7 % Dabigatran, 2,3 % Warfarin (HR 1,13; 95 % CI 0,69–1,85) p = 0,0002 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 1,2 % Dabigatran, 1,7 % Warfarin (HR 0,69; 95 % CI 0,36–1,32) nicht signifikant <sup>2</sup>
<b>EINSTEIN-DVT</b> (Rivaroxaban)	randomisiert, offen, Nichtunterlegenheit	3449	Rivaroxaban 15 mg b.i.d. für 3 Wochen, danach 20 mg/d vs. Enoxaparin/Warfarin	3, 6 oder 12 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv: 2,1 % Rivaroxaban, 3,0 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,68; 95 % CI 0,44–1,04) p < 0,001 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 0,8 % Rivaroxaban, 1,2 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,65; 95 % CI 0,33–1,30) p = 0,21 <sup>2</sup>
<b>EINSTEIN-PE</b> (Rivaroxaban)	randomisiert, offen, Nichtunterlegenheit	4832	Rivaroxaban 15 mg b.i.d. für 3 Wochen, danach 20 mg/d vs. Enoxaparin/Warfarin oder Acenocoumarol	3, 6 oder 12 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv: 2,1 % Rivaroxaban, 1,8 % Enoxaparin/Warfarin (HR 1,12; 95 % CI 0,75–1,68) p = 0,003 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 1,1 % Rivaroxaban, 2,2 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,49; 95 % CI 0,31–0,79) p = 0,003 <sup>2</sup>
<b>AMPLIFY</b> (Apixaban)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	5395	Apixaban 10 mg b.i.d. für 7 Tage, danach 5 mg b.i.d. vs. Enoxaparin/Warfarin	6 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/assoziierter Todesfall: 2,3 % Apixaban, 2,7 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,84; 95 % CI 0,60–1,18) p < 0,0001 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 0,6 % Apixaban, 1,8 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,31; 95 % CI 0,17–0,55) p < 0,0001 <sup>2</sup>
<b>HOKUSAI-VTE</b> (Edoxaban)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	8240	Edoxaban 30 mg/d oder 60 mg/d, nach 5 Tagen Enoxaparin/Heparin vs. Enoxaparin/Warfarin	3 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv: 3,2 % Edoxaban, 3,5 % Warfarin (HR 0,89; 95 % CI 0,70–1,13) p < 0,001 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 1,4 % Edoxaban, 1,6 % Warfarin (HR 0,84; 95 % CI 0,51–1,21) p = 0,35 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Test auf Nichtunterlegenheit; <sup>2</sup>Test auf Überlegenheit.

Tabelle 7: Studien zur Anwendung von DOAK in der verlängerten Erhaltungstherapie venöser Thromboembolien (25;65;76;78;105)

Studie	Studiendesign	Patienten	Dosis	Dauer	Wirksamkeit	Sicherheit
<b>RE-MEDY</b> (Dabigatran)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	2615	Dabigatran 150 mg b.i.d. vs. Warfarin	3-36 Monate nach initial 3 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/assoziierter Todesfall: 1,8 % Dabigatran, 1,3 % Warfarin (HR 1,44; 95 % CI 0,78-2,64) p = 0,014 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 0,9 % Dabigatran, 1,8 % Warfarin (HR 0,52; 95 % CI 0,27-1,02) p = 0,06 <sup>2</sup>
<b>RE-SONATE</b> (Dabigatran)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Nichtunterlegenheit	1343	Dabigatran 150 mg b.i.d. vs. Placebo	3-36 Monate nach initial 3 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/assoziierter Todesfall: 0,4 % Dabigatran, 5,6 % Warfarin (HR 0,08; 95 % CI 0,02-0,25) p < 0,001 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 0,3 % Dabigatran, 0 % Placebo (HR nicht verfügbar) p = 1,0 <sup>2</sup>
<b>EINSTEIN-EXT</b> (Rivaroxaban)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert Nichtunterlegenheit	1196	Rivaroxaban 20 mg/d vs. Placebo	6-12 Monate nach initial 6-12 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv 1,3 % Rivaroxaban, 7,1 % Placebo (HR: 0,18; 95 %-KI: 0,09-0,39) p < 0,001 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 0,7 % Rivaroxaban, 0 % Placebo (HR nicht verfügbar) p = 0,11 <sup>2</sup>
<b>AMPLIFY-EXT</b> (Apixaban)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Nichtunterlegenheit	2486	Apixaban 2,5 mg b.i.d. oder 5 mg b.i.d. vs. Placebo	12 Monate nach initial 6-12 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv/assoziierter Todesfall: 3,8 % Apixaban 2,5 mg, 4,2 % Apixaban 5 mg, 11,6 % Placebo (HR 0,33; 95 % CI 0,22-0,48; HR 0,36; 95 % CI 0,25-0,53) p < 0,0001 <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 0,2 % Apixaban 2,5 mg, 0,1 % Apixaban 5 mg, 0,5 % Placebo (HR 0,49; 95 % CI 0,09-2,64; HR 0,25; 95 % CI 0,03-2,24) nicht signifikant <sup>2</sup>
<b>HOKUSAI-EXT</b> (Edoxaban)	Post-hoc-Analyse	3320	Edoxaban 30 mg/d oder 60 mg/d vs. Warfarin	12 Monate nach initial 3 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolie-Rezidiv: < 0,1 % Edoxaban, 0,1 % Warfarin (HR nicht verfügbar) p-Wert nicht verfügbar <sup>1</sup>	schwere Blutungen: 0,3 % Edoxaban, 0,4 % Warfarin (HR 0,83; 95 % CI 0,26-2,73) p-Wert nicht verfügbar <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Test auf Nichtunterlegenheit; <sup>2</sup>Test auf Überlegenheit.

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACS	acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
b.i.d.	bis in die (zweimal am Tag)
CI	Konfidenzintervall
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
dTT	dilute Thrombin Time (verdünnte Thrombinzeit)
DDAVP	1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
ECT	Ecarin Clotting Time (Ecarin-Gerinnungszeit)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ESC	European Society of Cardiologists
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arznei- und Lebensmittelbehörde)
FEIBA	Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität
HR	Hazard Ratio
IE	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LE	Lungenembolie
NNT	Number Needed to Treat
NNT <sub>B</sub>	Number Needed to Treat for Benefit
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
P-gp	P-Glykoprotein
p. m.	post menstruationem

Abkürzung	Erläuterung
PPSB	Prothrombin – Prokonvertin – Stuart-Prower-Factor – Antihämophiles Globulin B (Blutprodukt (Prothrombinkonzentrat), in dem die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X konzentriert sind)
PT	Prothrombinzeit
TPZ	Thromboplastinzeit
TTR	Time in Therapeutic Range
TVT	tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VKORC1	Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1
VTE	venöse Thromboembolie
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

# Literatur

- 1 Wells PS, Forgie MA, Rodger MA: Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014; 311: 717-728.
- 2 Roche Pharma AG: Fachinformation "Konakion® MM 10 mg". Stand: Januar 2015.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 MEDA Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Marcumar®". Stand: Juni 2018.
- 6 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa 150 mg Hartkapseln". Stand: Juni 2018.
- 7 Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 15 mg Filmtabletten". Stand: August 2018.
- 8 Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 5 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2018.
- 9 Daiichi-Sankyo: Fachinformation "Lixiana® 30 mg Filmtabletten". Stand: August 2018.
- 10 Maegele M, Grottko O, Schöchl H et al.: Direkte orale Antikoagulationen in der traumatologischen Notaufnahme. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 575-582.
- 11 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.
- 12 Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR: Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014; 349: g4517.
- 13 EMA: Lixiana® - Edoxaban: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002629/WC500189047.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/002629/0000, Doc.Ref.: EMA//321083/2015; London, 23. April 2015. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 14 Daiichi-Sankyo: Fachinformation "Lixiana® 15 mg Filmtabletten". Stand: August 2018.
- 15 Daiichi-Sankyo: Fachinformation "Lixiana® 60 mg Filmtabletten". Stand: August 2018.
- 16 Daiichi Sankyo Inc.: Full prescribing information "Savaysa™ (Edoxaban) tablets for oral use": [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/206316s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/206316s012lbl.pdf). Stand: September 2017. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 17 FDA: Andexxa® (Andexanet alfa): <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm606681.htm>. Letzter Zugriff 17. Dezember 2018.
- 18 Streiff MB, Agnelli G, Connors JM et al.: Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 32-67.
- 19 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing - clinical guideline: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg144>. Last updated: November 2015.
- 20 Konstantinides SV: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3145-3146.
- 21 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (Kurzfassung): [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002k\\_S2k\\_VTE\\_Venenthrombose-Lungenembolie\\_2017-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002k_S2k_VTE_Venenthrombose-Lungenembolie_2017-04.pdf). AWMF-Leitlinien-Register Nr 065/002; Stand: 10. Oktober 2015. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 22 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (Langfassung): [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002l\\_S2k\\_VTE\\_2016-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf). AWMF-Leitlinien-Register Nr 065/002; Stand: 10. Oktober 2015. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 23 Antikoagulation bei Vorhofflimmern und fortgeschrittener Niereninsuffizienz - Double Trouble. *arznei-telegramm* 2016; 47: 13.
- 24 Health Quality O: Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9: 1-114.
- 25 Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
- 26 Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al.: Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376: 1211-1222.
- 27 Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG et al.: Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; Issue 6: CD006650.
- 28 Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al.: Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615-624.
- 29 Ingelheim B: Fachinformation "Pradaxa® 110 mg Hartkapseln". Stand: Juli 2018.
- 30 Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2018.
- 31 Bayer: Fachinformation "Xarelto® 15-20 mg Filmtabletten Starterpackung". Stand: Mai 2017.
- 32 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
- 33 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zur Bedeutung einer Überprüfung der Nierenfunktion von Patienten, die mit Pradaxa® (Dabigatranetexilat) behandelt werden. Rote-Hand-Brief vom 27. Oktober 2011.
- 34 Bayer: Fachinformation "Xarelto® 15 mg Filmtabletten". Stand: August 2018.
- 35 ten Cate H: New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J* 2013; 11: 8.
- 36 Berthold HK: [New oral anticoagulants: who really needs them?]. *Internist (Berl)* 2014; 55: 93-101.
- 37 Sartori MT, Prandoni P: How to effectively manage the event of bleeding complications when using anticoagulants. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 37-50.
- 38 Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al.: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467-1507.
- 39 Hach-Wunderle V: Epidemiologische Aspekte zur Venenthrombose und Lungenembolie. *Medwelt* 1997; 48: 45-47.
- 40 White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (Suppl. 1): I4-I8.
- 41 Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Themenheft: Venenerkrankungen der Beine: <http://www.gbe-bund.de/pdf/Venenerkrankungen.pdf>. Heft 44, Berlin, Mai 2009.
- 42 Prins MH, Marchiori A: Risk of recurrent venous thromboembolism - expanding the frontier. *Thromb Haemost* 2002; 87: 1-3.

- 43 Heit JA: The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 23-29.
- 44 Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL et al.: Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1105-1112.
- 45 Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR et al.: Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
- 46 Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al.: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-1235.
- 47 Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin: Springer-Verlag, 2018.
- 48 Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G et al.: Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5133.
- 49 Kearon C, Akl EA: Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014; 123: 1794-1801.
- 50 Ratiopharm GmbH: Fachinformation "Phenpro.-ratiopharm® 3 mg". Stand: Juni 2018.
- 51 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Fachinformation "Coumadin® 5 mg". Stand: Juni 2017.
- 52 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.
- 53 Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH et al.: [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 41-45.
- 54 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.
- 55 Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K et al.: Self-management of oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 83-91.
- 56 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 Pro-Time 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 Hexal AG: Fachinformation "Falithrom®". Stand: März 2017.
- 60 Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.): *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8. Aufl.; München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2012.
- 61 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.
- 62 European Commission - Public Health: Community register of medicinal products for human use - Pradaxa: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h442.htm>. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 63 Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al.: Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764-772.
- 64 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
- 65 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-718.
- 66 AstraZeneca GmbH: Melagatran AstraZeneca 3 mg/0,3 ml Injektionslösung / Exanta® 24 mg Filmtabletten: Marktrücknahme. Rote-Hand-Brief vom 14. Februar 2006.
- 67 Liakoni E, Ratz Bravo AE, Krahenbuhl S: Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). *Drug Saf* 2015; 38: 711-720.
- 68 Baruch L, Sherman O: Potential inaccuracy of point-of-care INR in dabigatran-treated patients. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e40.
- 69 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.
- 70 European Commission - Public Health: Community register of medicinal products for human use - Eliquis: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h691.htm>. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 71 Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
- 72 European Commission - Public Health: Community register of medicinal products for human use - Lixiana: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h993.htm>. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 73 Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H et al.: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-1415.
- 74 Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W et al.: Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018; 39: 4208-4218.
- 75 European Commission - Public Health: Community register of medicinal products for human use - Xarelto: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h472.htm>. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 76 Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
- 77 Investigators E-P, Buller HR, Prins MH et al.: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-1297.
- 78 Romualdi E, Donadini MP, Ageno W: Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 841-844.
- 79 Bayer: Fachinformation "Xarelto® 10 mg Filmtabletten". Stand: August 2018.
- 80 Stöllberger C, Finsterer J: Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz* 2015; 40 Suppl 2: 140-145.

- 81 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.
- 82 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.
- 83 EMA: Praxbind® (Idarucizumab): European Public Assessment Report: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/praxbind-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/praxbind-epar-public-assessment-report_en.pdf). Doc.Ref.No.: EMA/713107/2015; London, 24. September 2015. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 84 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung". Stand: November 2017.
- 85 Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J et al.: Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-520.
- 86 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.
- 87 Bauer KA: Targeted Anti-Anticoagulants. *N Engl J Med* 2015; 373: 569-571.
- 88 Chu S, Boucher M, Spry C: Antidote treatments for the reversal of direct anticoagulants. *Issues in emerging health technologies*. Issue 138; Ottawa: CADTH, 2015.
- 89 Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al.: A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-451.
- 90 Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al.: Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413-2424.
- 91 Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW et al.: Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131-1141.
- 92 Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE et al.: Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141-2142.
- 93 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apixaban (neues Anwendungsgebiet): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Apixaban\\_2014-09-01-D-126\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_BAnz.pdf). 19. Februar 2015.
- 94 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Apixaban: <https://www.kbv.de/html/14093.php>. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 95 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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/downloads/39-261-2458/2016-01-21\\_AM-RL-XII\\_Edoxaban\\_2015-08-01-D-174\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2458/2016-01-21_AM-RL-XII_Edoxaban_2015-08-01-D-174_BAnz.pdf). 21. Januar 2016.
- 96 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Edoxaban: <https://www.kbv.de/html/20544.php>. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 97 Wells GA, Kelly S, Elliott J, Carrier M: Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: A Systematic Review and Network Meta-Analysis University of Ottawa, Heart Institute, Cardiovascular Research Methods Centre 2016.
- 98 Konstantinides S, Bauersachs J, Mayer E, Hambrecht R: Kommentar zur 2014-ESCLEitlinie zum Management der akuten Lungenembolie. *Der Kardiologe* 2015; 9: 289-294.
- 99 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Anticoagulants, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): <https://www.nice.org.uk/advice/ktt16>. Stand: Dezember 2018.
- 100 Ingelheim B: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: Juli 2018.
- 101 Pfizer BMS: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2018.
- 102 Clark SL, Porter TF, West FG: Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 938-940.
- 103 Merriman E, Tran H: Antiplatelet drugs, anticoagulants and elective surgery. *Australian Prescriber* 2011; 34: 139-143.
- 104 Oral and Dental Expert Group: Dental management of patients with medical conditions: <https://www.tg.org.au> (Login erforderlich). Therapeutic guidelines: oral and dental Version 2 Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2012. Letzter Zugriff: 17. Dezember 2018.
- 105 Raskob G, Ageno W, Cohen AT et al.: Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol* 2016; 3: e228-236.





# Anhang

## Meldung von Nebenwirkungen

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

## Hinweis

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

## Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren

### Arbeitsgruppe

Name	Fachrichtung
Prof. Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling, stellvertretender Vorsitzender AkdÄ	Allgemeinmedizin
Dr. med. Siegbert Walter, MPH (Projektkoordination)	Kinder- und Jugendmedizin, Public Health
Prof. Dr. med. Jean-Francois Chenot, MPH	Allgemeinmedizin, Epidemiologie
Prof. Dr. med. Andreas Creutzig	Innere Medizin und Angiologie, Phlebologie
Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Apothekerin	Arzneimittelinformation, Evidenzbasierte Medizin
Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch	Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
Dipl.-Oecotroph. Claudia Schlegel	–
Dr. med. Gisela Schott, MPH	Innere Medizin, 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, Berater Tätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Prof. Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling, Freiburg	Nein	Gemeinsamer Bundesausschuss	<ul style="list-style-type: none"> <li>Präsidiumsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin</li> <li>Mitglied des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin</li> <li>Mitglied im Hausärzteverband</li> <li>Mitglied der Gesellschaft für Medizinische Ausbildung</li> <li>Mitglied der Initiative MEZIS (Mein Essen zahl' ich selbst)</li> </ul>	Bundesministerium für Bildung und Forschung, Innovationsfond	Nein
Dr. med. Siebert Walter, Berlin	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</li> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie</li> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie</li> </ul>	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Jean-Francois Chenot, Greifswald	Nein	Institut für hausärztliche Fortbildung, Gemeinsamer Bundesausschuss, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Prüfungsfragen, Bertelsmann-Stiftung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Präsidiumsmitglied und Sektions-sprecher Weiterbildung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin</li> <li>Mitglied des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin</li> <li>Mitglied im Hausärzteverband</li> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie</li> <li>Mitglied des Weiterbildungsausschusses der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern</li> </ul>	Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Stiftung Kuratorium für Heimdialyse	Nein
Prof. Dr. med. Andreas Creutzig, Hannover	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Angiologie</li> <li>Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin</li> <li>Mitglied des Berufsverbandes deutscher Internisten</li> <li>Vorsitzender der Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen</li> <li>Editor-in-Chief des European Journal of Vascular Medicine</li> <li>Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der Zeitschrift Gefäßchirurgie</li> <li>Experte der Stiftung Warentest</li> </ul>	Nein	Nein

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin	Nein	persönliches Honorar für einen Vortrag von MSD, persönliches Honorar für einen Vortrag von dem Bundesverband der Deutschen Krankenhauspapotheker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitglied der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft</li> <li>• Mitglied der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimitteltelepidemiologie</li> </ul>	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Bernd Pöttsch, Bonn	Nein	persönliche Honorare von: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, Institut für Qualität und Wissenschaft im Gesundheitswesen, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitglied der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</li> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie</li> </ul>	Deutsche Forschungsgemeinschaft	Nein
Dipl.-Oecotroph, Claudia Schlegel, Berlin	Nein	Nein	-	Nein	Nein
Dr. med. Gisela Schott, Berlin	Nein	persönliches Honorar für Mitarbeit bei „Der Arzneimittelbrief“	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin</li> <li>• Mitglied des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin</li> <li>• Mitglied der Initiative MEZIS (Mein Essen zahl' ich selbst)</li> </ul>	Nein	Nein
Dr. med. Hans Wille, Bremen	Nein	persönliches Honorar für Mitarbeit bei „arznei-telegramm“, persönliches Honorar für Vortrag bei Verband der privaten Krankenversicherungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redaktionsmitglied der Zeitschrift „arznei-telegramm“</li> <li>• stellvertretender Vorsitzender des Fachbeirats Arzneimittel der Prüfstelle Ärzte/Krankenkassen im KV-Bereich Bremen</li> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin</li> <li>• Mitglied des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin</li> <li>• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie</li> </ul>	Nein	Nein



## Impressum

1. Auflage 2019 (V2)

### Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

### Redaktionsschluss

19. Dezember 2018

### Grafik & Layout, Satz, redaktionelle Bearbeitung

Dipl.-Biol. Henry Pachl

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.

Soweit im vorliegenden Leitfaden Berufs-, Gruppen- und/oder Personenbezeichnungen Verwendung finden, ist stets auch die jeweils weibliche Form erfasst. Ausschließlich aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesen Fällen auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

### 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  $\gamma$ -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/> (Login erforderlich), letzter Zugriff: 17. Dezember 2018).

## Intrinsischer Weg

## Extrinsischer Weg



