

GUIDELINE

# Neue/Direkte orale Antikoagulantien

Erstellt von: Andrea Rosemann

Aktualisiert am: 3/2018

## Inhaltsverzeichnis

1. Wirkstoffe, Vor- und Nachteile.....	2
2. DOAK und Vorhofflimmern .....	3
3. DOAK und Prävention/Therapie venöser Thromboembolien .....	3
4. DOAK und Tumorpatienten.....	4
5. DOAK und Niereninsuffizienz.....	4
6. Perioperatives Management unter DOAK.....	4
7. Blutungskomplikationen unter DOAK.....	5
8. Handlungsempfehlung DOAK.....	6
9. Klinisch praktische Aspekte.....	8
10. Literatur .....	11
11. Impressum.....	13

## Abkürzungsverzeichnis

CrClr	Kreatininclearance
DAPT	Dual antiplatelete therapy
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HWZ	Halbwertszeit
LE	Lungenembolie
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NNT	Number needed to treat
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OAK	Orale Antikoagulantien
RCT	Randomised Controlled Trial
VKA	Vitamin K-Antagonisten
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TZFH	Thrombozytenfunktionshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TVT	Tiefe Venenthrombose
VHF	Vorhofflimmern
VTE	Venöse thrombembolische Ereignisse

## 1. Wirkstoffe, Vor- und Nachteile (1–10)

Mit Einführung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) steht uns eine Alternative für die Vitamin K-Antagonisten (VKA) zur Prävention resp. Behandlung von arteriellen und venösen thrombembolischen Ereignissen (VTE) zur Verfügung. Da die „Neuen“ nun auch schon einige Zeit im Einsatz sind, etabliert sich zunehmend der Begriff „Direkte orale Antikoagulantien“ (DOAK), den wir in dieser GL verwenden (mit Ausnahme original übernommener Tabellen). In klinischen Studien zeigten sich die DOAK in der Wirksamkeit den VKA nicht unterlegen, teilweise, auch bezüglich Sicherheit (z. B. betreffend intrakraniellen Blutungen), überlegen. So werden für die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern in den ESC Guidelines (9) die DOAK gegenüber VKA bevorzugt empfohlen (IA-Empfehlung).

**Die DOAK sind direkte Gerinnungsinhibitoren, d. h. sie binden rasch, hochspezifisch und reversibel an ihr «Target», den aktivierten Gerinnungsfaktor F IIa (Thrombininhibitor Dabigatran) oder F Xa («-xabane»).**

**In der Schweiz zugelassene DOAK und deren Indikationen sind:**

Präparat	Indikation	Dosierung in initialer Therapiephase	Dauer-Medikation	Dosisreduktion bei		Kontra-indikation bei GFR**
<b>Apixaban (Eliquis®)</b>	Nichtvalvuläres VHF	-	2 x 5 mg	falls 2 der 3 Kriterien zutreffen: ➤ Kreatinin i. S. $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ ➤ Alter $\geq 80$ J. ➤ Gewicht $\leq 60$ kg		GFR $< 15$ ml/min
	VTE-Prophylaxe*	12–24 h postoperativ 1. Gabe	2 x 2,5 mg	<i>bis GFR 15 ml/min in dieser Indikation keine Dosisreduktion nötig</i>		
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	2 x 10 mg für 7 d	2 x 5 mg			
<b>Dabigatran (Pradaxa®)</b>	Nichtvalvuläres VHF	-	2 x 150 mg	➤ GFR $\leq 50$ ml/min oder ➤ Alter $\geq 80$ J.		GFR $< 30$ ml/min
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	NMH/Fondaparinux od. UFH mind. 5 d vor DOAK-Therapie	2 x 150 mg			
<b>Edoxaban (Lixiana®)</b>	Nichtvalvuläres VHF	-	1 x 60 mg	➤ GFR $\leq 50$ ml/min oder ➤ Gewicht $\leq 60$ kg oder ➤ Komedikation P-gp-Inhibitoren: Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin, Verapamil		GFR $< 15$ ml/min
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	NMH/Fondaparinux od. UFH mind. 5 d vor DOAK-Therapie	1 x 60 mg			
<b>Rivaroxaban (Xarelto®)</b>	Nichtvalvuläres VHF	-	1 x 20 mg	GFR $\leq 50$ ml/min	1 x 15 mg	GFR $< 15$ ml/min
	VTE-Prophylaxe*	6–10 h postoperativ 1. Gabe	1 x 10 mg	<i>bis GFR 15 ml/min keine Dosisreduktion nötig</i>		
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	Wo 1–3 höhere Dosis: 2 x 15 mg → ED ab Wo 4: 1 x 20 mg	1 x 20 mg	GFR $\leq 50$ ml/min	1 x 15 mg	

\* Die Zulassung zur Thromboseprophylaxe ist beschränkt auf orthopädische Eingriffe wie elektive Hüft- oder Knieersatz-OP.

\*\* Bei schwerer Niereninsuffizienz empfehlen die ESC-GLs ab einer GFR  $< 30$  ml/min keine DOAK mehr zu geben. Kontraindikation besteht gemäss Zulassungsstudien und Kompendium bei Dabigatran ab einer GFR  $< 30$  ml/min, bei den F Xa-Inhibitoren erst ab  $< 15$  ml/min.

### VORTEILE:

- Feste Dosis, kein Therapiemonitoring
- Rascher Wirkbeginn (innerhalb 2–4 Std) und rasches Ende der Wirksamkeit, damit
  - Günstig bei zu erwartender kurzer Therapiedauer (z. B. bei VTE mit OAK  $\leq 3$  Monate)
  - Patienten, bei denen wegen anderer Interventionen häufige Therapieunterbrüche nötig sind
  - Kein perioperatives Bridging erforderlich

- Im Vergleich zu VKA weniger Medikamenteninteraktionen
- Keine Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln
- Weniger zerebrale Hämorrhagien.

#### NACHTEILE:

- Im Gegensatz zu VKA keine Zulassung zum Einsatz bei künstlichen Herzklappen
- Hoher Preis
- Limitierter Einsatz bei Niereninsuffizienz
- Im Fall von Complianceproblemen: schon wenige Stunden nach einer vergessenen Einnahme steigt das Thromboserisiko stark an (5).

## 2. DOAK und Vorhofflimmern (11, 12)

- Eine Antikoagulation mit VKA kann das relative Schlaganfallrisiko gegenüber Placebo um 64 % verringern und das absolute Risiko pro Jahr um 2,7 % senken – das entspricht einer relativ niedrigen NNT von 37 pro Jahr, um einen Schlaganfall zu verhindern (11)
- DOAK erwiesen sich in den grossen RCTs ARISTOTLE (Apixaban), RE-LY (Dabigatran), ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban) und ROCKET AF (Rivaroxaban) gegenüber VKA als mindestens gleichwertig bis überlegen bezüglich Schlaganfall und systemischer Embolie. Das günstigere Nutzen-Risiko-Profil mit Reduktion von zerebrovaskulären Ereignissen um 19 % (absolute Risikoreduktion = 0,8 %) entsprechend einer grossen Metaanalyse bei insgesamt 71'683 Patienten (12), ist v. a. durch die Verhinderung von hämorrhagischen Schlaganfällen ( $p < 0,0001$ ) zu erklären.

So wird den **DOAK zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern in den aktuellen ESC-Guidelines (9) gegenüber den VKA mit einer IA-Empfehlung der Vorzug gegeben.**

## 3. DOAK und Prävention/Therapie venöser Thromboembolien (13–17)

**Der F IIa-Inhibitor Dabigatran sowie alle 3 Vertreter der F Xa-Inhibitoren können zur Therapie der venösen Thromboembolie eingesetzt werden, nur Apixaban und Rivaroxaban sind zudem zur Prophylaxe von VTE nach elektiver Knie- und Hüftersatzoperation zugelassen.**

In den bisher veröffentlichten Studien zeigte sich für die DOAK eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich Anzahl von Rezidiven gegenüber VKA bei gleichzeitig tieferem Blutungsrisiko (13–16). In einer Subgruppenanalyse der EINSTEIN-DVT- und PE-Studie bestätigte sich auch bei 1'573 "gebrechlichen" Patienten (definiert als Alter  $> 75$  J., GFR  $< 50$  ml/min, Gewicht  $< 50$  kg) eine Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber VKA bei zudem signifikant weniger Blutungskomplikationen (17).

**Details zu dieser Thematik sind der [mediX GL Thromboembolie](#) sowie der [mediX GL Prophylaxe der venösen Thromboembolie](#) zu entnehmen.**

## 4. DOAK und Tumorpatienten (17–18)

Viele Patienten mit VTE weisen eine onkologische Grunderkrankung auf. NMH haben als Monotherapie in der Akutphase der VTE eine bessere Nutzen-Risiko-Bilanz gegenüber der Standardtherapie mit VKA. Post-hoc-Subgruppenanalysen in den grossen Therapiestudien zu den DOAK zeigen bei Tumorpatienten ein der Kombinationstherapie von NMH und VKA vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil (17, 18). Vergleichsstudien gegenüber der empfohlenen Standardtherapie mit NMH liegen nicht vor. Die bisherigen Daten erlauben aufgrund kleiner Fallzahlen keine zuverlässigen Schlüsse. Somit gilt: **NMH sind bei VTE in der Akutphase (über 3–6 Monate) und aktiver Krebserkrankung zum jetzigen Zeitpunkt die Therapie der Wahl.**

Nach einer 3–6-monatigen Behandlung ist bei weiterhin aktiver Tumorerkrankung eine verlängerte Erhaltungstherapie indiziert. Anstelle von NMH kann dies auch mit einem **VKA** (Ziel-INR 2–3) oder einem **DOAK** erfolgen, da vergleichende Studien zwischen unterschiedlichen Antikoagulantien inkl. NMH jenseits der erstens 6 Monate weitestgehend fehlen.

**mediX empfiehlt:** Therapie nach 6-monatiger Antikoagulation mit NMH mit Patienten diskutieren und ggfls. auf OAK umstellen. Der Off-label-Gebrauch bedarf einer dokumentierten Zustimmung des Patienten. Bei bestätigtem Verdacht auf Thromboseausdehnung/-rezidiv erneut Umstellung auf NMH.

## 5. DOAK und Niereninsuffizienz (19)

**Über die Anwendung der DOAK bei schwerer Niereninsuffizienz gibt es kaum Erfahrung.** Lediglich in den Studien mit Apixaban wurden Patienten mit einer GFR bis zu 20 ml/min eingeschlossen, in sämtlichen Studien mit Dabigatran und Rivaroxaban wurden Patienten mit einer GFR von  $< 30$  ml/min ausgeschlossen. Die meisten Dosierungsempfehlungen beruhen auf pharmakokinetischen Berechnungen und nicht auf klinischen Studien.

Auch bei mittelschwerer Niereninsuffizienz scheinen DOAK bei angepasster Dosis effektiv und sicher zu sein. Für Apixaban konnte ab einer GFR < 50 (> 30) ml/min sogar eine signifikant grössere Reduktion des Blutungsrisikos im Vergleich zu VKA gezeigt werden (19).

Gemäss ESC Guidelines wird hingegen ab einer GFR < 30 ml/min vorerst vom Einsatz aller DOAK abgeraten (IIIa), da entsprechende Daten fehlen (9). Gemäss Compendium wäre der Einsatz von Rivaroxaban und Apixaban bis zu einer GFR von 15 ml/min mit entsprechender Dosisanpassung möglich. Dabigatran wird vorwiegend renal ausgeschieden. Da es bei mittelschwerer Niereninsuffizienz im Rahmen einer akuten Erkrankung oder Polypharmazie rasch zu einem Abfall der Kreatininclearance kommen kann, verzichten viele Schweizer Gerinnungsspezialisten bereits bei einer GFR < 40 ml/min auf den Einsatz von Dabigatran.

**Anmerkung:** Die Datenlage für Marcoumar bei einer GFR < 30 ml/min ist ebenso dürftig, allerdings vermittelt hier die INR-Messung eine zusätzliche Information.

## 6. Perioperatives Management unter DOAK (10)

Beim perioperativen Management gilt es, das Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs gegen die Gefahr von Thrombembolien durch Unterbruch der Antikoagulation abzuwägen. Sehr gute praktische Empfehlungen gibt hier das Papier der EHRA, das auch zum Download unter [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu) zur Verfügung steht (10):

### Klassifikation des Blutungsrisikos chirurgischer Eingriffe

Interventionen, bei denen die Unterbrechung der Antikoagulation nicht zwingend ist:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahnärztliche Eingriffe: Extraktion von 1–3 Zähnen, parodontale Eingriffe, Inzision eines Abszesses</li> <li>• Ophthalmologie: Katarakt- oder Glaukomoperation</li> <li>• Endoskopie ohne Chirurgie</li> <li>• Oberflächliche Chirurgie (z. B. Abszessinzision, kleine dermatologische Exzisionen)</li> </ul>
Interventionen mit niedrigem Blutungsrisiko:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoskopie mit Biopsie</li> <li>• Prostata- oder Blasenbiopsie</li> <li>• Radiofrequenzablation bei supraventrikulärer Tachykardie</li> <li>• Angiografie</li> <li>• Schrittmacher oder ICD (ausser bei komplexer anatomischer Situation)</li> </ul>
Interventionen mit hohem Blutungsrisiko:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplexe linksseitige Ablation (VHF, ventrikuläre Tachykardie)</li> <li>• Spinale oder epidurale Anästhesie</li> <li>• Diagnostische Lumbalpunktion</li> <li>• Thorakale und abdominelle Chirurgie</li> <li>• Grössere orthopädische Eingriffe</li> <li>• Leberbiopsie, transurethrale Prostataresektion</li> <li>• Nierenbiopsie</li> </ul>

Bei den DOAK kann auf eine parenterale Überbrückungstherapie verzichtet werden wegen der rasch einsetzenden Wirkung und kurzen HWZ. Ausgenommen sind Patienten, die perioperativ keine Nahrung zu sich nehmen können sowie Patienten mit sehr hohem Embolie- oder Blutungsrisiko.

Abbruch und Wiederaufnahme der Therapie mit DOAK bei chirurgischen Eingriffen				
1. Abbruch der Therapie mit DOAK abhängig vom Blutungsrisiko:				
	Dabigatran (Pradaxa®)		Apixaban (Eliquis®) Edoxaban (Lixiana®) Rivaroxaban (Xarelto®)	
	Kein relevantes Blutungsrisiko und/oder lokale Hämostase möglich: Eingriff beim Trogspiegel (≥ 12 h bei DOAK mit 2 x tgl. bzw. 24 h bei 1 x tgl. Einnahme) durchführen			
Blutungsrisiko:	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch
GFR				
≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15–30 ml/min	Nicht indiziert	Nicht indiziert	≥ 36 h	≥ 48 h
<15 ml/min	Keine offizielle Indikation für den Einsatz der DOAC			
2. Wiederaufnahme der Therapie nach Eingriff:				
	Tag 1 bei geringem Hämorrhagierisiko § Tag 2–3 bei erhöhtem Hämorrhagierisiko			
§ Dabigatran 110 mg, Rivaroxaban 10 mg oder Apixaban 2,5 mg am Abend nach dem Eingriff bei hohem Embolierisiko zu erwägen.				

## 7. Blutungskomplikationen unter DOAK (10)

- Das Risiko schwerer Blutungen liegt in VHF-Studien für DOAK bei 1,4–3,6 % verglichen mit 3,4 %/Jahr für VKA
- TAH und NSAR erhöhen das Risiko schwerer Blutungen bei Patienten unter DOAK und VKA in vergleichbarer Weise
- Eine mässige Niereninsuffizienz (GFR 30–49 ml/min) lässt die Rate schwerer Hämorrhagien unter Rivaroxaban von 3,4 auf 4,5 % ansteigen, verglichen mit einem Anstieg von 3,2 auf 4,7 % unter Warfarin
- Bei mehr als 50 % der Patienten, die unter Dabigatran eine schwere Hämorrhagie entwickeln, liegt eine mässige oder schwere Niereninsuffizienz vor.

complications	agent	indication (trial)	NOAC	comparator	
major bleeding	dabigatran (anti-IIa agent)	atrial fibrillation (RE-LY)	110 mg bid = 2.71% <sup>§</sup> 150 mg bid = 3.11%	3.36% warfarin	
		VTE treatment (RE-COVER)	150 mg bid = 1.6%	1.9% warfarin	
	rivaroxaban (anti-Xa agent)	VTE treatment (Einstein)	20 mg oid = 0.8%	1.2% warfarin	
		atrial fibrillation (ROCKET)*	20 mg oid = 3.6%	3.45% warfarin	
	apixaban (anti-Xa agent)	atrial fibrillation (AVERROES)	5 mg bid = 1.4%	1.2% ASA (81/324 mg oid)	
intracranial haemorrhages	dabigatran	atrial fibrillation	(RE-LY)	110 mg = 0.23% 150 mg = 0.30%	0.74% warfarin
	rivaroxaban		(ROCKET)*	0.49%	0.74% warfarin
	apixaban		(AVERROES)	0.4%	0.4% ASA

Palareti G, in: Hämostaseologie 2011;31:237–242

### Massnahmen bei Blutungen

Dank der kurzen HWZ der DOAK nimmt die antikoagulative Wirkung ähnlich rasch wie unter NMH ab. So ist 16–24 h nach der letzten DOAK-Einnahme nur noch eine geringe Beeinflussung der Hämostase zu erwarten, das ist kürzer als eine INR-Normalisierung nach oraler Gabe von Konaktion (dauert  $\geq$  24 h, bei i.v.-Gabe 8–12 h). **Neu** stehen nun auch spezifische Antidots für die DOAK zur Verfügung.

#### Leichte Blutung unter DOAK:

- Nächste DOAK-Dosis später verabreichen oder Behandlung abbrechen, je nach Notwendigkeit
- Blutungsrisiken evaluieren (z. B. optimierte Hypertonie-Einstellung, keine zusätzlichen TZFH oder NSAR wenn nicht indiziert) und begünstigende Faktoren behandeln.

#### Mittelschwer bis schwere Blutung, wie oben, ergänzend:

##### I. Basis-Massnahmen der Blutstillung: individuell angepasst an den Schweregrad und die Lage der Blutung:

- mechanische Kompression, chirurgischer/interventioneller Eingriff
- Flüssigkeitsersatz und hämodynamische Unterstützung
- Blutprodukte oder Transfusion von Blutkomponenten.

##### II. Spezifische Massnahmen:

- **Dabigatran** ist dialysierbar. Eine **Hämodialyse** kann daher nützlich sein, speziell wenn die Blutung mit akuter Niereninsuffizienz einhergeht
- **Prokoagulantien** bei lebensbedrohender oder trotz intensiver lokaler Blutstillungsmassnahmen nicht zu stoppender Blutung: Konzentrate der Faktoren II, VII, IX und X (z. B. Prothromplex<sup>®</sup>), aktivierter Faktor VII (Novoseven<sup>®</sup>) oder Konzentrate aktivierter Faktoren (Feiba<sup>®</sup>)
- **Spezifisches Antidot:** Idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>) **für Dabigatran** ist bereits zugelassen und wird in spezialisierten Zentren in Vorrat gehalten, für die F Xa-Hemmer befindet sich mit Andexanet ein Antidot in der späten Phase der klinischen Entwicklung. Der Einsatz beschränkt sich auf nicht kontrollierbare oder lebensbedrohliche Blutungen sowie auf Patienten, die sich einer Notoperation unterziehen müssen.

## 8. Handlungsempfehlungen DOAK (20–24)

	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Marcoumar®	LWMH
Vorhofflimmern	✓ DOAK 1. Wahl				✓ VKA 2. Wahl	Nicht indiziert
Mechanische Klappenprothese + mittel- höhergradige Mitralklappenstenose	Kontraindikation				✓	Nicht indiziert
Embolie/TVT	✓ DOAK und VKA gleichwertig Beachte: Dosierungsbesonderheit in initialer Therapiephase bei DOAK (→ Details Tabelle in Kapitel 1)					Zur Initialtherapie bei VKA, Edoxaban + Dabigatran
	Initial höhere Dosis	Initial Heparin	Initial höhere Dosis	Initial Heparin	Initial Heparin bis therapeut. INR	
Tumor & VTE	Bei verlängerter Erhaltungstherapie nach 6 Monaten optional Umstellung von LWMH auf DOAK od. VKA					✓
VTE-Prophylaxe	✓ Low dose bei Hüft-/ Knieersatz- OP	Derzeit keine Zulassung	✓ Low dose bei Hüft-/ Knieersatz- OP	Derzeit keine Zulassung	Nicht indiziert	✓
Niereninsuffizienz	✓	✓	✓	Cave: höhere renale Elimination (80 %) als übrige DOAK	✓	✓ Cave: GFR < 30 ml/min
	Beachte: Empfehlungen zu Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz siehe Tabelle in Kapitel 1					
DAPT Co-Medikation bei KHK+VHFli	Kombination mit ASS+Clopidogrel ist möglich Cave: für Kombination mit Prasugrel und Ticagrelor unzureichende Datenlage				✓	Nicht indiziert
St. n. GI-Blutung	✓	✓ Low dose Edoxaban	Cave: gegenüber Apixaban und low dose-Epixaban höheres GIB-Risiko		Cave: gegenüber Apixaban und low dose-Epixaban höheres GIB-Risiko	
Malcompliance	Cave: keine Laborkontrollen und damit keine Rückschlüsse auf Tbl.-Einnahme möglich				✓ Therapie-Überwachung durch INR-Monitoring	
Präferenz Tbl.-Einnahme 1 x/d	2 x tgl.	✓	✓	2 x tgl.	Ja, aber Komfort-Einbusse durch INR-Kontrollen	Nicht zutreffend

**Beachte:** Die Tabelle dient lediglich zur Orientierung und stellt einen vereinfachten Überblick dar. Es gibt keine Daten mit direktem Vergleich der verschiedenen DOAK untereinander und keine „one size fits all“-DOAK. Details und die Interpretation der Daten sind bitte dem Text zu entnehmen.

### Wann können DOAK eingesetzt werden?

- Bei **nicht-valvulärem Vorhofflimmern 1. Wahl**
  - Bei **akuter TVT** alternativ zu VKA (Vorteil bei begrenzter Behandlungsdauer, da keine überlappende NMH-Gabe bis zur wirksamen OAK erforderlich) oder bei
  - **Rezidivthrombose** unter Marcoumar
  - **Primärprophylaxe VTE bei orthopädischen Eingriffen.** Als Thromboseprophylaxe bei „internistischen“ Patienten oder zur Sekundärprophylaxe von VTEs bei Reisen haben die DOAK keine Zulassung
- Anmerkung zur Reiseprophylaxe:** In dem Bewusstsein, dass der Einsatz von NMH zur Prophylaxe im nicht-chirurgischen Setting nur die Zulassung für Patienten mit eingeschränkter Mobilität hat, werden zur Reiseprophylaxe mit vergleichbarer „Datenlage“ immer öfter auch DOAK eingesetzt, z. B. in Analogie zum ‚Innere Medizin-Trial‘ Rivaroxaban 10 mg. **Wichtig:** Der Patient ist über den Off-label-use aufzuklären, die Kosten werden **nicht** von der Krankenkasse übernommen.



- Umstellung von Marcoumar, wenn **Patient mit VKA schlecht einzustellen** ist ( $< 2/3$  im therapeutischen INR-Bereich) und/oder ein erhöhtes Risiko für Medikamenteninteraktionen hat.

### Wann sollen DOAK nicht verschrieben werden?

- Es ist davon auszugehen, dass der Benefit eines Wechsels auf DOAK bei schlecht eingestellten Patienten am grössten ist (21). **Eine jahrelang gut mit VKA eingestellte OAK (z. B. TTR > 75 %) sollte nicht umgestellt werden**
- **Bei Malcompliance ist von einer Therapieumstellung ebenfalls abzuraten**, weil dadurch die Möglichkeit eines INR-Monitorings entfällt und bei Auslassen einzelner Tabletten das Embolierisiko rasch ansteigen kann
- **DOAK sind nicht zugelassen für die mittlere und schwere Mitralstenose (früher als valvuläres Vorhofflimmern bezeichnet, der Begriff ist obsolet) und mechanische Klappenprothesen.**  
Nach mechanischem Herzklappenersatz traten unter Dabigatran mehr embolische Ereignisse, mehr Blutungen und mehr Todesfälle auf (22).  
Bioprothetische Klappen (ausser während der ersten 3 Monate postoperativ) und TAVI stellen hingegen keine Kontraindikation dar.

### Auswahl des «passenden» DOAK

Da es keine Studien zum Vergleich der verschiedenen DOAK untereinander gibt, kann man keines der Präparate speziell empfehlen.

Eine gewisse Orientierung bieten „**Real-World**“-Daten wie z. B. die amerikanische retrospektive Datenbankanalyse von Yao et al. (23) oder die deutsche CARBOS-Studie (24). In einer sog. „Propensity Score Matched“-Analyse wurden Patienten mit Vorhofflimmern unter Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban mit Patienten von potentiell gleichem Risiko im Praxisalltag unter Warfarin verglichen.

Bei der Analyse von Yao et al. von  $> 76'000$  Pat. zeigte sich das günstigste Nutzen-Sicherheitsprofil unter Apixaban vs Warfarin mit einer signifikant geringeren Rate an Schlaganfällen/systemischen Embolien (HR 0,67) als auch signifikant weniger Blutungen (konsistent bei major bleeding, GIB und intrakraniellen Blutungen). Dabigatran und Rivaroxaban hatten beide ein zu Warfarin vergleichbares Schlaganfallrisiko. Beide wiesen ebenfalls signifikant weniger intrakranielle Blutungen auf. Unter Dabigatran ebenfalls signifikant geringere Rate an major bleeding bei dem Warfarin vergleichbarer gastrointestinaler Blutungsrate. Unter Rivaroxaban waren gastrointestinalen Blutungen signifikant erhöht, major bleeding dem Warfarin vergleichbar.

In der CARBOS-Studie mit  $> 35'000$  Patienten war Apixaban – trotz im Vergleich älterer Patienten und höherer CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores als unter Dabigatran oder Rivaroxaban – ebenfalls mit signifikant niedrigeren Blutungsraten assoziiert: major bleeding im Vergleich zu VKA um 32 % reduziert (HR 0,68), GIB (HR 0,53) und any bleeding (HR 0,80). Unter Dabigatran und VKA gab es keine signifikanten Unterschiede. Unter Rivaroxaban traten signifikant mehr Blutungen gesamthaft (any bleeding HR 1,19) und gastrointestinale Blutungen (HR 1,39) auf.

Die **Auswahl** sollte zudem **individuell auf den Patienten, seine Komorbiditäten und Begleitmedikation abgestimmt** sein:

- Bei **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion** ist bei Substanzen mit einer hohen renalen Clearance wie Dabigatran ( $> 80$  %) Vorsicht geboten. Die F Xa-Hemmer bieten einen grösseren Sicherheits-Korridor (ca. 30 % renale Ausscheidung), wenn bei diesen Patienten eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion eintritt z. B. bei interkurrenter Erkrankung, Co-Medikation (NSAR!) oder Dehydratation mit entsprechender Akkumulation der Substanz. Bei schwerer Niereninsuffizienz empfehlen die ESC-GLs ab einer GFR  $< 30$  ml/min kein DOAK mehr zu geben. Eine Kontraindikation, gemäss Zulassungsstudien und Kompendium, besteht bei Dabigatran bei einer GFR  $< 30$ ml/min, bei den F Xa-Inhibitoren erst ab  $< 15$  ml/min.
- **Cave: gastrointestinale Blutungsanamnese!** Einsatz von DOAK nur mit Vorsicht und evtl. begleitender PPI-Gabe zu empfehlen, da in mehreren Studien gastrointestinale Blutungen gehäuft beobachtet wurden. Das GIB-Risiko war bei Prüfung verschiedener DOAK unterschiedlich und auch abhängig von der Dosierung (höhere Raten mit 2 x 150 mg Dabigatran in der RE-LY- und in der ROCKET-Studie mit 1 x 20 mg Rivaroxaban):  
Dabigatran 2 x 150 mg: HR 1,5  
Dabigatran 2 x 110 mg: HR 1,1  
Rivaroxaban 1 x 20 mg HR 1,39  
Apixaban 2 x 5 mg: HR 0,89  
Edoxaban 1 x 60 mg: HR 1,23  
Edoxaban 1 x 30 mg: HR 0,67

Daraus ergibt sich die Empfehlung, **bei Patienten mit einem erhöhten GIB-Risiko vorrangig Apixaban oder Edoxaban in niedriger Dosierung einzusetzen.**

## 9. Klinisch praktische Aspekte (25–28)

- Analog zur Quick-Karte empfiehlt sich die Abgabe eines **OAK-Ausweises**, da aufgrund der wegfallenden INR-Kontrollen die Gefährlichkeit des Medikamentes unterschätzt wird
- **Je schlechter die Nierenfunktion und je ausgeprägter die Polypharmazie, desto engmaschiger muss die Kreatininclearance** (<http://nierenrechner.de/egfr-rechner/aus-krea.html>) **gemessen werden**, bei alten Patienten oder eingeschränkter Nierenfunktion **mindestens alle 3–6 Monate**, plus zusätzlich bei kritischen Medikamentenumstellungen oder akuten Erkrankungen
- **Laborkontrollen unter DOAK**, empfohlen nach EHRC (10)
  - Gerinnungstests sind nicht notwendig!
  - Jährlich: Hb, Nieren- und Leberfunktion
  - Bei CrCl 30–60 ml/min, > 75 J., oder gebrechlich: 6-monatlich Nierenfunktion
  - Bei CrCl 15–30 ml/min: 3-monatlich Nierenfunktion
  - Bei passageren einflussnehmenden Ereignissen: Nieren- und/oder Leberfunktion
- **Rivaroxaban**
  - Xarelto®-Einnahme in der Dosierung 15 oder 20 mg soll zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit mit der Mahlzeit erfolgen (in der Dosierung 10 mg sowie alle anderen DOAK mit/ohne Nahrung möglich).

Obwohl es bei den DOAK weniger **Medikamenteninteraktionen** gibt als unter VKA, sind einige wichtige Ausnahmen zu beachten:

Medikamenteninteraktionen, welche eine Kontraindikation darstellen oder eine Dosisanpassung erfordern, adaptiert gemäss EHRA Practical Guide 2015 (10)				
	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Potentielle Wechselwirkungen</b>	Amiodaron Diltiazem Naproxen	Amiodaron Verapamil (Dosisreduktion) Chinidin Clarithromycin Erythromycin	Amiodaron (evtl. Dosisreduktion) Verapamil Chinidin Clarithromycin (Dosisreduktion) Erythromycin (Dosisreduktion) Dronedaron (Dosisreduktion) Azol Antimykotika (Dosisred.)	Amiodaron (wenn GFR < 50 ml/min)  Chinidin Clarithromycin Erythromycin Fluconazol
<b>Kontra-indikation</b>	Azol Antimykotika HIV Protease-Inhibitoren Rifampicin Johanniskraut Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital	Azol Antimykotika HIV Protease-Inhibitoren Rifampicin Johanniskraut Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital Dronedaron	HIV Protease-Inhibitoren Rifampicin Johanniskraut Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital	Azol Antimykotika HIV Protease-Inhibitoren Rifampicin Johanniskraut Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital

\* wenn möglich vermeiden

### DOAK und Komedikation mit Plättchenhemmern

#### Die Kombination von DOAK mit Plättchenhemmern ist möglich

In allen vier grossen Zulassungsstudien war der Benefit der DOAK bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) gegenüber VKA bzgl. Effizienz und Sicherheit mindestens gleich hoch, unabhängig davon, ob sie mit Aspirin komediziert wurden. Das Blutungsrisiko steigt ähnlich wie für die VKA um mindestens 60 %.

Die Pioneer-AF-PCI-Studie untersuchte Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wegen coronarer Intervention eine Triple-Therapie erforderlich ist. Unter Rivaroxaban mit Thrombozytenfunktionshemmer traten weniger Blutungen auf als unter der Standardtherapie (VKA mit DAPT) bei gleicher Wirksamkeit. Studien mit anderen DOAK in diesem Zusammenhang laufen noch.

Bei Patienten mit Indikation zur Antikoagulation bei VHF und elektiver PCI/Stent empfehlen die ESC-Guidelines eine 1-monatige Triple-Therapie (mit OAK + ASS + Clopidogrel) bzw. länger, wenn ein akutes Koronarsyndrom vorliegt. Abhängig vom individuellen Risiko des Patienten für ischämische Ereignisse bzw. Blutungen ist diese Empfehlung ggfls. anzupassen (10).



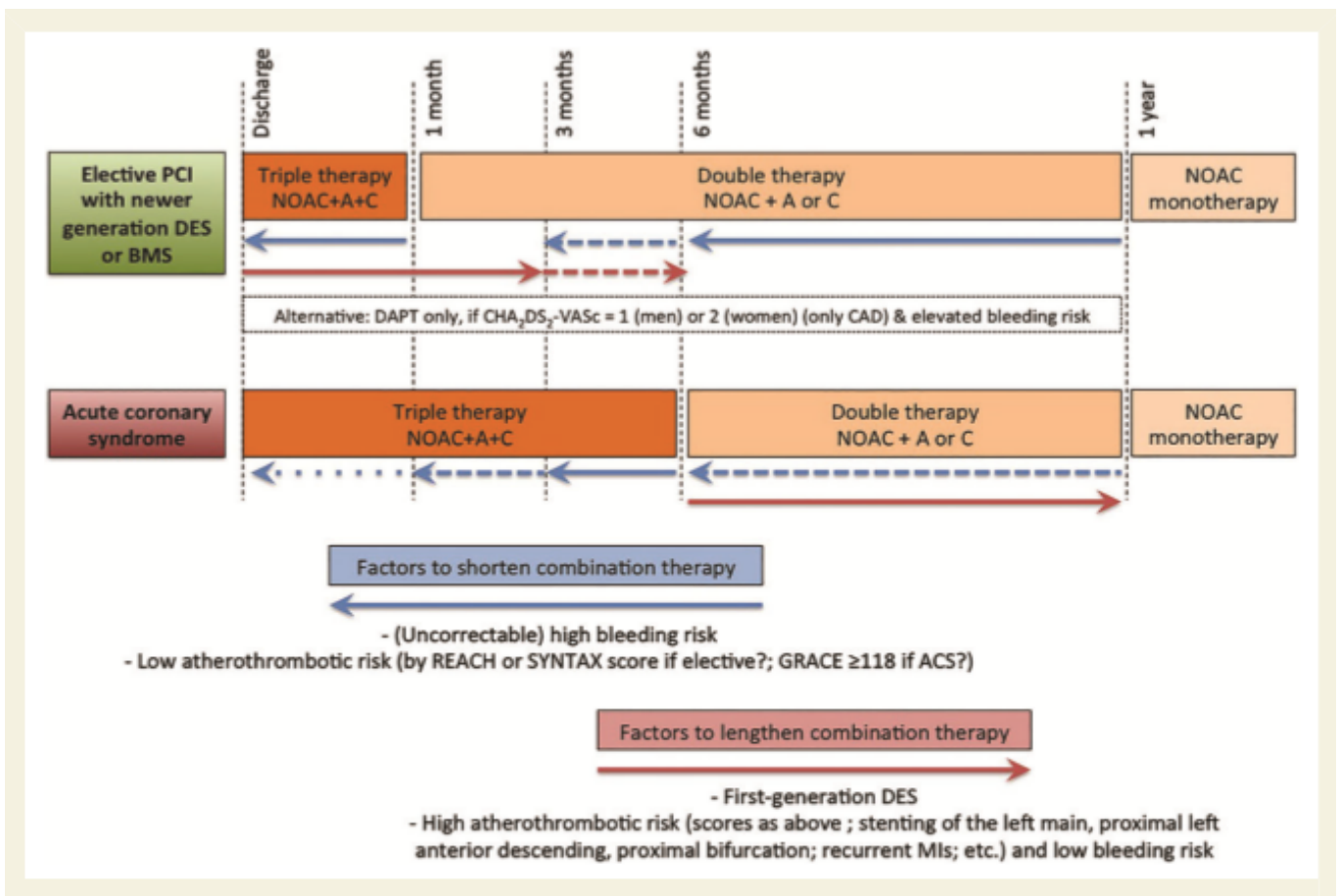


Abbildung aus Heidbuchel et al., Europace 2015; 17: 1467-1507 (10)

Aufgrund der Komplexität und Vielzahl möglicher Szenarien ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen oder dem Herzkatheterlabor im Zweifelsfall ratsam.

Eine Kombination von DOAK mit der neuen Generation ADP-Rezeptorantagonisten Prasugrel und Ticagrelor sollte aufgrund der unzureichenden Datenlage gegenwärtig nicht erfolgen.

### Wechsel zwischen verschiedenen Antikoagulantien

Von	Auf	Empfehlung
NMH	DOAK	NMH absetzen + DOAK-Therapie (in Dosis der Dauermedikation) zum Zeitpunkt der nächsten planmässigen Anwendung des NMH starten
VKA	DOAK	VKA-Behandlung absetzen + Start mit DOAK, sobald INR $\leq 2,5$ bei Edoxaban + Rivaroxaban INR $< 2$ bei Apixaban + Dabigatran
DOAK	anderes DOAK	Behandlung mit dem einen DOAK absetzen + alternatives DOAK zum Zeitpunkt der nächsten Gabe einleiten
DOAK	NMH	DOAK absetzen + Behandlung mit NMH zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Gabe des DOAK einleiten.
DOAK	VKA	Gleichzeitige Einnahme DOAK und VKA bis zum Erreichen des Ziel-INR. Während der ersten 2 Tage der Umstellung sollte die übliche Anfangsdosierung des VKA angewendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung, die sich an den INR-Werten orientiert. Der INR soll unmittelbar vor der nächsten DOAK-Gabe gemessen werden, um den Einfluss auf die INR-Messungen zu minimieren. <b>Besonderheit Apixaban:</b> Eliquis® soll mind. 2 d nach Beginn mit VKA beibehalten werden

	Besonderheit <i>Dabigatran</i> : Beginn der Behandlung mit VKA sollte gemäss GFR erfolgen: bei GFR $\geq$ 50 ml/min Beginn mit VKA 3 Tage vor Absetzen von Pradaxa, bei GFR $\geq$ 30 bis < 50 ml/min 2 Tage vor Absetzen.
--	--

	Besonderheit <i>Edoxaban</i> : Patienten die vor Umstellung eine reguläre 60 mg Dosis einnehmen, soll man eine 30 mg Dosis Lixiana® 1 x tgl. zusammen mit einer geeigneten VKA-Gabe verabreichen. Bei Patienten die bereits eine reduzierte 30 mg Dosis einnehmen: 15 mg Lixiana® 1 x tgl. zusammen mit geeigneter VKA-Gabe
--	---

### Was tun bei Dosierungsirrtümern (10)?

- **Wurde eine Dosis verpasst**, soll bei der nächsten regulären Einnahme keine doppelte Dosis genommen werden. Ein Nachholen der verpassten Dosis ist bis zur Hälfte des Dosierungsintervalls jedoch erlaubt, also bis zu 6 h bei 2 x (Apixaban, Dabigatran) bzw. bis 12 h bei 1 x tgl. Verabreichung (Edoxaban, Rivaroxaban). Ist das nicht mehr möglich, soll auf die Dosis ganz verzichtet werden
- **Wurde irrtümlich die doppelte Dosis eingenommen**, kann bei DOAK mit 2 x tgl. Einnahme die nächste geplante Dosis ausgelassen werden, und mit der übernächsten Dosis normal weitergeführt werden. Bei 1 x tgl. Dosierung sollte einfach der normale Zyklus weitergeführt werden
- **Weiss der Patienten nicht sicher, ob er die letzte Dosis eingenommen hat**, kann man bei einem DOAK mit 2 x tgl. Einnahme raten, mit dem regulären Schema nach 12 h normal weiterzufahren (also keine weitere Dosis zu nehmen). Bei einem DOAK mit 1 x tgl. Einnahme wird empfohlen, die fraglich ausgelassene Dosis nachzunehmen, da ansonsten eine potentiell längere Periode ohne relevanten Schutz besteht.

### Was tun bei vermuteter Überdosierung ohne Blutung\*?

- **Bei kurz zurückliegender Einnahme einer Überdosierung kommt bei allen DOAK Aktivkohle infrage.** Angesichts der kurzen Halbwertszeit der DOAK ist bei fehlender Blutung in den meisten Fällen eine abwartende Strategie vertretbar.  
\*oder wenn ein Gerinnungstest ein Blutungsrisiko anzeigt.

### Kardioversion bei mit DOAK behandelten Patienten

- Die ESC-Guidelines sehen vor, dass Patienten mit einem VHF von  $\geq$  48 h (oder unbekannter) Dauer für  $\geq$  3 Wo. eine Antikoagulation erhalten haben sollten, bevor eine Elektrokardioversion (EKV) durchgeführt wird
- Die bisher verfügbaren Daten aus den DOAK-Zulassungsstudien wie RE-LY, Rocket-AF und ARISTOTLE sowie einer spezifisch mit dieser Fragestellung durchgeführten Studie mit Rivaroxaban (25) zeigten keine Unterschiede bei den Raten von Stroke und systemischen Embolien im Vergleich zu VKA und deuten darauf hin, dass eine EKV unter DOAK sicher und ohne vorgängiges transösophageales Echo (TEE) durchgeführt werden kann
- Da die Einnahme bei den DOAK nicht mittels einfacher Gerinnungstests überprüfbar ist, müssen die zur EKV vorgesehenen Patienten eingehend zur vorangegangenen Medikamenteneinnahme befragt werden. Diese ist ausdrücklich zu dokumentieren. Bei Compliance-Bedenken hat vor Kardioversion eine TEE zum Thrombenausschluss zu erfolgen.

### DOAK-Einsatz nach Stroke

- **Nach intrazerebraler Blutung sind VKA und DOAK kontraindiziert, solange die Blutungsursache nicht beseitigt ist.** In Analogie zu den VKA kann die DOAK-Medikation 10–14 d nach einer intrazerebralen Blutung wieder aufgenommen werden, wenn das kardioembolische Risiko hoch ist und das Risiko für eine erneute Hirnblutung als klein eingeschätzt wird
- **Bei ischämischem Stroke hängt die Fortsetzung der Therapie von der Infarktgrösse ab.** Nach einer TIA kann die Antikoagulation nach 1 Tag wieder aufgenommen werden, nach einem kleinen Infarkt ohne Behinderung nach 3 Tagen, nach einem etwas grösseren Schlaganfall nach 6 Tagen, bei grossen Infarkten jedoch nicht vor 2 oder sogar 3 Wochen.

### DOAK in der Schwangerschaft/Stillzeit

- DOAK sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter nur mit einer sicher wirksamen Kontrazeption angewandt werden.

## Beeinflussung von Gerinnungstests durch Antikoagulantien (26, 27)

**Tab. 3** Antikoagulantien und die Beeinflussung verschiedener Tests der plasmatischen Gerinnung. (Modifiziert nach wiss. Vortragsfolie Prof. Hanno Riess und persönlicher Kommunikation)

Antikoagulanz (therapeutisch)	aPTT <sup>a</sup>	Quick <sup>a</sup>	INR <sup>a</sup>	TZ <sup>a,c</sup>	Anti-Faktor-Xa <sup>b</sup>
VKA	↑	↓↓	↑↑	–	–
UFH	↑↑	(↓)	(↑)	↑↑	↑↑
NMH	(↑)	–	–	(↑)	↑↑
Fondaparinux	–	–	–	–	↑↑
Apixaban	(↑)	(↓)	(↑)	–	↑↑
Rivaroxaban	(↑)	↓	↑	–	↑↑
Edoxaban	(↑)	(↓)	(↑)	–	↑↑
Dabigatran <sup>c</sup>	↑	(↓)	(↑)	↑↑↑	–

<sup>a</sup>Das Ausmaß der Testempfindlichkeit variiert stark in Abhängigkeit vom Medikamentenplasmaspiegel (Pharmakokinetik) und in Abhängigkeit von Testreagenz, Messinstrument und Ausgangshämostasie.<sup>b</sup>Medikamentenspezifisch kalibriertes chromogenes Testsystem.<sup>c</sup>Als kalibriertes Testsystem ist der Hemoclot®-Test verfügbar.

Beeinflussung des Testwerts: nicht –, kaum (↑), wenig ↑, mittel ↑↑, stark ↑↑↑ nach oben ↑ bzw. unten ↓.

aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR International Normalized Ratio, NMH niedermolekulare Heparine, TZ Thrombinzeit, UFH unfractioniertes Heparin, VKA Vitamin-K-Antagonisten.

Tabelle aus: Der Internist 9/2014

- Die DOAK haben zwar Auswirkung auf die meisten globalen Gerinnungstests, aber nicht proportional zu ihrer gerinnungshemmenden Wirkung, so dass die Tests nicht zur Kontrolle der Plasmakonzentration dieser Wirkstoffe verwendet werden können. Die Auswirkung der DOAK auf diese Tests korreliert mit deren Pharmakokinetik und Dosierungsschema mit 1 oder 2 x tgl. etwa 2–4 h nach der Einnahme auftretendem Spitzenspiegel, die im Verlauf der nachfolgenden Stunden wieder abklingen
- Möchte man die gerinnungshemmende Wirkung der DOAK quantitativ bestimmen (z. B. bei Hämorrhagie, chirurgischer Eingriff, Rezidiv eines thromboembolischen Ereignisses unter Therapie) sollte man für **-xabane** die Anti-Xa-Aktivität (chromogene Assays), für **-gatrane** eine standardisierte Thrombinzeit (z. B. Hemoclot-Test) messen
- Es gibt bis anhin keine Daten zu Cut-off-Werten, unterhalb welcher eine elektive Operation „sicher“ ist.  
**Wichtig** für die Interpretation der Gerinnungstests: dem Labor den Einnahmezeitpunkt der DOAK in Relation zur Blutentnahme mitteilen!

## Einfluss von DOAK auf Thrombophilie-Parameter (28)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Protein S (clotting)	↑↑	↑↑	↑↑
Freies Protein S-AG	-	-	-
Protein C (clotting)	↑	↑	↑
Protein C-chromogen	-	-	-
Lupus Antikoagulantien	↑↑	↑↑	↑ (↑)
APC-Resistenz (Ratio, aPTT-basiert)	↑↑	↑	(↑)

**CAVE:** falsch pos. Lupusantikoagulantien mit allen DOAK selbst bei niedrigen Restkonzentrationen.

## 10. Literatur

- Asmis L: Die neuen Antikoagulantien – Was muss der Praktiker wissen? Praxis 2011; 100 (16): 971–976.
- Horten Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer: Rivaroxaban zur Therapie bei tiefer Venenthrombose gleich gut wie herkömmliche Antikoagulation mit Heparin und Vitamin-K-Antagonist. Praxis 2011; 100 (16): 989–990.
- «Xa-tra-xa»: Chancen und offene Fragen bei neuen Antikoagulantien (Editorial). Praxis 2011; 100 (16): 947–947 947.
- Gerber B, Senn O: Moderne Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. Praxis 2011; 100 (19): 1161–1172.
- Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe (Editorial). Arzneiverordnung in der Praxis 2011; 38: 50-51.
- Steffel J, Braunwald E: Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism. Eur Heart J 2011; 32(16):1968-1976.
- Steffel J: Die neuen Antikoagulantien: Praktische Aspekte in der Anwendung. LEADING OPINIONS Kardiologie &

- Gefäßmedizin 2012; 2: 12-17.
8. Mannucci PM, Franchini M: Old and new anticoagulant drugs: a minireview. *Ann Med* 2011; 43: 116-123.
  9. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016, doi :10.1093/eurheartj/ehw210.
  10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, Advisors. 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; Oct;17(10):14671507.
  11. Hart RG et al.: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
  12. Ruff CT et al.: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
  13. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 363:2499-510, 2010.
  14. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al.: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 366:1287- 97, 2012.
  15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 369:799-808, 2013
  16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 368:709-18, 2013.
  17. van der Hulle, T., P.L. Den Exter, J. Kooiman, J.J. van der Hoeven, M.V. Huisman, and F.A. Klok, 2014a. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 12: 1116-1120.
  18. Wharin, C. and V. Tagalakis, 2014. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev.* 28: 1-8.
  19. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al.: Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal* 33:2821-30, 2012.
  20. DEGAM S1-Leitlinie: Neue orale Antikoagulantien. 9/2013 (gültig bis 9/2018)  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-0311\\_S1\\_Antikoagulantien\\_NOAK\\_2017-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0311_S1_Antikoagulantien_NOAK_2017-01.pdf).
  21. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al.: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376:975-83, 2010.
  22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine* 369:1206-14, 2013.
  23. Yao X. et al.: Effectiveness and safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725doi : 10.1161/JAHA.116.003725.
  24. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M: Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol.* 2017 Mar 14. [Epub ahead of print].
  25. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH, Investigators XV: Rivaroxaban vs. Vitamin k antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014; 35:3346-3355.
  26. Gouin-Thibault: Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost* 2014; 111(2):240-8.
  27. Chin PK, et al.: Coagulation assays and plasma fibrinogen concentrations in real-world patients with atrial fibrillation treated with dabigatran. *Br J Clin Pharmacol* 2014 Mar 5.
  28. Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S, Dwyre DM: The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays. *Am J Clin Pathol* 2013 Am J Clin Pathol. 2013 Jan;139(1):102-9.

## IMPRESSUM

Diese Guideline wurde im März 2018 aktualisiert.

© Verein mediX

**Herausgeber:**

Dr. med. Felix Huber

**Redaktion (verantw.):**

Dr. med. Uwe Beise

**Autorin:**

Dr. med. Andrea

Rosemann

Fachärztin FMH für

Kardiologie und Angiologie

Rämistrasse 34, 8001 Zürich

Universität Zürich

Institut für Hausarztmedizin

Pestalozzistrasse 24

8091 Zürich

Diese Guideline wurde ohne externe Einflussnahme erstellt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten gegenüber der Industrie oder anderen Einrichtungen oder Interessengruppen.

mediX Guidelines enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen für bestimmte Beschwerdebilder oder Behandlungssituationen. Jeder Patient muss jedoch nach seinen individuellen Gegebenheiten behandelt werden.

mediX Guidelines werden mit grosser Sorgfalt entwickelt und geprüft, dennoch kann der Verein mediX für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Gewähr übernehmen.

**Alle mediX Guidelines im Internet unter [www.medix.ch](http://www.medix.ch)**

Der Verein mediX ist ein Zusammenschluss von Ärztenetzen und Ärzten in der Schweiz

Verein mediX, Sumatrastr.10, 8006 Zürich

Rückmeldungen bitte an: [uwe.beise@medix.ch](mailto:uwe.beise@medix.ch)

**Diese Guideline wurde einem internen Peer-Review im Institut für Hausarztmedizin der Universität Zürich unterzogen und stellt eine offizielle Empfehlung des Instituts für die Anwendung in der Primärversorgung dar.**



Universität  
Zürich<sup>UZH</sup>



UniversitätsSpital  
Zürich