

GUIDELINE

Neue/Direkte Antikoagulantien (DOAK)

Erstellt von: Andrea Rosemann

Am: 07/2018

Zuletzt geändert: 01/2022

INHALTSVERZEICHNIS

1. Wirkstoffe, Vor- und Nachteile	2
2. DOAK und Vorhofflimmern	3
3. DOAK und Prävention/Therapie venöser Thromboembolien	4
4. DOAK und Tumorpatienten	4
5. DOAK und Niereninsuffizienz	4
6. Perioperatives Management.....	4
7. Blutungskomplikationen unter DOAK	5
8. Handlungsempfehlungen DOAK	77
9. Klinisch praktische Aspekte.....	9
10. Literatur	13
11. Impressum.....	14

Aktualisierung 1/2022

Andexanet alfa (Ondexxya®) ist neu in der Schweiz zugelassen worden. Damit steht neben Idarucizumab (Praxbind®) für den Faktor IIa-Inhibitor Dabigatran nun auch ein spezifisches Antidot für direkte Faktor-Xa-Hemmer bei lebensbedrohlichen oder nicht-kontrollierbaren Blutungen zur Verfügung (s. Kap. 7).

Aktualisierung 10/2020

„Real-World“-Daten weisen auf eine höhere Rate von Schlaganfällen und Mortalität bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern unter DOAKs im Vergleich zu Marcoumar hin. Mögliche Ursache könnte eine inadäquate Unterdosierung unter Versorgungsbedingungen sein (s. Kap. 2).

Aktualisierung 07/2019

Wichtige Mitteilung zur Arzneimittelsicherheit

DOAKs bei Antiphospholipid-Syndrom (APS) nicht empfohlen

Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse warnt Swissmedic vor der Anwendung von DOAKs bei Patienten mit APS (s. Kap. 8 und www.swissmedicinfo.ch).

Erweiterte Indikation für Rivaroxaban

Als Xarelto® vascular ist Rivaroxaban à 2.5 mg – in Kombination mit ASS – neu zugelassen zur Prävention schwerwiegender atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit KHK oder manifester peripherer arterieller Gefässerkrankung und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse (s. Tabelle Kap. 1).

Aktualisierung 02/2019

Wichtiger Hinweis: Antikoagulation bei Adipösen und Patienten nach bariatrischer OP

Bei einem BMI > 40 kg/m² oder Gewicht >120 kg empfehlen einige Fachgesellschaften (ISTH, EHRA) aufgrund limitierter Daten anstelle der DOAK den Einsatz von VKA.

Bei bariatrischen – oder aus anderer Indikation Darm(teil)resezierten – Patienten besteht das Risiko verminderter Wirkspiegel durch Malabsorption. Die Antikoagulation mit VKA und INR-Monitoring ist hier gegenüber DOAK gegenwärtig zu bevorzugen (s. Kap. 8).

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**
Apixaban (Eliquis®)	Nichtvalvuläres VHF	–	2 x 5 mg	Falls 2 der 3 Kriterien zutreffen: ➤ Kreatinin i. S. ≥ 133 µmol/l ➤ Alter ≥ 80 J. ➤ Gewicht ≤ 60 kg	2 x 2,5 mg	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			
Dabigatran (Pradaxa®)	Nichtvalvuläres VHF	–	2 x 150 mg	➤ GFR ≤ 50 ml/min oder ➤ Alter ≥ 80 J.	2 x 110 mg	GFR < 30 ml/min
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	NMH/Fondaparinux od. UFH mind. 5 d vor DOAK-Therapie	2 x 150 mg			
Edoxaban (Lixiana®)	Nichtvalvuläres VHF	–	1 x 60 mg	➤ GFR ≤ 50 ml/min oder ➤ Gewicht ≤ 60 kg oder ➤ Komedikation P-gp-Inhibitoren: Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin, Verapamil	1 x 30 mg	GFR < 15 ml/min
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	NMH/Fondaparinux od. UFH mind. 5 d vor DOAK-Therapie	1 x 60 mg			
Rivaroxaban (Xarelto®)	Nichtvalvuläres VHF	–	1 x 20 mg	GFR ≤ 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	1 x 20 mg	GFR ≤ 50 ml/min	1 x 15 mg	

		-> ED ab Wo 4: 1 x 20 mg				
	KHK oder periphere arterielle Gefässerkrankung (PAVK, Karotisstenose) mit hohem Ischämie-Risiko		2 x 2.5 mg mit 1 x ASS 100 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 < 30ml/min, bei den F Xa-Inhibitoren erst ab <15 ml/min.

Vorteile

- Feste Dosis, kein Therapiemonitoring
- Rascher Wirkbeginn (innerhalb 2–4 h) und rasches Ende der Wirksamkeit, damit
 - Günstig bei zu erwartender kurzer Therapiedauer (z. B. bei VTE mit OAK ≤ 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.**

Aktualisierung 10/2020

„Real-World“-Daten weisen auf eine höhere Rate von Schlaganfällen und Mortalität unter DOAKs im Vergleich zu Marcoumar hin. Mögliche Ursache könnte eine inadäquate Unterdosierung im Versorgungsalltag sein.

Abweichend zu den Ergebnissen in den o. g. RCTs, weist eine 2020 publizierte grosse deutsche Real-World-Studie (35) eine relativ um 32 % höhere Schlaganfallrate pro 1'000 Patientenjahre und mehr Todesfälle unter DOAK (73,5 versus 61,4 pro 1'000 Patientenjahre) bei den über +/- 1,5 a beobachteten 837'430 Versicherten auf. Die Blutungsrate unter DOAKs war kumulativ um 11% niedriger als unter VKA (Apixaban -29 %, Dabigatran -15 %, Edoxaban -26 %), ausser bei Rivaroxaban (+3 %).

Aus retrospektiven Versorgungsanalysen lassen sich jedoch keine validen Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit der Medikamente ableiten. Insbesondere auch, nachdem wie bereits bei vorgängigen Real-World-Studien, die zu ähnlichen Ergebnissen führten, keine Daten zu den Dosierungen der DOAKs erhoben wurden.

Das internationale GARFIELD-AF-Register dokumentiert aktuell eine Übersterblichkeit von 24 % bei Fehldosierung von DOAK, die mit 25 % bis 30 % relativ häufig vorkommt, und zwar meist als Unterdosierung (36).

3. DOAK und Prävention/Therapie venöser Thromboembolien

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 Kompendium 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

Beim perioperativen Management gilt es, das Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs gegen die Gefahr von Thromboembolien durch Unterbruch der Antikoagulation abzuwägen. Sehr gute praktische Empfehlungen gibt hier das Papier der EHRA, das auch zum Download unter 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"> • Zahnärztliche Eingriffe: Extraktion von 1–3 Zähnen, parodontale Eingriffe, Inzision eines Abszesses • Ophthalmologie: Katarakt- oder Glaukomoperation • Endoskopie ohne Chirurgie • Oberflächliche Chirurgie (z. B. Abszessinzision, kleine dermatologische Exzisionen)
Interventionen mit niedrigem Blutungsrisiko
<ul style="list-style-type: none"> • Endoskopie mit Biopsie • Prostata- oder Blasenbiopsie • Radiofrequenzablation bei supraventrikulärer Tachykardie • Angiografie • Schrittmacher oder ICD (ausser bei komplexer anatomischer Situation)
Interventionen mit hohem Blutungsrisiko
<ul style="list-style-type: none"> • Komplexe linksseitige Ablation (VHF, ventrikuläre Tachykardie) • Spinale oder epidurale Anästhesie • Diagnostische Lumbalpunktion • Thorakale und abdominelle Chirurgie • Grössere orthopädische Eingriffe • Leberbiopsie, transurethrale Prostataresektion • Nierenbiopsie

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 Trogspegel (≥ 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% [§] 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 ≥ 24 h, bei i.v.-Gabe 8–12 h). **Neu** stehen nun auch spezifische Antidote 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[®]), aktivierter Faktor VII (Novoseven[®]) oder Konzentrate aktivierter Faktoren (Feiba[®])

Aktualisierung 01/2022

- **Spezifisches Antidot:** Idarucizumab (Praxbind[®]) steht bereits seit längerem als spezifisches Antidot für den F IIa-Inhibitor Dabigatran zur Verfügung. Neu wurde nun Andexanet alfa (Ondexxya[®]) als Antidot für F Xa-Hemmer die Zulassung in der Schweiz erteilt. Der Einsatz beschränkt sich auf nicht kontrollierbare oder lebensbedrohliche Blutungen. Die Verabreichung erfolgt intravenös und ist spezialisierten Zentren vorbehalten.

In der Zulassungsstudie ANNEXA4 (37) zur Anwendung von Andexanet bei kritischen Blutungen unter FXa-Hemmern war die Mehrheit der Patienten mit Apixaban und Rivaroxaban behandelt und führte bei diesen zu einer gegenüber Placebo hochsignifikanten Senkung der Anti-FXa-Aktivität innerhalb weniger Minuten. Nur ca. 10 % standen unter Therapie mit den F Xa-Hemmern Edoxaban oder dem NMH Enoxaparin, sodass die Anwendung hier zwar möglich, aufgrund unzureichender Fallzahl aber nicht empfohlen ist. Thromboembolische potentiell lebensbedrohliche Ereignisse unter Andexanet – 10 % erlitten Thromboembolien, damit vergleichbar einer Therapie mit Prothrombinkomplex; 14 % davon starben innert 30 d. Andexanet ist nur **befristet bis 2023** zugelassen, bis weitere Daten vorliegen.

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 Mitralstenose	Kontraindikation				✓	Nicht indiziert
Embolie/TVT	✓ DOAK und VKA gleichwertig (Ausnahme Antiphospholipidsyndrom: Hier VKA, keine DOAKs) 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

Adipositas BMI > 40 oder > 120 kg					✓	
---	--	--	--	--	---	--

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 Mitralklappenstenose (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.

Aktualisierung 02/2019

- **Antikoagulation bei Adipösen**
Übergewichtige, insbesondere schwer Adipöse waren in den Zulassungsstudien der DOAK unterrepräsentiert. Trotz limitierter Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Population gibt die Fachinformation (Kompendium) – anders als bei niedrigem Körpergewicht – keine Empfehlung zur Dosisanpassung oder Restriktion bei Übergewichtigen. Die Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) und die European Heart Rhythm Association (EHRA) empfehlen bei einem BMI > 40 kg/m² oder Gewicht > 120 kg anstelle der DOAK den Einsatz von VKA oder (im klinischen Alltag schwer praktikabel) substanzspezifische Spiegelmessungen zur Überprüfung der Wirksamkeit (29, 30).
- **Bariatrische/Darm(teil)resezierte Patienten**
Auch bei dieser Patientengruppe gibt es nur begrenzte Daten – es bleibt fraglich, ob trotz Malabsorption bei verkleinerter intestinaler Austauschoberfläche ausreichende Wirkspiegelprofile erreicht werden, harte Endpunktstudien fehlen (31–33).

mediX empfiehlt: Aufgrund unzureichender Studiendaten sollte bei Adipösen mit einem BMI > 40 kg/m² oder Gewicht > 120 kg sowie bei bariatrischen – oder aus anderer Indikation Darm(teil)resezierten – Patienten den VKA gegenüber den DOAK der Vorzug gegeben werden. Das INR-Monitoring ermöglicht eine Anpassung auf verändertes Körpergewicht respektive intestinale Absorption.

Aktualisierung 07/2019

DOAKs bei Antiphospholipid-Syndrom (APS) nicht empfohlen

Eine multizentrische Studie mit Rivaroxaban bei Patienten mit St. n. Thrombose und Diagnose eines APS wurde aufgrund einer erhöhten Rate thromboembolischer Ereignisse im Vergleich zu Warfarin vorzeitig beendet (34). Für die anderen DOAKs gibt es keine abgeschlossenen klinischen Studien bei Patienten mit APS, weshalb Swissmedic die Anwendung von DOAKs (betrifft alle „-xabane“ und den Thrombininhibitor Dabigatran) bei APS nicht empfiehlt

und bei Indikation zur fortgesetzten Sekundärprophylaxe bei diesen Patienten zur Umstellung auf VKA rät (www.swissmedicinfo).

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 CHA2DS2-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 < 30ml/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 (Nierenrechner.de) 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
Potentielle Wechselwirkungen	Amiodaron Diltiazem Naproxen	Amiodaron Verapamil (Dosisreduktion) Chinidin Clarithromycin Erythromycin	Amiodaron (evtl. Dosisreduktion) Verapamil Chinidin Clarithromycin (Dosisreduktion) Erythromycin (Dosisreduktion) Dronedaron (Dosisreduktion) Azol Antimykotika (Dosisreduktion)	Amiodaron (wenn GFR < 50 ml/min) Chinidin Clarithromycin Erythromycin Fluconazol
Kontra-indikation	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).

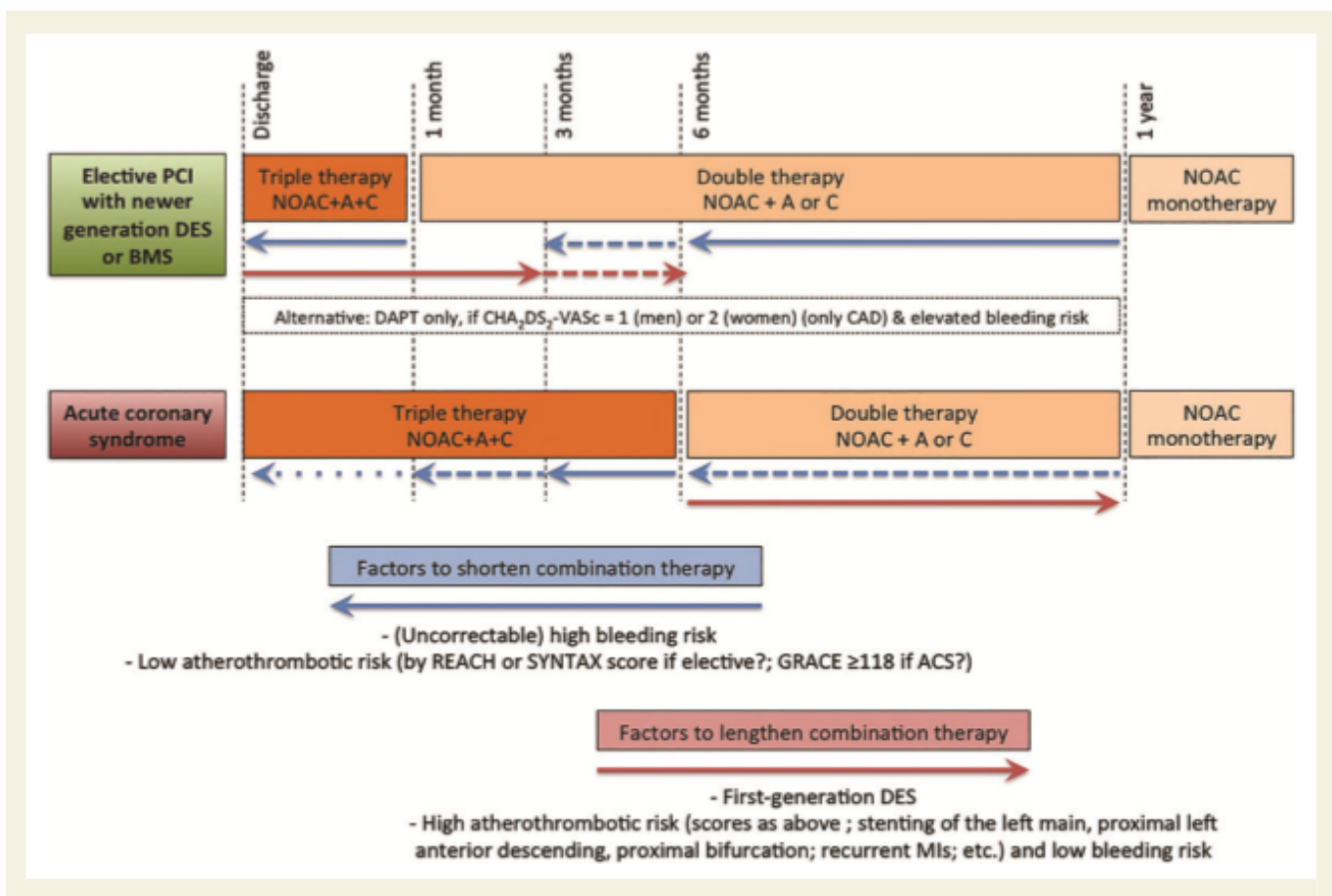


Abbildung aus: Heidebuchel et al., Europace 2015; 17: 1467-1507 (10)

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

		<p>Besonderheit Apixaban: Eliquis® soll mind. 2 d nach Beginn mit VKA beibehalten werden</p> <p>Besonderheit Dabigatran: Beginn der Behandlung mit VKA sollte gemäss GFR erfolgen: bei GFR ≥ 50 ml/min Beginn mit VKA 3 Tage vor Absetzen von Pradaxa, bei GFR ≥ 30 bis < 50 ml/min 2 Tage vor Absetzen</p> <p>Besonderheit Edoxaban: 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</p>
--	--	---

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 ≥ 48 h (oder unbekannter) Dauer für ≥ 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 Antikoagulanzen und die Beeinflussung verschiedener Tests der plasmatischen Gerinnung. (Modifiziert nach wiss. Vortragsfolie Prof. Hanno Riess und persönlicher Kommunikation)

Antikoagulanz (therapeutisch)	aPTT ^a	Quick ^a	INR ^a	TZ ^{a,c}	Anti-Faktor-Xa ^b
VKA	↑	↓↓	↑↑	–	–
UFH	↑↑	(↓)	(↑)	↑↑	↑↑
NMH	(↑)	–	–	(↑)	↑↑
Fondaparinux	–	–	–	–	↑↑
Apixaban	(↑)	(↓)	(↑)	–	↑↑
Rivaroxaban	(↑)	↓	↑	–	↑↑
Edoxaban	(↑)	(↓)	(↑)	–	↑↑
Dabigatran ^c	↑	(↓)	(↑)	↑↑↑	–

^aDas Ausmaß der Testempfindlichkeit variiert stark in Abhängigkeit vom Medikamentenplasmaspiegel (Pharmakokinetik!) und in Abhängigkeit von Testreagenz, Messinstrument und Ausgangshämostase. ^bMedikamentenspezifisch kalibriertes chromogenes Testsystem. ^cAls 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

1. Asmis L: Die neuen Antikoagulantien – Was muss der Praktiker wissen? Praxis 2011; 100 (16): 971–976.
2. 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.
3. «Xa-tra-xa»: Chancen und offene Fragen bei neuen Antikoagulantien (Editorial). Praxis 2011; 100 (16): 947–947 947.
4. Gerber B, Senn O: Moderne Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. Praxis 2011; 100 (19): 1161–1172.
5. Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe (Editorial). Arzneiverordnung in der Praxis 2011; 38: 50-51.
6. Steffel J, Braunwald E: Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. Eur Heart J 2011; 32(16):1968-1976.
7. Steffel J: Die neuen Antikoagulanzen: 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/053-031I_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.
29. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1308–13
30. *European Heart Journal* (2018) 39, 1330–1393 doi:10.1093/eurheartj/ehy136
31. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, Moll S. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery. A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med.* 2017;130:517–24
32. Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:343–51
33. American Society for M, Bariatric Surgery Clinical Issues C. ASMBS updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:493–7
34. Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome (TRAPS), *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02157272*; *Blood.* 2018 Sep 27;132 (13):1365-1371
35. Pasche LM, et al.: Comparing stroke prevention therapy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation: a nationwide retrospective observational study. [BMC Med](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01854-1) 18, 254 (2020)
36. Camm AJ, et al.: Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Sep, 76 (12) 1425–1436.
37. Connolly SJ, et al.; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1326-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30730782; PMCID: PMC6699827.

IMPRESSUM

Diese Guideline wurde im Januar 2022 aktualisiert.

© Verein mediX

Herausgeber

Dr. med. Felix Huber

Redaktion

Dr. med. Uwe Beise

PD Dr. med. Corinne Chmiel

Dr. med. Maria Huber

Autorin

Dr. med. Andrea Rosemann

Fachärztin FMH für

Kardiologie und Angiologie

Praxis: 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

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

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



Universität
Zürich^{UZH}

USZ Universitäts
Spital Zürich