

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**NOAK zur Schlaganfallprävention
bei Patienten mit nicht-valvulärem
Vorhofflimmern – ein Vergleich //**
**NOAK in Prevention of Stroke in
Adults with Non-Valvular Atrial
Fibrillation – A Comparison**

Bergler-Klein J

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2016; 23*

(11-12), 270-278

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

ARTERIOprotect

AB-LIFE®

Cholesterinsenkung MIT DER KRAFT DES MIKROBIOMS

- Natürliche Cholesterinsenkung
auf Basis von Milchsäurebakterien
- Durch **Verstärkung physiologischer
Stoffwechselprozesse**
- **LDL-C: -14,65 %¹**

Geeignet für PatientInnen:

- mit **leichtem bis mittlerem
Cholesterin-Risiko**
- wenn andere cholesterinsenkende
Maßnahmen nicht möglich sind
- Keine Neben- und Wechselwirkungen
bekannt – **mit Statinen kombinierbar**



 **Sanova**
Gesundheit richtig bewegen

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung erhöhter Cholesterinwerte.

¹ Fuentes MC et al., Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 9 (2016) 125–135

www.arterioprotect.at

NOAK zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern – ein Vergleich

J. Bergler-Klein

Kurzfassung: In Österreich sind die NOAK (Nicht-Vitamin-K-orale Antikoagulantien) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban u. a. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Meta-Analysen zeigen, dass NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) das Risiko für Schlaganfall und intrakranielle Blutungen sowie die Mortalität signifikant verringern, dies bei einem statistisch vergleichbaren, tendenziell geringeren Risiko für schwere Blutungen und einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Zwischen den NOAK bestehen gewisse Unterschiede unter anderem hinsichtlich ihrer klinischen Effekte im Vergleich zu VKA. Für Dabi-

gatran steht erstmals für ein NOAK ein spezifisches Antidot bei schweren Blutungen zur Verfügung. Die wesentlichen Differenzierungsmerkmale der verschiedenen NOAK sind in diesem Artikel zusammengefasst.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, Antikoagulation, NOAK, Schlaganfall, Antidot

Abstract: NOAK in Prevention of Stroke in Adults with Non-Valvular Atrial Fibrillation – A Comparison. In Austria the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban are licensed among other indications for the prevention of stroke and systemic embolism in

adults with non-valvular atrial fibrillation. Meta-analyses show that compared to vitamin K antagonists (VKA) NOAC reduce the risk of stroke, intracranial hemorrhage and mortality, show a trend to a reduction in risk of major bleedings and slightly increase the risk of gastrointestinal bleedings.

NOAC differ e.g. in terms of efficacy compared to VKA. For dabigatran the first specific NOAC antidote is available for the case of severe bleeding. This publication gives an overview over the most important distinguishing characteristics in different NOACs. **J Kardiol 2016; 23 (11–12): 270–8.**

Key words: atrial fibrillation, anticoagulation, NOAC, stroke, antidote

■ Einleitung

Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVVHF) mit erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern (VHF) (CHA_2DS_2-VASc -Score ≥ 2) ist eine antithrombotische Therapie zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Thromboembolien indiziert [1, 2]. NVVHF ist definiert als VHF, das weder durch eine rheumatische Mitralklappenerkrankung noch durch einen mechanischen Klappenersatz oder eine Mitralklappenrekonstruktion bedingt ist [3].

NOAK (Nicht-Vitamin-K-orale Antikoagulantien) stehen in dieser Indikation seit einigen Jahren als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Verfügung [4–7]. Neben dem besseren Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu VKA zeichnen sich NOAK durch einen vorhersagbaren Effekt aus, der ein routinemäßiges Monitoring überflüssig macht, sowie durch weniger Interaktionen mit Nahrungsmitteln oder Medikamenten und durch eine kürzere Halbwertszeit als VKA [1, 2].

In Österreich sind Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVVHF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus oder symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse \geq II), zugelassen

Tabelle 1: CHA_2DS_2-VASc -Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos. Erstellt nach Daten aus [1].

Congestive heart failure	kongestive Herzinsuffizienz	1 Punkt
Hypertension	Hypertonie	1 Punkt
Age	Alter > 75 Jahre	2 Punkte
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	1 Punkt
Stroke/TIA	Schlaganfall/TIA	2 Punkte
Vascular disease	Gefäßerkrankung, z. B. PAVK, Herzinfarkt, schwere Aortenverkalkung	1 Punkt
Age: 65–74	Alter	1 Punkt
Sex category	Frauen	1 Punkt

Bei einem CHA_2DS_2-VASc -Score ≥ 2 ist eine orale Antikoagulation indiziert, bei einem Score von 1 empfohlen.
TIA: transiente ischämische Attacke

[4–7]. Die internationalen Guidelines zum Management von Patienten mit VHF sehen den Einsatz von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit NVVHF mit vorangegangenem Schlaganfall, bei Patienten nach transienter ischämischer Attacke (TIA) und bei Patienten mit einem CHA_2DS_2-VASc -Score von ≥ 2 vor (Tab. 1) [8]. In der Regel erreichen Patienten mit NVVHF diesen Score.

Meta-Analysen von randomisierten, kontrollierten Studien mit Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban belegen, dass die Klasse der NOAK im Vergleich zu Warfarin das Risiko für Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) und intrakranielle Blutungen („intracranial hemorrhage“, ICH) sowie die Gesamtmortalität signifikant verringern, dies bei einem für die Gesamtgruppe der NOAK statistisch vergleichbaren, tendenziell geringeren Risiko für schwere Blutungen [9, 10].

Eingelangt am 28. Jänner 2016; angenommen nach Revision am 23. April 2016

Aus der Abteilung für Kardiologie, Med. Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Jutta Bergler-Klein, Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Med. Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: Jutta.bergler-klein@meduniwien.ac.at

Tabelle 2: Dosierung der Nicht-Vitamin-K-oralen Antikoagulantien (NOAK).

	Standard-dosis	Reduzierte Dosis	Indikation für eine Dosisreduktion	Einschränkung der Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz
Apixaban [4]	5 mg	2,5 mg 2× tägl.	– Patienten, die ≥ 2 der folgenden Kriterien erfüllen: • Alter ≥ 80 Jahre • Körpergewicht ≤ 60 kg • Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl – Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min)	Nicht empfohlen bei Patienten mit CrCl < 15 ml/min
Dabigatran [5]	150 mg	110 mg 2× tägl. Dosiswahl nach Abschätzung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos	– Patienten ≥ 80 Jahre – Bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil – Patienten zwischen 75 und 80 Jahren – Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min) – Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux – Andere Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko	Kontraindiziert bei CrCl < 30 ml/min
Edoxaban [6]	60 mg	30 mg	– Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 15–50 ml) – Patienten mit Körpergewicht ≤ 60 kg – Bei gleichzeitiger Gabe von (P-gp-) Inhibitoren wie Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol [6]	Nicht empfohlen bei CrCl < 15 ml/min oder Dialysepatienten
Rivaroxaban [7]	20 mg	15 mg	– Patienten mit CrCl ≤ 50 ml/min	Nicht empfohlen bei CrCl < 15 ml/min

CrCl: Kreatinin-Clearance

Unter Apixaban, Dabigatran 110 mg und Edoxaban war das Risiko für schwere Blutungen statistisch signifikant verringert [11–14]. Mit Ausnahme von Apixaban und Dabigatran 110 mg erhöhten NOAK in klinischen Studien das Risiko für gastrointestinale Blutungen [5, 9–11].

Zwischen den einzelnen NOAK bestehen einige weitere klinisch relevante Unterschiede – nicht nur im Hinblick auf die Dosierung, sondern auch hinsichtlich ihres Effekts auf klinische Endpunkte, die Anwendbarkeit bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und die Verfügbarkeit eines spezifischen Antidots.

■ Dosierung und Einnahmeintervall

Zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit NVVHF sind NOAK in folgenden, im Rahmen der Zulassungsstudien geprüften Dosierungen zugelassen und empfohlen:

- Apixaban 5 mg (2,5 mg) 2× tägl. [4]
- Dabigatran 150 mg und Dabigatran 110 mg 2× tägl. [5] (Besonderheit der Studie: beide zugelassenen Dosierungen wurden prospektiv randomisiert untersucht [11])
- Edoxaban 60 mg (30 mg) 1× tägl. [6]
- Rivaroxaban 20 mg (15 mg) 1× tägl. [7]

Die in Klammern angegebenen reduzierten Dosierungen sollen bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zum Einsatz kommen (Tab. 2).

In Bezug auf die unterschiedlichen Einnahmemodi wird diskutiert, dass bei 2× tägl. Einnahme eines NOAK ein geringeres Risiko für gefährlich hohe Spitzen- oder Talspiegel be-

steht als bei 1× tägl. Einnahme. Zwar wird bei 2× tägl. Einnahme häufiger auf die Einnahme einzelner Dosen vergessen, die Wirkung beim Vergessen einzelner Tabletten ist aber konstanter als bei 1× tägl. Einnahme, da das Vergessen einer Einzeldosis bei einem Regime mit 2× tägl. Einnahme einen geringeren Einfluss auf die Wirkung der Substanz hat als bei einem Regime mit 1× tägl. Einnahme [15, 16].

Aufgrund der pharmakokinetischen Konsequenzen weist die 2× tägl. Gabe eines NOAK wahrscheinlich ein ausgewogeneres Nutzen-Risiko-Profil auf als die 1× tägl. Gabe [14].

■ Wirksamkeit und Sicherheit von NOAK in klinischen Studien

Alle NOAK verringern das Risiko von Patienten mit NVVHF für intrazerebrale Blutungen um 50–70 %, wie die Zulassungsstudien zu Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban zeigen [11–13, 17]. Wie in Tabelle 3 dargestellt, unterscheiden sich NOAK aber zum Teil in ihrem präventiven Effekt auf Schlaganfälle und systemische Embolien, in ihrem Risiko für schwere und für gastrointestinale Blutungen sowie in ihrem Effekt auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität jeweils im Vergleich zu Warfarin. Direkte Vergleichsstudien zwischen NOAK fehlen. Auf indirekte Vergleichsstudien wird in dieser Übersicht nicht eingegangen, da sie zumeist auf statistischen Überlegungen beruhen und keine gesicherte Aussage über die klinische Wertigkeit zulassen. Von Bedeutung sind allerdings Registerstudien. Dies vor allem dann, wenn sie die in prospektiv-randomisierten klinischen Studien generierten Ergebnisse bestätigen können (siehe unten).

Tabelle 3: Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban (ARISTOTLE [11]), Dabigatran (RE-LY [13]), Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48 [12]) und Rivaroxaban (ROCKET AF [17])

	Schlaganfall oder systemische Embolie	Ischämischer Schlaganfall	Schwere Blutungen	GI-Blutungen	Intrakranielle Blutungen	Myokardinfarkte	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität
Effekte versus Warfarin								
Apixaban 5 mg 2x tägl.	↓ HR = 0,79 p < 0,01*	vergleichbar	↓ HR = 0,69 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,42 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,89 (CI: 0,76–1,04) p: n.a.	↓ HR = 0,89
Dabigatran 110 mg 2x tägl.	vergleichbar	vergleichbar	↓ HR = 0,80 p = 0,003	vergleichbar	↓ HR = 0,31 p < 0,001	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar
Dabigatran 150 mg 2x tägl.	↓ HR = 0,66 p < 0,001	↓ HR = 0,76 p = 0,03	vergleichbar	↑ HR = 1,50 p < 0,001	↓ HR = 0,40 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,85 p = 0,04	vergleichbar
Edoxaban 30 mg	vergleichbar	↑ HR = 1,41 p < 0,001	↓ HR = 0,47 p < 0,001	↓ HR = 0,67 p < 0,001	↓ HR = 0,30 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,85 p = 0,008	↓ HR = 0,87 p = 0,006
Edoxaban 60 mg	vergleichbar	vergleichbar	↓ HR = 0,80 p < 0,001	↑ HR = 1,23 p = 0,03	↓ HR = 0,47 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,86 p = 0,013	vergleichbar
Rivaroxaban 20 mg 1x täglich	HR = 0,79 p < 0,001	vergleichbar	vergleichbar	↑ HR: n.a. p < 0,001	↓ HR = 0,67 p = 0,02	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar

n. a.: nicht angegeben; * für Überlegenheit

Prävention von Schlaganfällen (ischämisch und hämorrhagisch) oder systemischen Embolien

Folgende NOAK senkten in den Zulassungsstudien das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien gegenüber Warfarin: Apixaban (ARISTOTLE [11]) und Dabigatran 150 mg (RE-LY [13]). Als ebenso effektiv wie Warfarin erwiesen sich Dabigatran 110 mg [13], Edoxaban in beiden Dosierungen (ENGAGE AF-TIMI 48 [12]) und Rivaroxaban (ROCKET AF [17]).

Prävention des ischämischen Schlaganfalls

Nur für Dabigatran 150 mg konnte eine Reduktion des Risikos für ischämischen Schlaganfall gezeigt werden (–24 %; p = 0,0351) [13]. Ischämische Schlaganfälle machen rund 90 % aller Schlaganfälle aus und sind der eigentliche Grund, Patienten mit NVVHF zu antikoagulieren [18]. Unter Edoxaban 30 mg traten signifikant mehr ischämische Schlaganfälle auf als unter Warfarin (+41 %; p < 0,001) [12]. Diese Dosis sollte daher nur unter bestimmten Voraussetzungen zum Einsatz kommen. Unter Apixaban [11], Dabigatran 110 mg [13], Edoxaban 60 mg [12] und Rivaroxaban [17] waren ischämische Schlaganfälle vergleichbar häufig wie unter Warfarin.

Schwere Blutungen

Das Risiko für schwere Blutungen im Vergleich zu Warfarin reduzierten Apixaban [11], Dabigatran 110 mg [13] sowie Edoxaban in beiden Dosierungen [12]. Ein vergleichbares Risiko für schwere Blutungen bestand unter Dabigatran 150 mg [13] und Rivaroxaban [17].

Gastrointestinale Blutungen

Unter Apixaban [11] und unter Dabigatran 110 mg [13] waren Blutungen vergleichbar häufig wie unter Warfarin. Ein höheres

Risiko für gastrointestinale Blutungen wurde für Dabigatran 150 mg [13], Edoxaban 60 mg [12] und für Rivaroxaban [17] dokumentiert.

Intrakranielle Blutungen

Alle vier NOAK verringerten das Risiko für intrakranielle Blutungen im Vergleich zu Warfarin signifikant [11–13, 17].

Myokardinfarkte

Die Myokardinfarktrate lag in den Zulassungsstudien unter allen vier NOAK auf Warfarin-Niveau [11–13, 17].

■ Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität

Apixaban reduzierte die Gesamtmortalität, nicht aber die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Warfarin [11]. Edoxaban 60 mg verringerte die kardiovaskuläre Mortalität, nicht aber die Gesamtmortalität gegenüber Warfarin [12]. Unter Edoxaban 60 mg [12], beiden Dosierungen von Dabigatran [13] und unter Rivaroxaban [17] lag die Gesamtmortalität auf Warfarin-Niveau, wobei Dabigatran 150 mg das Signifikanzniveau für die Reduktion der Gesamtmortalität knapp verfehlte. Unter Dabigatran 150 mg war die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Warfarin erniedrigt, unter Dabigatran 110 mg gleich hoch wie unter Warfarin [13].

Zu Dabigatran liegt eine ergänzende Analyse von Lip et al. [19] vor, die – basierend auf den Daten der RE-LY-Studie – den Effekt von Dabigatran bei Verwendung gemäß der europäischen Zulassung zeigt. Gemäß dem von der EMA empfohlenen Dosierungsschema wäre Dabigatran nicht nur in Bezug auf die

Wirksamkeit (Vermeidung von Schlaganfällen), sondern auch hinsichtlich der Reduktion von schweren Blutungen und der Gesamtmortalität Warfarin signifikant überlegen. Das Risiko für gastrointestinale Blutungen lag auf dem Niveau von Warfarin [19].

Risikoreduktion durch Dabigatran in dem von der EMA vorgesehenen Dosisregime *versus* Warfarin (*Post-hoc*-Analyse der RE-LY-Studie) [19]:

Schlaganfall: -26 % (HR 0,60–0,91)
Schwere Blutungen: -15 % (HR 0,73–0,98)
Mortalität: -14 % (HR 0,75–0,98)

Dosierung gemäß EMA-Empfehlung:

- Dabigatran 110 mg 2× tägl. bei Alter ≥ 80 Jahren ODER HAS-BLED-Score ≥ 3 ODER Therapie mit Verapamil
- Dabigatran 150 mg 2× tägl. bei Alter < 80 Jahren UND HAS-BLED-Score < 3

■ Wirksamkeit und Sicherheit von NOAK unter Alltagsbedingungen (Registerdaten)

Die Charakteristika der Patientenkollektive klinischer Studien decken sich nicht immer mit jenen von Patienten, die im klinischen Alltag behandelt werden.

Studienkollektive versus Patienten im klinischen Alltag

In die Studien RE-LY und ARISTOTLE waren Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem CHADS₂-Score eingeschlossen. Sie umfassten somit alle Risikogruppen (CHADS₂-Score median 2,1; jeweils etwa 1/3 CHADS₂-Score 0/1, 2 und > 3) [11, 12].

Die Ein- und Ausschlusskriterien der ROCKET-Studie waren hingegen so gewählt, dass ein stärker erkranktes Patientenkollektiv eingeschlossen wurde (CHADS₂-Score median 3,5; fast 90 % der Patienten mit CHADS₂-Score > 3) [14]. Im klinischen Alltag ist der Anteil der Patienten mit sehr hohem Risiko (diese sind auch in RE-LY und ARISTOTLE abgebildet) weit geringer als jener der Patienten mit geringerem Risiko [20, 21]. Diese Patienten sind in der ROCKET-Studie faktisch nicht vertreten.

Real-Life-Daten zu NOAK

Real-Life-Daten aus Registern oder Post-Marketing-Analysen liefern wichtige Zusatzinformationen, die Aussagen über Wirksamkeit und Sicherheit von NOAK unter Alltagsbedingungen ermöglichen.

Einer am ESC 2015 in London vorgestellten Auswertung einer großen US-amerikanischen Versicherungsdatenbank zum Blutungsrisiko unter Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten mit NVVHF unter Alltagsbedingungen mit 8785 Patienten unter Apixaban, 20.963 unter Dabigatran und 30.529 unter Rivaroxaban zufolge scheint Rivaroxaban in den ersten sechs Monaten nach Therapiebeginn im Vergleich zu Apixaban das Risiko für schwere Blutungen, für gastrointestinale Blutungen, für intrakranielle Blutungen, für klinische relevante nicht-schwere Blutungen und für Blu-

tungen insgesamt zu erhöhen. Dabigatran und Apixaban wiesen ein vergleichbares Risiko für schwere Blutungen, schwere gastrointestinale Blutungen, intrakranielle Blutungen sowie klinisch relevante Blutungen und Blutungen insgesamt auf. Das Risiko für klinisch relevante nicht-schwere gastrointestinale Blutungen war unter Dabigatran erhöht [22]. Anzumerken ist, dass in den USA Dabigatran 110 mg nicht zur Verfügung steht und in 15–20 % der Patienten 2× 75 mg tägl. zum Einsatz kommen.

Die umfangreichste Datenlage aus dem klinischen Alltag hat Dabigatran. Die Analysen umfassen Real-Life-Daten von > 200.000 Patienten aus mehreren Datenbankanalysen [23–28]. Die Ergebnisse der FDA-Medicare-Datenbankanalyse mit > 134.000 Patienten mit VHF, die entweder Dabigatran oder Warfarin erhielten, stimmen weitgehend mit jenen der RE-LY-Studie überein [28].

Aktuelle Real-Life-Daten weisen insgesamt bei Rivaroxaban auf ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen hin [22]. Die Daten der ROCKET-AF-Studie [17] zu Rivaroxaban werden aufgrund eines Defektes des Devices zur INR-Messung im Warfarin-Arm teils kontroversiell diskutiert [29]. Einer Analyse des Erstautors der Studie zufolge sollen jedoch die damit ermittelten falsch-niedrigen INR-Werte keinen klinisch relevanten Einfluss auf das Ergebnis der ROCKET-AF-Studie haben [30].

Insgesamt sprechen die Studienevidenz und die Daten aus der klinischen Anwendung der verschiedenen NOAK derzeit für eine bevorzugte Anwendung von Apixaban und Dabigatran mit 2× tägl. Gabe. Real-Life-Daten zu Edoxaban müssen noch abgewartet werden.

Myokardinfarktisiko

Hinsichtlich des Myokardinfarkttrisikos bestehen keine Unterschiede zwischen den NOAK. Eine dänische Registerstudie hatte in der ersten Zeit nach der Umstellung von Warfarin auf Dabigatran ein erhöhtes Myokardinfarktisiko gegenüber der Beibehaltung einer Warfarin-Therapie ergeben [31]. Die Bedenken wurden mit der Analyse der Daten von 64.935 Patienten, die von Warfarin auf Dabigatran umgestellt worden waren, hinfällig. Das Myokardinfarktisiko war unter Dabigatran gegenüber Warfarin um 12 % verringert (HR = 0,88; CI: 0,79–0,93) [32]. Dies zeigte sich auch in der oben erwähnten FDA-Medicare-Analyse [22].

Zu Rivaroxaban liegt die Analyse der Daten von 6784 Patienten aus der XANTUS-Studie vor, die unter Alltagsbedingungen eine niedrigere Blutungsrate zeigten als in ROCKET AF [33] und eine vergleichbare Blutungsrate wie die Auswertung einer weiteren US-amerikanischen Datenbank [34]. Anzumerken ist hierbei jedoch, dass das Patientenkollektiv in der XANTUS-Studie mit einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 2 gesünder war als das Patientenkollektiv in ROCKET (CHADS₂-Score von 3,5). Die Ergebnisse stimmen mit jenen des Dresdner NOAK-Registers überein [35].

Daten zu Edoxaban werden in den Real-World-ETNA-Registern gesammelt. Auswertungen liegen noch nicht vor.

■ Weitere Analysen

NOAK bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

NOAK sind für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zugelassen, wobei die Untergrenze der Nierenfunktion, bis zu der die Wirkstoffe eingesetzt werden können, zwischen den einzelnen Substanzen variiert. NOAK sind bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl < 30 ml/min) nicht empfohlen (ESC-Leitlinien 2012) [1]. CrCl < 30 ml/min war ein Ausschlusskriterium in klinischen Studien, wodurch klinische Daten zu diesem Patientenkollektiv fehlen.

Alle NOAK werden über die Niere ausgeschieden. Bei manchen NOAK ist bei fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung eine Dosisreduktion notwendig (Tab. 2). Aufgrund der geringen Plasmabindung ist Dabigatran dialysefähig [5].

Vor Therapiebeginn mit NOAK ist eine Bestimmung der Nierenfunktion indiziert, da eine eingeschränkte Nierenfunktion die Elimination der NOAK verlangsamt und das Blutungsrisiko erhöhen kann.

Unter Therapie mit NOAK ist eine regelmäßige Kontrolle der Niereninsuffizienz erforderlich. Für die Kontrollintervalle kann als Faustregel folgendes Schema dienen:

- GFR 20 ml/min: alle 2 Monate,
- GFR 30 ml/min: alle 3 Monate,
- GFR 40 ml: alle 4 Monate und
- GFR 50 ml/min: alle 5–6 Monate.

Die Nierenfunktion sollte auch evaluiert werden, wenn eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird (z. B. bei Hypovolämie, Dehydration und bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel). Die Patienten sind dahingehend zu informieren.

Meta-Analysen von Studien zu Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban zufolge verhinderten NOAK bei Patienten mit CrCl 30–50 ml/min Schlaganfälle und systemische Embolien ebenso wirksam wie Warfarin, bei vergleichbarem Risiko für schwere Blutungen [36, 37]. NOAK erhöhten das Risiko für die Entwicklung eines Nierenversagens im Vergleich zu Warfarin nicht [38]. Für Dabigatran wurde sogar ein im Vergleich zu Warfarin günstigerer Effekt auf die Nierenfunktion gezeigt. Im Vergleich zu VKA war bei Patienten unter Dabigatran die Progression des GFR-Abfalls verlangsamt [39]. Eine Erklärung für diesen Vorteil von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin besteht mit der Tatsache, dass VKA zu Mikroverkalkungen auch der Nierengefäße und damit zu einer progredienteren Abnahme der Nierenfunktion führen.

Apixaban

Bei leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) sowie bei Patienten mit Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl und Alter \geq 80 Jahre oder mit einem Körpergewicht \leq 60 kg sollte die Dosis halbiert werden (2 \times tägl. 2,5 mg). Bei Patienten mit CrCl < 15 ml und bei dialysepflichtigen Patienten ist Apixaban nicht empfohlen [4]. In

der ARISTOTLE-Studie verringerte Apixaban im Vergleich zu Warfarin das Risiko für Schlaganfall und systemische Embolien sowie für Tod und schwere Blutungen unabhängig von der Nierenfunktion. Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung schien das Risiko für schwere Blutungen durch Apixaban am deutlichsten reduziert zu werden [40]. Eine Meta-Analyse von sechs Studien ergab bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ein geringeres Blutungsrisiko unter Apixaban versus Warfarin, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz ein vergleichbar hohes Risiko [4].

Dabigatran

Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion sollte eine Dabigatran-Tagesdosis von 300 mg oder 220 mg auf Grundlage einer individuellen Beurteilung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos gewählt werden. Bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl < 30 ml/min) ist Dabigatran kontraindiziert [5].

Wie Analysen der RE-LY-Studie zeigen, verhinderte Dabigatran bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Schlaganfälle und venöse Thromboembolien ebenso effektiv wie im Gesamtkollektiv, ohne Zunahme des Risikos für schwere Blutungen [41]. Unter Dabigatran verschlechterte sich die Nierenfunktion in geringerem Maß als unter Warfarin [39].

Edoxaban

Bei leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Edoxaban erforderlich. Bei mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis halbiert werden (30 mg 1 \times tägl.) [6]. Für Edoxaban wurde im Vergleich zu guter Einstellung auf Warfarin mit ansteigender Kreatinin-Clearance ein Trend zu einer verringerten Wirksamkeit beobachtet. Daher sollte Edoxaban bei Patienten mit NVVHF und hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden [6].

Rivaroxaban

Bei Patienten mit CrCl < 50 ml ist eine Dosisreduktion auf Rivaroxaban 15 mg empfohlen [7]. Der Therapieeffekt von Rivaroxaban entsprach bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung dem im Gesamtkollektiv [7].

MacCallum et al. weisen darauf hin, dass die eGFR anhand der Cockcroft-Gault-Formel anstelle der „Modified Diet in Renal Disease“- (MDRD-) Gleichung ermittelt werden sollte, um eine Überdosierung der NOAK bzw. eine Anwendung bei zu stark eingeschränkter Nierenfunktion zu vermeiden [42].

Die **Cockcroft-Gault-Formel** lautet:

$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (in kg)} \times [0,85 \text{ bei Frauen}]}{72 \times \text{Serumkreatinin (in ml/dl)}}$$

■ NOAK und Antiplättchentherapie

Kombination mit ASS oder Clopidogrel (duale Antiplättchentherapie)

Apixaban war bei Patienten in Kombination mit ASS und ohne begleitende ASS-Therapie gleich wirksam und sicher (Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie [43]).

Dabigatran: In Kombination mit einer Antiplättchentherapie erwies sich Dabigatran im Vergleich zu Warfarin als vergleichbar wirksam und sicher wie in Monotherapie (Subanalyse der RE-LY-Studie [44]). Eine begleitende Antiplättchentherapie erhöht das Blutungsrisiko unabhängig von der Wahl des Antikoagulans. Die Blutungsvorteile von Dabigatran blieben jedoch auch in der Kombination erhalten [44].

Edoxaban 60 mg war bei gleichzeitiger Gabe einer Antiplättchentherapie (92 % ASS) vergleichbar wirksam wie Warfarin, bei signifikant geringerem Risiko für schwere Blutungen [45].

Für **Rivaroxaban** liegen hierzu keine Auswertungen klinischer Daten vor.

Kombination mit ASS und Clopidogrel (Triple-Therapie)

Eine Triple-Therapie wird bei stabilen Patienten, die eine Stentimplantation erhalten, und bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit oder ohne Stentimplantation empfohlen [46–48]. Es wird generell empfohlen, die Dreifach-Therapie so kurz wie unbedingt erforderlich durchzuführen, z. B. bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (HASBLED-Score ≥ 3 ; Tab. 4) und nur für 1 Monat (6 Monate ohne erhöhte Blutungsneigung), auch wenn es sich um Patienten nach ACS handelt [46–49].

Es ist von Vorteil, bei verkürzter antithrombotischer Kombinationstherapie entweder Bare-metal Stents (BMS) oder die jüngste Generation von Drug-eluting Stents (DES) zu verwenden, wobei zur Zeit ein Biolimus-freisetzender Stent ohne Polymer die besten Erfolge aufweist und auch dem BMS überlegen war [50]. Obwohl Dabigatran zur Zeit das einzige NOAK mit klinischen Daten zur Kombination mit ASS und Clopidogrel ist, empfehlen die ESC-Leitlinien in der Triple-Therapie die Verwendung der am Markt befindlichen NOAK in der jeweils reduzierten Dosis (alternativ VKAs mit einer Ziel-INR von 2,0–2,5). Wie erwähnt, war nur in der RE-LY-Studie die Kombination eines NOAK mit einer dualen Antiplättchentherapie zulässig. Eine Triple-Therapie schien das Risiko für schwere Blutungen erwartungsgemäß weiter zu erhöhen, die Vorteile hinsichtlich Blutungen unter Dabigatran blieben aber auch in der Kombination erhalten [13, 44].

Eine Kombination mit anderen P2Y₁₂-Inhibitoren ist in der Triple-Therapie derzeit nicht empfohlen [46, 49]. Allerdings sind Studien in konkreter Durchführung, die auch den Einsatz von den stärker wirksamen P2Y₁₂-Inhibitoren mit/ohne Gabe von Aspirin untersuchen (PIONEER, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS).

Zur Reduktion der lokalen Blutungskomplikationen bei Koronarangiographie sollte der radiale Zugang dem femoralen Zugang vorgezogen werden [49].

■ NOAK bei Kardioversion, Katheterablation und Schrittmacherimplantation

Erkenntnisse zur Anwendung von NOAK im Rahmen der Kardioversion, der Katheterablation oder der Schrittmacher-

Tabelle 4: HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos. Erstellt nach Daten aus [1].

H	Hypertonie	1 Punkt
A	Abnormale Nierenfunktion/Leberfunktion	je 1 Punkt
S	Schlaganfall in der Anamnese	1 Punkt
B	Blutung in der Anamnese	1 Punkt
L	Labile INR-Einstellung	1 Punkt
E	Alter ≥ 65 (elderly)	1 Punkt
D	Medikamente, Alkohol (drugs)	je 1 Punkt

Bei einer Punktzahl von ≥ 3 ist von einem erhöhten Blutungsrisiko durch die Antikoagulation auszugehen.

Definitionen zu HAS-BLED: Arterielle Hypertonie = systolischer Blutdruck > 160 mmHg. Nierenfunktionsstörung definiert als chronisch intermittierende Dialyse, St. p. Nierentransplantation oder Serumkreatinin ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$. Leberfunktionsstörung = chronische Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose) oder biochemischer Nachweis einer hepatischen Störung (z. B. Bilirubin $> 2x$ oberer Normalwert und Erhöhung von GOT/GPT/AP $> 3x$ des oberen Normalwerts). Blutung = vorausgegangene Blutung in der Anamnese oder eine Blutungsprädisposition, z. B. hämorrhagische Diathese oder Anämie usw. Labile INR = instabile oder hohe INR-Werte oder nur geringe Zeitdauern (z. B. < 60 %), in welchen der Patient im therapeutischen Intervall ist. Medikamente (Drugs) oder Alkohol bedeutet gleichzeitige Einnahme von Medikamenten wie z. B. Thrombozytenaggregationshemmern, nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) oder Alkoholabhängigkeit usw.

implantation stammen aus Subgruppenanalysen der Zulassungsstudien oder aus Studien mit kleinen Fallzahlen.

Verschiedene Analysen weisen Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban als sichere Alternativen zur VKA bei der **Kardioversion** aus [50–55]. Die Subgruppenanalyse zu Dabigatran aus RE-LY ist derzeit die größte Analyse zur Kardioversion überhaupt [53]. Bei 1270 Patienten wurden 1983 Kardioversionen durchgeführt – 647 in der Gruppe, die Dabigatran 110 mg erhielt, 672 in der Gruppe mit Dabigatran 150 mg und 664 in der Warfarin-Gruppe. Innerhalb von 30 Tagen nach der Kardioversion war die Rate von Schlaganfällen und schweren Blutungen unter beiden Dabigatran-Dosierungen niedrig und lag auf dem Niveau von Warfarin (Schlaganfälle: 0,8 %, 0,3 % und 0,6 %; p für Dabigatran 110 mg vs. Warfarin 0,71; p für Dabigatran 150 mg vs. Warfarin 0,40; schwere Blutungen: 1,7 %, 0,6 % und 0,6 %; p für Dabigatran 110 mg vs. Warfarin 0,06; p für Dabigatran 150 mg vs. Warfarin 0,99). Die Raten waren bei Patienten mit und ohne transösophageale Echokardiographie ähnlich. Die Autoren werteten Dabigatran für Patienten, die eine Kardioversion benötigten, als sichere Alternative zu Warfarin [53]. Zu Rivaroxaban liegen Daten aus der X-veRT-Studie [55] zu 841 Patienten vor, bei denen eine Kardioversion durchgeführt wurde. Der primäre Endpunkt (Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, periphere Embolie, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) war unter Rivaroxaban numerisch seltener als unter Warfarin (0,51 % vs. 1,02 %, Risk-Ratio 0,50; 95%-CI: 0,15–1,73). Unter Rivaroxaban wurde die Kardioversion signifikant rascher erreicht als unter Warfarin ($p < 0,001$). Schwere Blutungen traten bei 0,6 % der Patienten unter Rivaroxaban vs. 0,8 % der Patienten unter Warfarin auf (Risk-Ratio 0,76; CI: 0,21–2,76) [55].

Im Rahmen einer **Katheterablation** dürfte unter Dabigatran und Rivaroxaban das Risiko für thromboembolische Ereignisse zumindest nicht höher sein als unter Warfarin. Die Inzi-

denzrate war insgesamt niedrig [56–60]. Für Dabigatran wurde eine gegenüber Warfarin verringerte Rate leichter Blutungen und unerwünschter Ereignisse gezeigt [59]. Eine Meta-Analyse deutet darauf hin, dass bei Katheterablation und Kardioversion unter Rivaroxaban weniger Schlaganfälle und Thromboembolien auftreten, bei vergleichbarem Blutungsrisiko wie unter VKA [51].

Schrittmacherimplantation: Eine erste kleine Analyse zeigt, dass thromboembolische Komplikationen und Blutungen auch im Rahmen einer Schrittmacherimplantation bei Patienten unter Dabigatran oder Rivaroxaban selten sind [61].

■ Spezifisches NOAK-Antidot

Schwere Blutungen bei Patienten unter oraler Antikoagulation stellen eine Risikosituation dar, die, wie für Dabigatran gezeigt, bereits mit bisher zur Verfügung stehenden Maßnahmen vergleichbar gut kontrolliert werden konnte wie schwere Blutungen unter Warfarin [62, 63]. Mit konventionellem Management hatten intrakranielle Blutungen (ICH) unter Dabigatran sogar ein tendenziell besseres Outcome als unter Warfarin [63].

Mit **Idarucizumab** steht nun erstmals für ein NOAK ein spezifisches Antidot zu Dabigatran für das Management von schweren Blutungen bei Patienten unter Dabigatran und für Akutinterventionen mit hohem Blutungsrisiko bei Patienten unter wirksamen Dabigatran-Spiegeln zur Verfügung. Ende November 2015 wurde Idarucizumab von der EMA zugelassen.

Dieses Antidot bietet zusätzliche Sicherheit für Patienten, bei denen unter Dabigatran schwere Blutungen auftreten oder die sich einem Eingriff mit hohem Blutungsrisiko unterziehen müssen. Erste Ergebnisse einer klinischen Studie bestätigen die Wirksamkeit des Antidots. In dieser Studie wurde Idarucizumab bei Akutpatienten untersucht, bei denen die Substanz zukünftig im klinischen Alltag eingesetzt werden soll. Eingeschlossen wurden Patienten mit konventionell unkontrollierbaren Blutungen unter Dabigatran sowie Patienten, bei denen ein Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko nicht verschoben werden konnte [64]. Idarucizumab führte zu einer sofortigen Aufhebung der Dabigatran-induzierten Antikoagulation [64]. Bisherige Studien liefern keinen Hinweis auf einen Reboundeffekt von Idarucizumab, einen intrinsischen thrombogenen Effekt der Substanz oder auf allergische Reaktionen. 24 Stunden nach Anwendung von Idarucizumab wird mit Dabigatran wieder die erwartete gerinnungshemmende Wirkung erzielt [64, 65].

Hervorzuheben ist, dass die Gabe von Idarucizumab Allgemeinmaßnahmen zur Stillung schwerer Blutungen nicht ersetzt, da es nur die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran aufhebt. Es gelten die empfohlenen Maßnahmen für das Notfallmanagement schwerer Blutungen.

Für die Faktor-Xa-Hemmer ist mit **Andexanet alfa** ebenfalls ein Antidot in Entwicklung, das als Bolus mit anschließender Infusion verabreicht wird [66]. Die Zulassungsstudien am Patienten laufen zurzeit. Inkludiert sind lediglich Patienten mit schweren Blutungen, nicht aber Patienten, die sich einem aku-

ten chirurgischen Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko unterziehen müssen [67]. Dies wird wahrscheinlich jedoch die häufigere Indikation der spezifischen Antidots sein. Es ist bereits ein messbares prothrombotisches Potenzial nachgewiesen [66]. Aufgrund von Produktionslimitationen wird Andexanet alfa in Europa wohl nicht vor Ende 2017 verfügbar sein [68].

■ Zusammenfassung

Umfangreiche Vergleichsstudien zu Warfarin zeigen die zuverlässige Wirksamkeit und Sicherheit der NOAK in der Prävention von Schlaganfällen und von systemischen Thromboembolien. Abhängig von der Dosierung verringern NOAK das Schlaganfallrisiko gegenüber VKA oder senken das Risiko für schwere, vor allem auch für intrakranielle Blutungen. Apixaban reduziert die Gesamtmortalität, nicht aber die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Warfarin. Unter Dabigatran 150 mg war die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Warfarin erniedrigt.

Real-World-Daten zu Dabigatran bestätigen die Ergebnisse klinischer Studien. Bei Anwendung von Dabigatran im von der EMA empfohlenen Dosisregime könnte der Nutzen noch größer sein als in der RE-LY-Studie gezeigt. Daten zur der Anwendung von Rivaroxaban im klinischen Alltag lassen auf ein erhöhtes Blutungsrisiko schließen. Dass im Rahmen der ROCKET-AF-Studie ein fehlerhaftes Device zur INR-Bestimmung unter Warfarin verwendet wurde, hat zudem gewisse Zweifel an der Validität der Ergebnisse der Studie aufkommen lassen.

Auf Basis der aktuellen Datenlage aus klinischen Studien und Real-World-Analysen erscheint Apixaban und Dabigatran derzeit der Vorzug gegenüber Rivaroxaban zu geben zu sein. Zu Edoxaban fehlen noch Daten aus der klinischen Anwendung, die die positiven Studiendaten bestätigen. Bei der Dosierung der NOAK sind die unterschiedlichen Vorgaben zur Dosisreduktion bei bestimmten Patientengruppen und die Einschränkungen in der Anwendung bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu beachten.

Zu Dabigatran steht nun erstmals ein spezifisches Antidot zur Verfügung, das die gerinnungshemmende Wirkung umgehend aufhebt. Es erweitert die therapeutischen Möglichkeiten bei schweren Blutungen oder Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko unter Dabigatran, ersetzt aber nicht die empfohlenen Maßnahmen zur Stillung schwerer Blutungen. Zahlreiche laufende Studien werden die Datenlage und Anwendungsgebiete zu NOAKs weiter erschließen.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European

Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–413.

2. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1–e76.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854–906.
4. Eliquis®-Fachinformation. Stand von 2016.
5. Pradaxa®-Fachinformation. Stand von 2016.
6. Lixiana®-Fachinformation. Stand von 2016.
7. Xarelto®-Fachinformation. Stand von 2016.
8. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: 2071–104.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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: 955–62.
10. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110: 453–60.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
14. Clemens A, Noack H, Brueckmann M, Lip GY. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PLoS One* 2014; 9: e99276.
15. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015; 17: 514–23.
16. Heidbuchel H, all authors of the EPG, Verhamme P, et al. Authors' response: from monitoring to vigilance about patient adherence to new oral anticoagulants. *Europace* 2014; 16: 149–50.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
18. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29–e322.
19. Lip GY, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014; 111: 933–42.
20. Lee S, Monz BU, Clemens A, Brueckmann M, Lip GY. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. *BMJ Open* 2012; 2.
21. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018–26.
22. Tepper P, Mardekian J, C.P.M., et al. Real-world comparison of bleeding risks among nonvalvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin. *Eur Heart J* 2015; 36 (Abstract Suppl): 339 – Abstract 1975.
23. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2264–73.
24. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 1272–4.
25. Seeger JD, Bartels DB, Huybrechts K, Sash D, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran relative to warfarin in routine care. *AHA* 2014; 15.–19.11.2014; Chicago, IL; Präsentation 41579: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/41579> (zuletzt gesehen: 12.5.2016).
26. Villines TC, Reed W, Schnee J, et al. The comparative safety and effectiveness of the oral anticoagulant (OAC) dabigatran versus warfarin utilized in a large healthcare system in non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients. *AHA* 2014; 15.–19.11.2014, Chicago, IL; Präsentation 37812: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/37812> (zuletzt gesehen: 12.5.2016).
27. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjoth F, Rosenzweig M, Lip GY. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014; 127: 650–6 e5.
28. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–64.
29. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016; 352: i575.
30. Patel MR, Hellkamp AS, Fox KA. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF Trial. *N Engl J Med* 2016; 374: 785–8.
31. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in “real world” patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med* 2014; 127: 329–36 e4.

32. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: pii: e001798.

33. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1145–53.

34. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015; 38: 63–8.

35. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955–62.

36. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 431–42.

37. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairooz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol* 2014; 30: 888–97.

38. Caldeira D, Goncalves N, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 757–64.

39. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481–93.

40. 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–30.

41. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.

42. MacCallum PK, Mathur R, Hull SA, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3: e003343.

43. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 224–32.

44. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127: 634–40.

45. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Edoxaban or Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *AHA* 2014; 15–19.11.2014, Chicago, IL; Präsentation 19119. <http://www.abstracktonline.com/pp8/#/3547/presentation/19119> (zuletzt gesehen: 12.5.2016).

46. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3155–79.

47. Capodanno D, Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, et al. Triple antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention or transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2015; 10: 1015–21.

48. Rohla M, Weiss TW, Wojta J, Niessner A, Huber K. Double or triple antithrombotic combination therapy in patients who need anticoagulation and antiplatelet therapy in parallel. *Eur Heart J* 2015; 1: 191–7.

49. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267–315.

50. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, et al.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015; 373: 2038–47.

51. Nairooz R, Sardar P, Pino M, et al. Meta-analysis of risk of stroke and thrombo-embolism with rivaroxaban versus vitamin K antagonists in ablation and cardioversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015; 187: 345–53.

52. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1082–7.

53. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–6.

54. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1998–2006.

55. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346–55.

56. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 460–6.

57. Shurrab M, Morillo CA, Schulman S, et al. Safety and efficacy of dabigatran compared with warfarin for patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1203–10.

58. Providencia R, Albenque JP, Combes S, et al. Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100: 324–35.

59. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 278–84.

60. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace* 2013; 15: 1407–11.

61. Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, et al. Treatment with novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing cardiac rhythm device implantations. *Europace* 2014; 16: 1028–32.

62. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; 128: 2325–32.

63. Alonso A, Bengtson LG, MacLehose RF, Lutsey PL, Chen LY, Lakshminarayanan K. Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. *Stroke* 2014; 45: 2286–91.

64. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 114: 198–205.

65. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 113: 943–51.

66. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–24.

67. www.clinicaltrials.gov/NCT02329327.

68. Portola Press Release 16.10.2014.

■ Fragen zum Text

- 1) Welche der folgenden Aussagen sind richtig?
 - a) Alle NOAKs senken das Risiko für eine intrakranielle Blutung in der vorgeschriebenen Dosierung gegenüber Warfarin.
 - b) NOAKs können gemäß ESC-Leitlinien bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepatienten eingesetzt werden.
 - c) In hohem Alter wird im Allgemeinen bei NOAKs die niedrigere Dosierung empfohlen.
 - d) Für NOAKs liegen noch nicht ausreichend Daten hinsichtlich Kardioversion vor.

- 2) Für welches der folgenden NOAKs steht zurzeit ein spezifisches Antidot für seltene Akutsituationen zur Verfügung?
 - a) Apixaban b) Dabigatran c) Edoxaban d) Rivaroxaban

- 3) Welche Aussagen sind richtig?
 - a) NOAKs dürfen nicht bei mechanischen Klappenprothesen eingesetzt werden.
 - b) NOAKs dürfen nur bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern gegeben werden.
 - c) NOAKs sollen in hoher Dosierung immer auch bei Triple-Therapie gegeben werden.
 - d) Alle NOAKs werden über die Niere ausgeschieden und müssen daher bei eingeschränkter Nierenfunktion in der Dosis reduziert werden.

Lösung

Richtige Antworten: 1a, c; 2b; 3a, b, d

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)