

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Praktische Aspekte im Einsatz von
Edoxaban zur Schlaganfallprophylaxe
bei Patienten mit nicht-valvulärem
Vorhofflimmern und zur Behandlung
venöser Thromboembolien: ein
interdisziplinäres Positionspapier
// Practical considerations on the
use of edoxaban**

Weiss TW, Rohla M jr.

Dieplinger B, Domanovits H

Fries D, Vosko M, Gary T, Ay C

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2018; 25

(1-2), 16-24

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Praktische Aspekte im Einsatz von Edoxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zur Behandlung venöser Thromboembolien: ein interdisziplinäres Positionspapier

T. W. Weiss¹, M. Rohla¹, B. Dieplinger², H. Domanovits³, D. Fries⁴, M. Vosko⁵, T. Gary⁶, C. Ay⁷

Kurzfassung: Mit Edoxaban ist der neueste Vertreter der Nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralen Antikoagulanzen (NOAK) verfügbar. Im ersten Teil eines interdisziplinären Positionspapiers werden die Daten aus den Phase-III-Studien für die Indikationen Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern als auch der Therapie und Sekundärprophylaxe von venösen Thromboembolien präsentiert. Im zweiten Teil soll praxisnah auf klinisch relevante Szenarien im Umgang mit Edoxaban Bezug genommen werden (Therapieinitiation, Umstellung von einer gerinnungsaktiven Substanz auf eine andere, Therapieumstellung bei operativen Eingriffen, ein optimales Follow-up und der Umgang mit Dosierungsfehlern). Weiters sollen die Bedeutung von Gerinnungsmessungen, Arzneimittelinteraktionen, eine begleitende

Antiplättchentherapie, Blutungskomplikationen, sowie Strategien bei Kardioversion beleuchtet werden.

Schlüsselwörter: Edoxaban; Nicht-VKA-orale Antikoagulanzen; Vorhofflimmern; venöse Thromboembolien

Abstract: Practical considerations on the use of edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism: an interdisciplinary position paper. Edoxaban is the most recent available representative of the Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC). In the first part of an expert consensus document, we summarized the evidence derived from phase III trials

of edoxaban for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation, and for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism.

This second part covers relevant aspects related to the use of edoxaban in everyday clinical practice, including initiation of therapy, switching, peri-operative strategies, follow-up schemes and handling of dosing errors. Further, coagulation measurement, clinically relevant drug interactions, indications for concomitant antiplatelet therapy, management of bleeding complications, and cardioversion are addressed. *J Kardiolog* 2018; 25 (1–2): 16–24.

Key words: Edoxaban; Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants; atrial fibrillation, venous thromboembolism

■ Einleitung

Mit Edoxaban ist der neueste Vertreter der Nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralen Antikoagulanzen (NOAK) für den Einsatz in der klinischen Praxis verfügbar. Im ersten Teil des Positionspapiers wurden die Daten aus den Zulassungsstudien für die Indikationen Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) und Behandlung sowie Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) zusammengefasst [1]. Im zweiten Teil nimmt eine interdisziplinäre Expertengruppe Bezug auf klinisch relevante Szenarien und diskutiert den praktischen Umgang mit Edoxaban.

■ Therapieinitiation mit Edoxaban

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Die 2016 veröffentlichten neuen Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) zum Management von Patienten mit VHF empfehlen bei Neueinstellungen einen

bevorzugten Einsatz von NOAKs aufgrund ihres klinischen Nettonutzens gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Empfehlungsgrad IA) [2]. Edoxaban ist gemeinsam mit den weiteren drei in Österreich verfügbaren NOAKs als gleichwertig einzustufen [2].

Eine Therapieinitiation ist direkt ohne eine einleitende bzw. überlappende Therapie mit einem (niedermolekularen) Heparin möglich [3–5]. Edoxaban vereint als einziges NOAK die Vorteile der 1× täglichen Einnahme mit der nahrungsunabhängigen Anwendung [4]. Bei Vorliegen einer der folgenden klinisch geprüften Kriterien ist die Standarddosis von 60 mg auf 30 mg 1× tägl. zu reduzieren [5]:

- errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 15–50 ml/min,
- Körpergewicht ≤ 60 kg,
- gleichzeitige Anwendung von Dronedaron, Erythromycin, Ciclosporin oder Ketokonazol.

Therapie und Sekundärprophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien

In den aktuellen Leitlinien des „American College of Chest Physicians“ (ACCP) werden NOAKs zur Behandlung von VTE bei Patienten ohne Tumorerkrankungen als bevorzugte Therapieoption gegenüber VKA eingestuft [6].

In der HOKUSAI-VTE-Studie ist gemäß internationaler Richtlinien der oralen Therapie mit Edoxaban eine zumindest 5-tägige parenterale Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) in therapeutischer Dosierung vorangegangen [7, 8]. Diese Strategie ist dementsprechend auch in der klinischen Praxis umzusetzen [5]. In der akuten Phase der VTE

Eingelangt am 05. September 2017, angenommen am 19. Oktober 2017

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, Wien; dem ²Zentrallabor, Barmherzige Brüder und Barmherzige Schwestern Linz; der ³Universitätsklinik für Notfallmedizin, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien; der ⁴Univ.-Klinik für Allgem. u. Chirurg. Intensivmedizin, Innsbruck; der ⁵Klinik für Neurologie 2, Med. Campus III, Kepler Universitätsklinikum, Linz; der ⁶Klinischen Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz und der ⁷Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. PD Dr. Thomas W. Weiss, PhD, FESC, 3. Medizinische Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37 und Medizinische Fakultät, Sigmund-Freud-Universität, Wien; E-Mail: Thomas.Weiss@med.sfu.ac.at

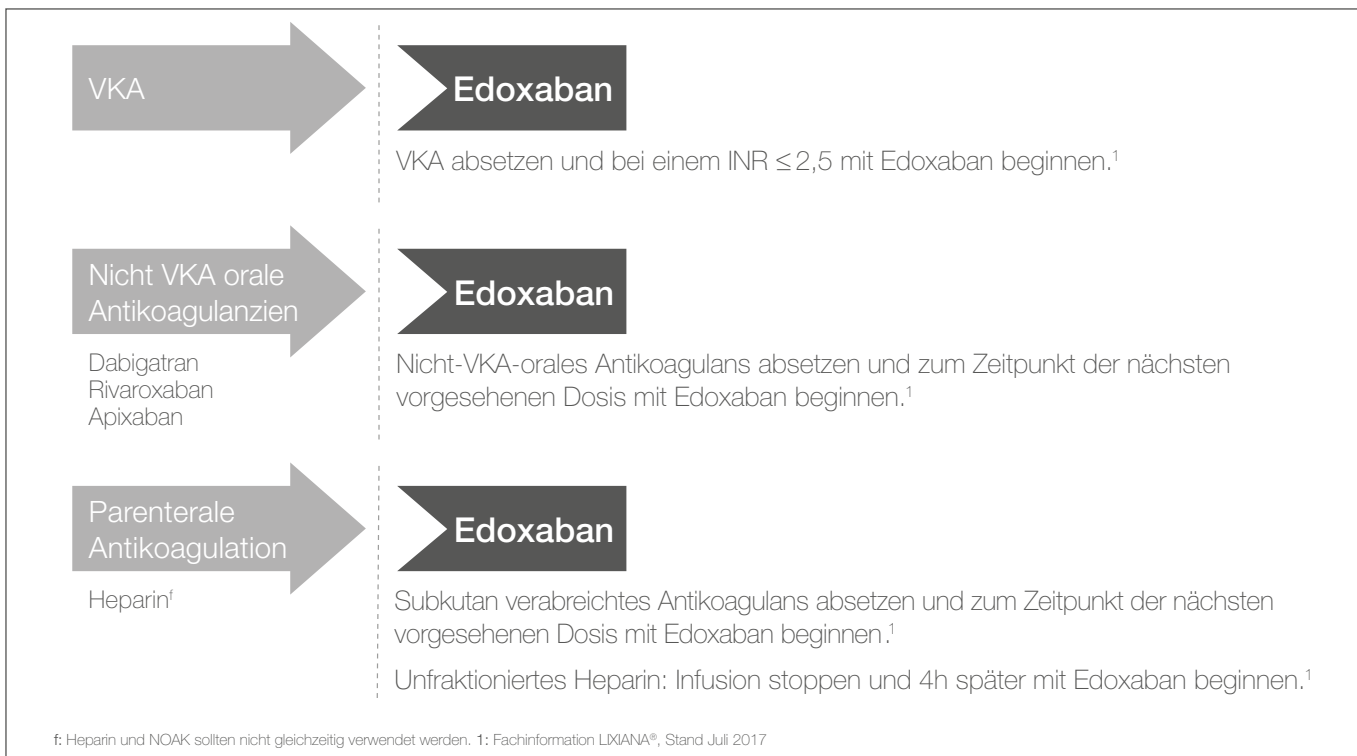


Abbildung 1: Therapieumstellung mit Edoxaban. Mod. nach [5]. ©T.W. Weiss, et al.

kann nach mindestens 5-tägiger therapeutischer Antikoagulation mit einem NMH die Standarddosis von 60 mg 1× tägl. für den gesamten Behandlungszeitraum verabreicht werden [5]. Edoxaban bietet auch in der Therapie und Sekundärprophylaxe von VTE die Möglichkeit zur Dosisreduktion entsprechend der zuvor genannten Kriterien (eGFR 15–50 ml/min, Körpergewicht ≤ 60 kg, gleichzeitige Anwendung eines starken P-Glykoprotein-Inhibitors wie Dronedaron, Erythromycin, Ciclosporin oder Ketokonazol) [5].

■ Überwachung der Behandlung und Sicherstellung der Therapieadhärenz

Obwohl unter NOAKs ein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring entfällt, sollte aufgrund der nierenfunktionsabhängigen Pharmakokinetik und potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen eine regelmäßige klinische Überwachung der Therapie erfolgen.

Ein erstes Follow-up sollte vorzugsweise 1 Monat nach Initiierung der Therapie stattfinden, danach sind die Intervalle je nach Patientenpräferenz, lokalen Richtlinien, klinischen Faktoren (v. a. Nierenfunktion) und dem Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen in 1–6-monatigen Abständen zu definieren.

Folgende Aspekte sollten fixer Bestandteil der Kontrollen sein [4]:

- Die Dokumentation der Therapieadhärenz, z. B. mittels eines Antikoagulanzen-Passes (verfügbar unter: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Medias/associations/european-heart-rhythm-association/English_EHRA_NOACcard_v2_A7.pdf).
- Erheben von Hinweisen auf ein ischämisches Ereignis in der zerebralen, systemischen oder pulmonalen Zirkulation.

- Arzneimittelnebenwirkungen, insbesondere Blutungsereignisse, inklusive möglicher okkultur Blutungen.
- Überprüfung der Begleittherapie: Dosisreduktion bei Begleittherapie mit bestimmten P-Glykoprotein-Inhibitoren (siehe „Drug-Drug-Interaktionen“) [4, 9, 10].
- Vermeidung einer chronischen Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika [2].
- Überprüfung des Blutbildes, der Nieren- und Leberfunktionsparameter in 1–6-monatigen Intervallen bzw. wenn durch Begleiterkrankungen (z. B. interkurrente Infekte, Exsikkose, Diarrhö, kardiale Dekompensation) ein Anstieg der Nierenretentionsparameter vermutet wird.

■ Therapieumstellung

Bei Vortherapie mit einem parenteralen Antikoagulans oder einem anderen NOAK ist Edoxaban zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis des zuvor eingesetzten Antikoagulans einzunehmen (Abb. 1). Bei Therapieumstellung von einem Vitamin-K-Antagonisten auf Edoxaban kann die Therapie mit Edoxaban ab einem INR-Wert $\leq 2,5$ begonnen werden [4, 5].

Für die Umstellung von Edoxaban auf einen VKA wird empfohlen, keine Aufsättigungsdosis des VKA, sondern eine anzunehmende Erhaltungsdosis einzunehmen, bis ein INR-Wert ≥ 2 erreicht ist. Patienten, die mit Edoxaban 60 mg behandelt werden, sollten während der Aufsättigungsphase Edoxaban 30 mg gemeinsam mit einer entsprechenden VKA-Dosis einnehmen. Bei Patienten, die aufgrund von Dosisreduktionskriterien initial mit Edoxaban 30 mg behandelt werden, ist Edoxaban 15 mg gemeinsam mit der entsprechenden VKA-Dosis einzunehmen. Während der ersten 14 Tage der gleichzeitigen Anwendung wird empfohlen, den INR-Wert zumindest 3× zu bestimmen. Da Edoxaban den INR-Wert erhöhen kann, sollte die INR-Messung vor dessen Einnahme, d. h. im Talspiegel, erfolgen [5].

Tabelle 1: Zu erwartendes Blutungsrisiko bei elektiven Eingriffen. Mod. nach [4].

Interventionen, welche nicht zwangsläufig eine Unterbrechung der Therapie erfordern	Endoskopie ohne Abtragung/Biopsie
	Oberflächliche chirurgische/dermatologische Eingriffe (Abszessinzipion, Exzision)
	<u>Zahnärztliche Eingriffe</u>
	Extraktion von 1–3 Zähnen
	Parodontale Eingriffe
	Abszessinzipion
	Einsatz von Zahn-Implantaten
	<u>Ophthalmologische Eingriffe</u>
	Eingriff für Katarakt oder Glaukom
Eingriffe mit geringem Blutungsrisiko	Endoskopie mit Abtragung/Biopsie
	Prostata oder Blasenbiopsie
	Elektrophysiologische Untersuchungen oder Ablationen ohne transseptale Punktion
	Nicht-koronare Angiographien
	Schrittmacher oder Defibrillator-Implantation
Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko	Thorax- oder Abdominalchirurgie
	Größere orthopädische Eingriffe
	Transurethrale Resektion der Prostata
	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
	Leber- oder Nierenbiopsie
	Spinale oder epidurale Anästhesie
	Ablation mit transseptaler Punktion*

*Komplexe linksseitige Ablationen mit hohem ischämischen Risiko (Pulmonalvenenisolation, komplexe Ablation ventrikulärer Tachykardien) erfordern unter Umständen eine Weiterführung der Antikoagulation.

■ Perioperatives Management mit Edoxaban

Eine retrospektive Analyse untersuchte 595 Patienten, welche für einen chirurgischen Eingriff vorgesehen waren und eine Indikation zur Antikoagulation mit einem NOAK hatten. Die Überbrückungstherapie mit einem Heparin führte gegenüber der Therapieunterbrechung des NOAKs nicht zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, war jedoch mit einem 5-fachen Anstieg von Blutungskomplikationen vergesellschaftet [11].

Europäische Richtlinien und nationale Experten empfehlen daher, keine Überbrückungstherapie mit NMH durchzuführen [4, 12]. Die Dauer der Therapieunterbrechung mit Edoxaban ist in Abhängigkeit vom zu erwartenden Blutungsrisiko durch die Intervention bzw. den operativen Eingriff und der Nierenfunktion des Patienten/der Patientin zu gestalten

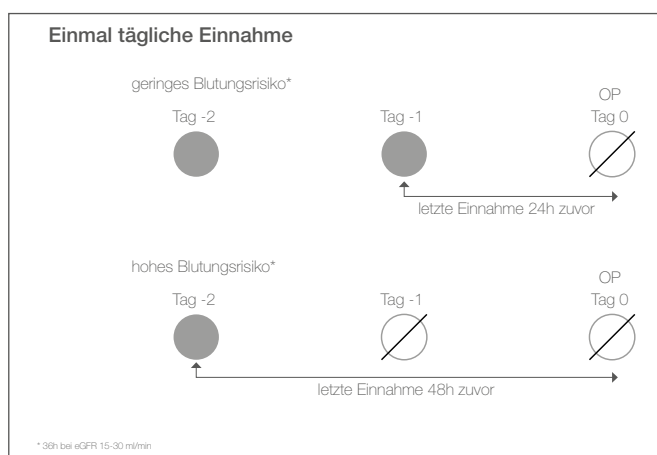


Abbildung 2: Beispielhafte Darstellung der peri-operativen Therapieunterbrechung mit Edoxaban. Erstellt nach Daten aus [4].
© T. W. Weiss, et al.

[4]. Das zu erwartende Blutungsrisiko für ausgewählte häufige Interventionen und operative Eingriffe ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Für Edoxaban sollte die letzte Dosis in den allermeisten Fällen 24–48 Stunden vor dem geplanten Eingriff eingenommen werden. Die beispielhafte Gestaltung der Therapieunterbrechung bei niedrigem und hohem Blutungsrisiko ist in Abbildung 2 dargestellt [4].

■ Wiederbeginn der Therapie mit Edoxaban nach Interventionen oder Operationen

Nach Eingriffen, bei denen eine rasche und vollständige Hämostase erreicht werden kann, ist ein Wiederbeginn von Edoxaban nach 6–8h möglich [4]. Im Falle größerer Eingriffe, bei denen das anzunehmende Blutungsrisiko das ischämische Risiko überwiegt, sollte die erste Dosis des NOAK gemäß einer europäischen Expertenempfehlung frühestens 48–72h nach der Intervention bzw. Operation verabreicht werden. Bei postoperativer Immobilisation sollte bis zum Wiederbeginn der oralen Antikoagulation eine Thromboseprophylaxe mit NMH erfolgen [4].

■ Umgang mit Dosierungs- und Einnahmefehlern

Eine vergessene Dosis sollte nachgeholt werden, wenn nicht > 50 % des Dosierungsintervalls verstrichen ist. Für Edoxaban bedeutet dies bis zu 12 Stunden nach der ursprünglich geplanten Einnahme. Sind jedoch bereits 12 Stunden verstrichen, sollte die Therapie mit der nächsten geplanten Einnahme fortgesetzt werden [4].

Bei Einnahme der doppelten Dosis zu einem gegebenen Zeitpunkt kann die Therapie im Falle von Edoxaban am nächsten Tag unverändert fortgesetzt werden (ohne Auslassen einer Dosis) [4].

■ Welche Aussage haben Gerinnungstests bei Edoxaban?

Grundsätzlich ist unter Therapie mit Edoxaban kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring notwendig. In folgenden speziellen klinischen Situationen kann jedoch die Durchführung von Gerinnungstests sinnvoll sein:

- Notfalleingriff
- Trauma
- Blutungskomplikation
- Thromboembolisches Ereignis (trotz Antikoagulation)
- Verdacht auf Überdosierung
- vor systemischer Thrombolyse

Wenn man Gerinnungstests von Patienten mit Edoxaban interpretieren möchte, ist es wichtig, den Zeitpunkt der Einnahme im Bezug auf den Zeitpunkt der Blutabnahme zu wissen. Den größten Einfluss auf Gerinnungstests findet man ca. 2h nach Einnahme (Spitzenspiegel) von Edoxaban, den geringsten 24h nach Einnahme (Talspiegel) [5].

Globale Gerinnungstests wie die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Prothrombinzeit (PTZ) können durch Edoxaban beeinflusst werden. Normale aPTT- oder PTZ-Werte schließen jedoch therapeutisch wirksame Konzentrationen von Edoxaban nicht sicher aus, v. a., wenn insensitive Reagenzien verwendet werden [4, 13, 14].

Chromogene Anti-Xa-Tests (kalibriert mit einem herkömmlichen Standard für den Nachweis von NMH) sind sehr sensitiv für den Nachweis von Edoxaban. Wenn keine Anti-Xa-Aktivität nachgewiesen wird, kann eine klinische relevante Konzentration von Edoxaban ausgeschlossen werden [13, 14]. Zur quantitativen Bestimmung der Edoxaban-Konzentration ist eine Kalibrierung des chromogenen Anti-Xa-Tests mit spezifischen Edoxaban-Standards notwendig [13]. Seit Kurzem ist ein CE-markierter chromogener Anti-Xa-Test der Firma Stago™ zur quantitativen Bestimmung von Edoxaban kommerziell erhältlich [15].

■ Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Einfluss auf die Pharmakokinetik

Edoxaban wird nahrungsunabhängig resorbiert und in der Leber metabolisiert, wobei die Biotransformation über CYP3A4/5 gering (< 10 %) und das Interaktionspotenzial somit minimal ist [5, 16, 17]. Allerdings ist Edoxaban wie die anderen NOAKs ein Substrat für das P-Glykoprotein (P-Gp), welches die Substanz aus dem intestinalen Epithel in das Darmlumen sezerniert [4]. Folglich führt eine Hemmung des P-Gp zu erhöhten Plasmaspiegeln von Edoxaban. Um einer potentiellen Kumulation von Edoxaban im Plasma entgegenzuwirken, wurde in den Zulassungsstudien eine Dosisreduktion bei Begleittherapie mit starken P-Gp (Verapamil, Chinidin) vordefiniert [7, 18]. Diese Strategie führte zu einer 29 % geringeren Edoxaban-Konzentration, und bei erhaltener Effektivität zu einer noch ausgeprägten Reduktion von Blutungsereignissen gegenüber einem VKA [19, 20].

Die gemeinsame Anwendung von Edoxaban mit Dronedaron, Erythromycin, Cyclosporin oder Ketokonazol war mit einer

signifikanten 73–87%igen Zunahme der Edoxaban-Gesamtexposition assoziiert, woraus eine Notwendigkeit zur Dosisreduktion erwächst. Die Zunahme der Edoxaban-Gesamtexposition in Kombination mit Amiodaron, Verapamil oder Chinidin wurde als klinisch nicht signifikant betrachtet [1, 4, 5, 21].

Da die gemeinsame Anwendung von Edoxaban mit Induktoren des P-Gp (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) die Edoxaban-Konzentration um etwa 35 % reduzieren kann, sollten diese Kombinationen nach gegenwärtiger Expertenmeinung mit Vorsicht angewendet werden [4, 5].

■ Patienten mit Nieren- und Leberfunktionseinschränkung

Eine mittelgradige Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min) betrifft etwa jeden dritten Patienten > 65 Jahre und ist ein bedeutender Risikofaktor sowohl für ischämische als auch Blutungsereignisse [22–24].

Die auf Basis vordefinierter Kriterien (eGFR 30–50 ml/min, Körpergewicht ≤ 60 kg, Begleittherapie mit Verapamil oder Chinidin) durchgeführte Dosisreduktion von Edoxaban 60 mg auf 30 mg 1x tägl. war bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF mit einer vergleichbaren Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien (RR 0,81; 95%-CI: 0,58–1,13) und einer signifikanten Reduktion von schweren Blutungen gegenüber einem VKA assoziiert (RR 0,63; 95%-CI: 0,50–0,81, p für Interaktion 0,02). Dieser Trend traf auch auf Patienten mit einer mäßig reduzierten Nierenfunktion (eGFR 30–50 ml/min) zu (RR 0,75; 95%-CI: 0,58–0,98) [1, 5, 18, 20].

Bei Patienten mit VTE kam es bei Vorliegen dieser Dosisreduktionskriterien zu einer deutlichen 38%igen Reduktion relevanter Blutungskomplikationen zugunsten von Edoxaban gegenüber Warfarin (RR 0,62; 95%-CI: 0,44–0,86, p = 0,004 für Überlegenheit) [1, 19].

Die Zulassung von Edoxaban besteht bis zu einer eGFR von 15 ml/min, jedoch mit limitierter Evidenz aus klinischen Endpunktstudien [5, 16, 17]. Europäische Experten sprechen sich deshalb gegen den Einsatz von Faktor-Xa-Hemmern bei einer eGFR zwischen 15–30 ml/min aus [4].

Eine leichte oder mäßige Leberfunktionseinschränkung ohne Koagulopathie macht keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung ist Edoxaban mangels Evidenz aus klinischen Studien nicht empfohlen [5].

■ Begleitende Antiplättchentherapie bei koronarer Herzkrankheit

Bei etwa jedem dritten Patienten mit nicht-valvulärem VHF besteht eine koronare Herzerkrankung (KHK) [25]. Umgekehrt entwickeln 6–21 % aller Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) nicht-valvuläres VHF, was *per se* schon den CHA₂DS₂-Vasc-Score auf ≥ 1 anhebt und somit mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation einhergeht [2, 9, 10, 26, 27].

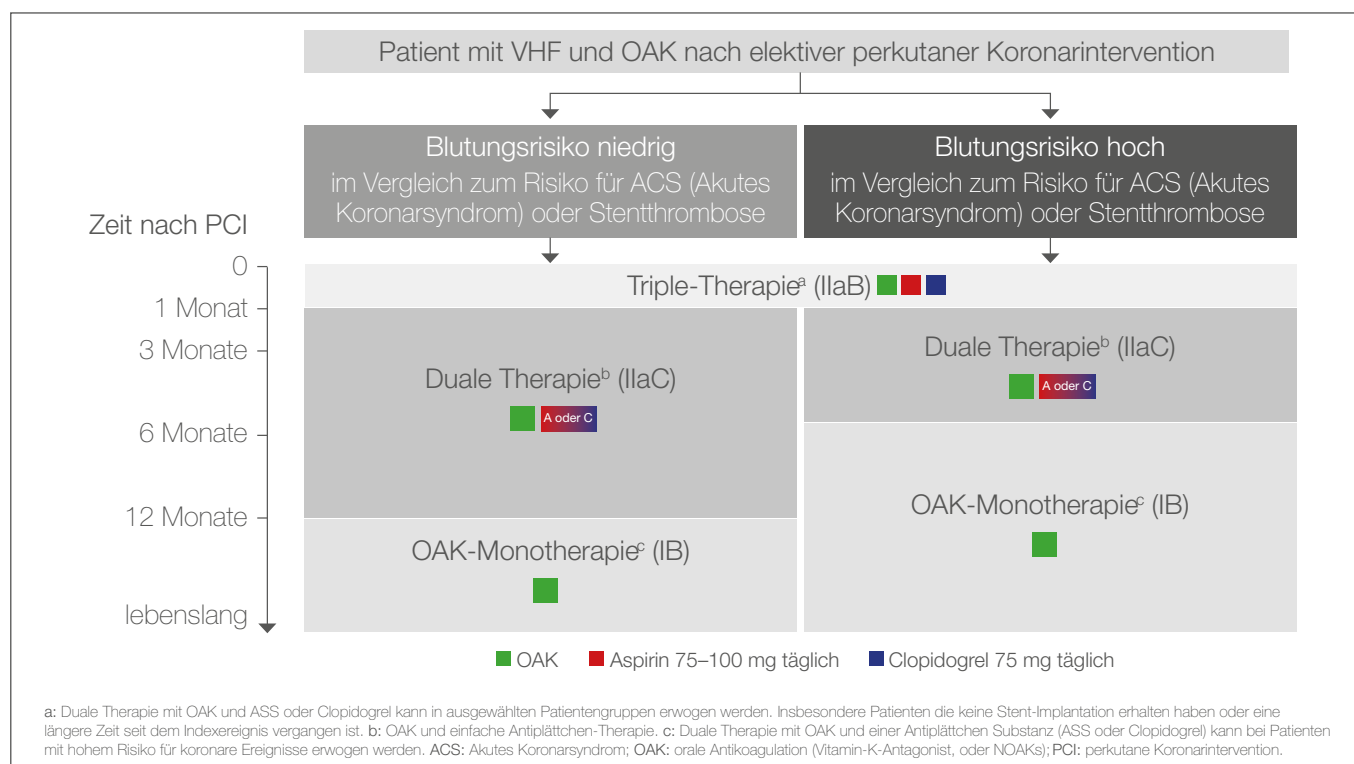


Abbildung 3: Schema zur antithrombotischen Therapie bei Patienten nicht-valvulärem Vorhofflimmern und elektiver Stentimplantation. Erstellt nach Daten aus [2]. © T. W. Weiss, et al.

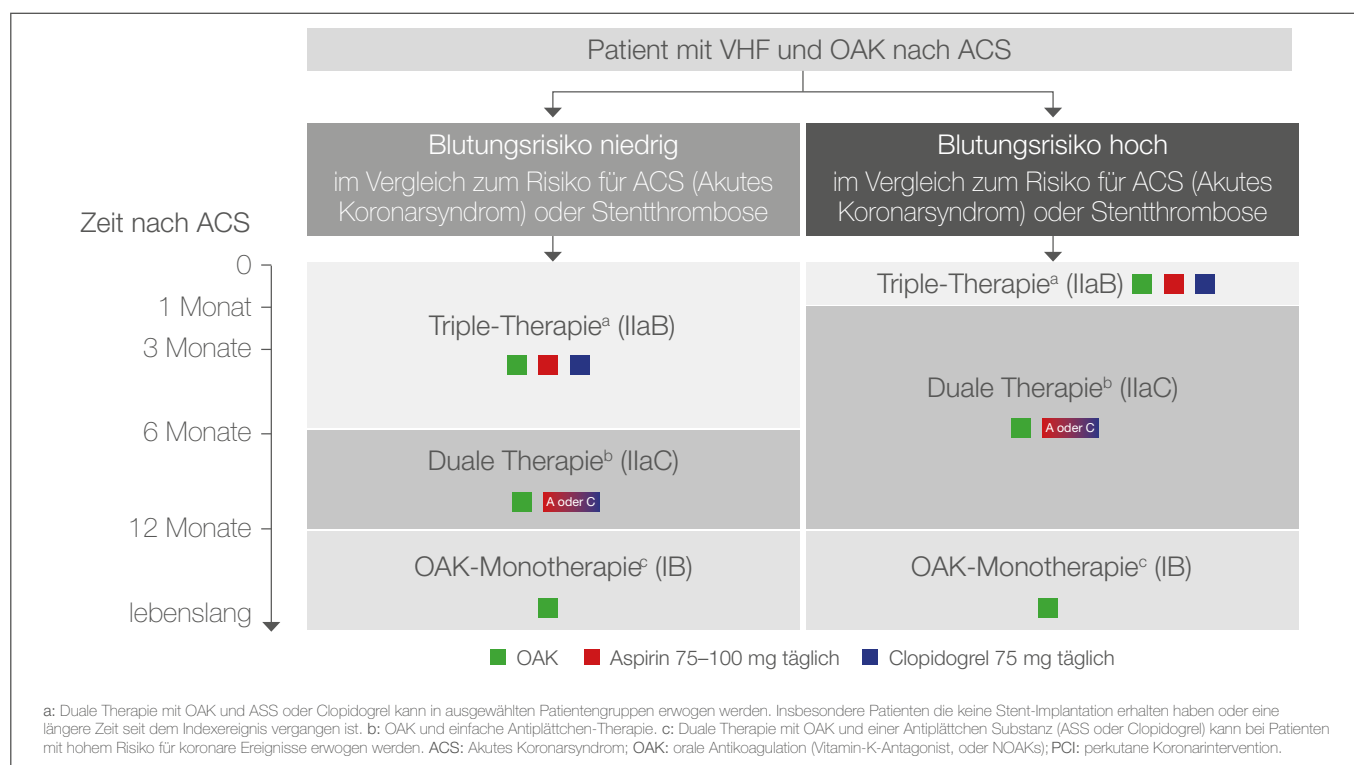


Abbildung 4: Schema zur antithrombotischen Therapie bei Patienten nicht-valvulärem Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom. Erstellt nach Daten aus [2]. © T. W. Weiss, et al.

Daten aus Beobachtungsstudien und zwei prospektiven randomisierten Studien zeigen, dass einerseits eine orale Antikoagulation alleine nicht ausreichend vor rezidivierenden Myokardinfarkten und Stent-Thrombosen schützt, und dass andererseits eine Plättchenaggregationshemmung der oralen Antikoagulation bei der Schlaganfallprophylaxe unterlegen ist [28–33].

Die genaue Ausgestaltung der Kombinationstherapie mit Antikoagulanzen und Plättchenaggregationshemmern sollte abhängig von der klinischen Präsentation (ACS oder stabile KHK), Koronarmorphologie, Stent-Typ, Blutungsrisiko und anderen klinischen Faktoren erfolgen und ist deshalb individuell an spezialisierten Zentren abzuwägen [2, 4]. Die von den rezenten ESC-Leitlinien empfohlene Dauer der Kombina-

tionstherapie ist für Patienten mit elektiver Stent-Implantation in Abbildung 3 und für ACS-Patienten in Abbildung 4 dargestellt [2].

In Bezug auf die antithrombotische Kombinationstherapie ist Folgendes zu beachten:

- Maximal ein Jahr nach stattgehabtem ACS (mit oder ohne Stentimplantation) bzw. 6–12 Monate nach elektiver Stentimplantation scheint eine Monotherapie mit einem Antikoagulans auszureichen, um gleichermaßen vor zerebralen und koronaren Ereignissen zu schützen. Durch die Beendigung einer begleitenden Plättchenaggregationshemmung kann das Risiko für schwere Blutungsereignisse halbiert werden [2, 4, 10].
- Gemäß dem rezenten ESC-Fokus-Update zur dualen Antiplättchentherapie sollte bei Kombination mit Plättchenaggregationshemmern die jeweils niedrigste zur Schlaganfallprävention zugelassene Dosis des NOAKs verwendet werden [34]. In der Praxis bedeutet dies, dass die jeweiligen Dosisreduktionskriterien der Substanzen zu beachten sind, unabhängig von der begleitenden Plättchenaggregationshemmung.
Edoxaban wird gegenwärtig bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF und Stentimplantation klinisch geprüft (ENTRUST-AF PCI NCT02866175). Die Studie wird eine evidenzbasierte Empfehlung hinsichtlich der Dosierungsstrategie (Edoxaban 60 mg 1× tägl., Dosisreduktion auf 30 mg bei eGFR 15–50 ml/min, Körpergewicht ≤ 60 kg, Begleittherapie mit Dronedaron, Erythromycin, Cyclosporin oder Ketokonazol) in diesem Patientenkollektiv ermöglichen.
- Neue P2Y₁₂-Hemmer (Prasugrel, Ticagrelor) sollten aufgrund des höheren Blutungsrisikos nicht gemeinsam mit oralen Antikoagulanzen verabreicht werden [9, 10].

■ Management von Blutungskomplikationen unter Edoxaban

Die jährliche Inzidenz schwerer Blutungsereignisse unter Therapie mit oralen Antikoagulanzen liegt bei 2–4 % [18, 35–38].

Die Anwendung von Edoxaban war gegenüber einer gut eingestellten VKA-Therapie in beiden Indikationen (Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem VHF, Behandlung und Prophylaxe von VTE) mit einer signifikanten Reduktion von Blutungsereignissen assoziiert [7, 18].

Dabei ergab sich bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF ein Sicherheitsvorteil von Edoxaban gegenüber Warfarin unabhängig von einer begleitenden Antiplättchentherapie [39].

Gastrointestinale (GI) Blutungen werden relativ häufig unter oralen Antikoagulanzen beobachtet, lebensbedrohliche oder tödliche GI-Blutungen traten unter Edoxaban jedoch nicht häufiger auf als unter VKA [1, 18, 40, 41].

Auch waren GI-Blutungen unter Edoxaban im Verlauf nicht schwerwiegender als unter einem VKA, wenn man die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention, Hospitalisierung oder einen Hämoglobin-Abfall > 5 g/dl betrachtet [1, 41].

Maßnahmen bei nicht-lebensbedrohlichen Blutungen unter Edoxaban

Das Absetzen von Edoxaban ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit (10–14 Stunden) die vorrangigste Maßnahme [4, 5]. Mit der Wiederherstellung der Hämostase ist nach 12–24h zu rechnen, sofern keine höhergradige Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt [4].

Weitere Maßnahmen beinhalten:

- lokal hämostyptische Maßnahmen (Kompression, lokale Tranexamsäure etc.) [4],
- Absetzen von starken P-Glykoproteininhibitoren (unter Edoxaban besteht aufgrund der geringen Metabolisierung über CYP3A4/5 [< 10 %] minimales Interaktionspotenzial [5]),
- Flüssigkeitsersatz (Kolloide falls erforderlich) [4],
- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten: Gemäß den Leitlinien der *American Association of Blood Banks* sollte eine Transfusion bei einem Hämoglobin (Hb) < 7 g/dl generell erwogen werden, bei einem Hb von 7–8 g/dl ebenso bei post-operativen chirurgischen Patienten nach Evaluierung des klinischen Zustandsbildes. Ab einem Hb > 8 g/dl besteht keine Indikation zur Transfusion, mit Ausnahme von speziellen klinischen Situationen (symptomatische Anämie, fortbestehende Blutung, akutes Koronarsyndrom) [42],
- Transfusion von Thrombozytenkonzentraten: Sollte bei Thrombozytopathie oder Thrombozytopenie < 60 G/l erwogen werden [4],
- gefrorenes Frischplasma: eignet sich nicht als Antagonisierungsstrategie bei NOAKs, da aufgrund der Plasmabindung die zugeführten Gerinnungsfaktoren blockiert werden [4],
- Tranexamsäure (intravenös, als Adjuvans) [4],
- Desmopressin (bei Koagulopathie oder Thrombozytopathie) [4].

Maßnahmen bei lebensbedrohlichen Blutungen unter Edoxaban

Alle oben genannten Maßnahmen treffen ebenso bei lebensbedrohlichen Blutungen zu. Zusätzlich können bei Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und der Notwendigkeit zur unverzüglichen Wiederherstellung der Hämostase Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB, z. B. Beriplex®) verabreicht werden. In einer randomisierten Phase-I-Studie konnte unter Edoxaban 60 mg mittels Verabreichung von 50 IE pro kg Körpergewicht PPSB eine vollständige Normalisierung der Blutungszeit und des endogenen Thrombinpotenzials gezeigt werden [43]. Somit eignet sich diese Maßnahme als Strategie zur Aufhebung der Wirkung von Edoxaban [5, 43].

Weitere, alternative Maßnahmen beinhalten:

- Verabreichung von aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentraten (z. B. FEIBA®, 50 IE pro kg Körpergewicht): Daten zur Überlegenheit gegenüber PPSB liegen nicht vor. Ist als gleichwertige Alternative bei gegebener Verfügbarkeit zu betrachten [4, 11]; *in vitro* effektive Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban [44].
- Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa (NovoSeven®, 90 µg pro kg Körpergewicht): Daten zur Überlegenheit gegenüber PPSB liegen nicht vor, kostenintensiv [4, 45, 46]; *in vitro* effektive Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban [44].

Wiederbeginn der Antikoagulation (mit Edoxaban) nach intrazerebraler Blutung

Unter Edoxaban ist von einer deutlich geringeren Inzidenz von intrazerebralen Blutungen (53%iges RR bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF) und hämorrhagischen Insulten (46%iges RR bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF) gegenüber VKA auszugehen [47, 48].

Faktoren, die gegen eine Re-Etablierung sprechen, sind ein hohes Alter, unkontrollierte Blutdruckwerte, lobäre oder kortikale Blutungen, „white matter lesions“, multiple (> 30) Mikroblutungen, chronischer Alkoholkonsum oder Notwendigkeit einer begleitenden (dualen) Plättchenaggregationshemmung.

Faktoren, die für eine Re-Etablierung der Antikoagulation sprechen, sind primär traumatisch bedingte epidurale oder subdurale Blutungen (ausgenommen bei chronischem Alkoholkonsum) [4]. In diesen Fällen scheint es sicher zu sein, die Therapie 4 Wochen nach dem Ereignis fortzusetzen [4]. Die Entscheidung zur Fortführung sollte fächerübergreifend unter Einbindung von Neurologen und Kardiologen erfolgen [2].

Substanzspezifische Antidota

Für die Antagonisierung von Faktor-Xa-Hemmern sind präliminäre Daten zu Andexanet alfa verfügbar (NCT02329327) [49]. Andexanet alfa bindet den nicht-proteingebundenen Anteil des Faktor-Xa-Inhibitors mit hoher Affinität und hebt somit dessen gerinnungshemmende Wirkung auf [50]. Bei Patienten mit schwerwiegender akuter Blutung kam es unter Bolusgabe und 2-stündiger Infusion von Andexanet alfa in 79 % der Fälle zu einer effektiven Wiederherstellung der Hämostase [49].

Ciraparantag (PER977), ebenfalls ein Antagonist der Faktor-Xa-Hemmer, wird gegenwärtig in einer Phase-II-Studie untersucht (NCT02207257). Bei gesunden Probanden führte die Verabreichung von Edoxaban 60 mg, gefolgt von einer intravenösen Gabe von Ciraparantag, innerhalb von 10–30 Minuten zu einer anhaltenden Wiederherstellung der Hämostase [51].

Sowohl Andexanet alfa als auch Ciraparantag sind gegenwärtig nicht für die klinische Anwendung zugelassen.

Patienten mit ischämischem Insult

Tritt bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF trotz adäquater Antikoagulation ein ischämischer Insult auf, sollten alternative, nicht-kardioembolische und potenziell behandelbare Ursachen ausgeschlossen werden. Das residuale Insultrisiko von adäquat antikoagulierten Patienten mit nicht-valvulärem VHF entspricht dem einer Population ohne VHF in vergleichbar hohem Alter (1–2 % pro Jahr) [52–54]. Wie in einer Analyse der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie gezeigt werden konnte, ist sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorangegangenen Insult von einer vergleichbaren Effektivität und überlegenen Sicherheit von Edoxaban (60/30 mg Dosierungsstrategie) gegenüber Warfarin auszugehen [54]. Bei einem ischämischen Ereignis unter einem NOAK könnten Gerinnungstests unter anderem indirekt einen Hinweis zur Therapieadhärenz liefern (siehe: „Welche Aussage haben Gerinnungstests bei NOAKs?“) [4].

Während des Akutereignisses ist die Verabreichung parenteraler Antikoagulanzen kontraindiziert, da dies nicht mit einer Reduktion wiederkehrender ischämischer Ereignisse, jedoch mit einem deutlich erhöhten intrakraniellen Blutungsrisiko assoziiert zu sein scheint [2, 55].

Die Entscheidung, eine bereits etablierte Antikoagulation zu unterbrechen, hängt von der Infarktgröße, dem Schweregrad des Insultes, dem damit verbundenen Risiko sekundärer Einblutungen sowie dem atherothrombotischen Risiko für weitere ischämische Insulte ab [4]. Randomisierte prospektive Untersuchungen sind nicht verfügbar.

Eine laufende Antikoagulation stellt eine absolute Kontraindikation für die systemische Thrombolyse dar. Ob nach Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von NOAK mittels substanzspezifischer Antidots eine Thrombolyse sicher durchgeführt werden kann, ist gegenwärtig nicht geklärt [56].

Gemäß des europäischen Konsensus sollte die 1-3-6-12-Tage-Regel zum Einsatz kommen, um abhängig von der *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) den Zeitpunkt der Etablierung von Antikoagulanzen nach einem ischämischen Insult zu bestimmen (Abb. 5).

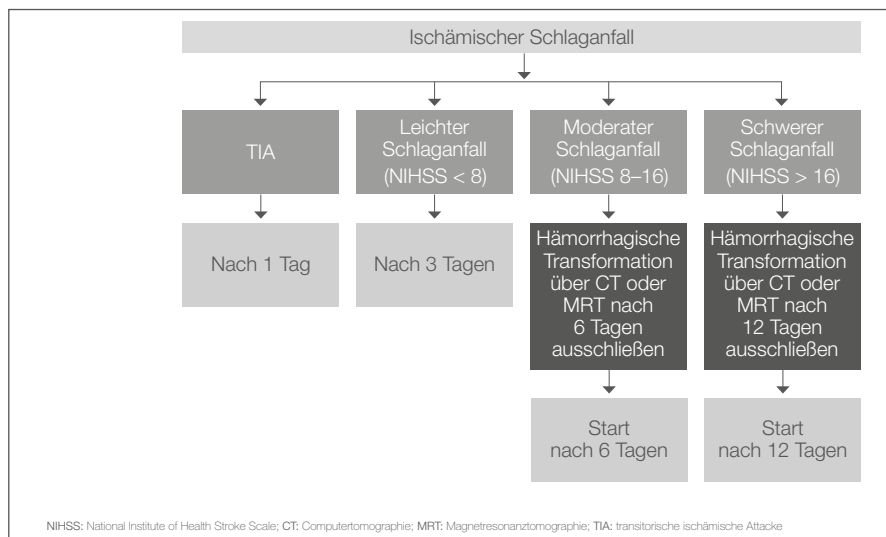


Abbildung 5: Beginn der Antikoagulation nach ischämischem Insult. Erstellt nach Daten aus [4]. © T. W. Weiss, et al.

Es sei darauf hingewiesen, dass nach stattgehabtem Insult oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) eine begleitende Plättchenaggregationshemmung zusätzlich zu einem oralen Antikoagulans kontraindiziert ist, da von einer 60–80%igen Zunahme schwerer Blutungskomplikationen ohne relevanten Nutzen hinsichtlich der Schlaganfallprophylaxe auszugehen ist [2, 4, 57]. Somit sollte bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF und stattgehabtem Insult eine begleitende Antiplättchentherapie aktiv beendet werden, um das Blutungsrisiko zu reduzieren, sofern keine andere zwingende Indikation (z. B. rezentes akutes Koronarsyndrom oder Stentimplantation) vorliegt [2].

■ Antikoagulation und Kardioversion

Nachfolgend wird auf ausgewählte, vor allem die antithrombotische Therapie betreffende Aspekte der Kardioversion eingegangen.

Eine elektrische und pharmakologische Kardioversion ist in diesem Zusammenhang als gleichwertig zu betrachten, da sich diese Methoden nicht im periprozeduralen Insultrisiko zu unterscheiden scheinen [58, 59].

Das periprozedurale Insultrisiko beträgt sowohl bei Patienten mit seit ≤ 48 h bestehendem nicht-valvulärem VHF (ohne vorangegangene Antikoagulation) als auch bei Patienten mit > 48 Stunden bestehendem nicht-valvulärem VHF in etwa 0,2–0,9 % und ist maßgeblich vom thromboembolischen Gesamtrisiko des Patienten abhängig. So erhöhen Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, Diabetes oder vaskuläre Erkrankungen das Insultrisiko um das 2–3-Fache [58–61].

Seit ≤ 48 Stunden bestehendes nicht-valvuläres Vorhofflimmern

Erwächst aufgrund hämodynamischer Instabilität die Notwendigkeit einer raschen/unverzöglichen Kardioversion von Patienten mit seit ≤ 48 Stunden bestehendem nicht-valvulärem VHF, sollten betreffend der Wahl des Antikoagulans und der Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) lokale, institutionsspezifische Behandlungsalgorithmen eingesetzt werden [4]. Die aktuellen ESC-Leitlinien empfehlen den periprozeduralen Einsatz von Heparinen oder einem NOAK so früh wie möglich vor Kardioversion [2]. Aufgrund der niedrigen Inzidenz thromboembolischer Komplikationen und des raschen Wirkungseintritts der NOAK ist nicht von einem erhöhten Embolierisiko gegenüber Heparinen auszugehen [2, 4].

Seit > 48 Stunden bestehendes nicht-valvuläres Vorhofflimmern

Laut aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften ist bei Patienten mit seit zumindest 48 h bestehendem nicht-valvulärem VHF oder bei nicht-valvulärem VHF unbekannter Dauer eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Ausschluss von Thromben empfohlen, wenn eine zeitnahe Kardioversion präferiert wird. Alternativ kann eine elektive Kardioversion nach zumindest 3-wöchiger Antikoagulation durchgeführt werden [2, 4]. Die Leitlinien empfehlen unter Anwendung von NOAKs ausdrücklich, die Therapieadhärenz gezielt zu erfassen und entsprechend zu dokumentieren [3, 4, 62].

Kann ein Thrombus echokardiographisch nicht ausgeschlossen werden, sollte die Kardioversion für zumindest 3 Wochen postponiert und eine erneute TEE durchgeführt werden [4].

Die ENSURE-AF-Studie, die bisher größte Kardioversionsstudie die mit einem NOAK durchgeführt wurde, randomisierte 2199 Patienten mit nicht-valvulärem VHF und elektrischer Kardioversion zu Edoxaban vs. einer optimalen Standardtherapie mit NMH und VKA. Hervorzuheben ist die adäquate Einstellung mit dem VKA in der Kontrollgruppe (durchschnittliche Zeit im therapeutischen Fenster 70,8 %). Sowohl ischämische Ereignisse als auch schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blu-

tungen waren insgesamt niedrig und traten in vergleichbarer Häufigkeit zwischen den Vergleichsgruppen auf [63].

Die Kardioversion erfolgte in der ENSURE-AF-Studie frühestens 2 Stunden nach Gabe von Edoxaban [63]. Diese Strategie sollte auch in der klinischen Praxis umgesetzt werden.

Entscheidung zur Fortführung der Antikoagulation nach Kardioversion

Entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinien ist unabhängig von der anzunehmenden Dauer von VHF vor Kardioversion und der angewandten Kardioversionsmethode eine orale Antikoagulation mit einem NOAK oder VKA (überlappend mit Heparinen bis $\text{INR} > 2$) für zumindest 4 Wochen durchzuführen. Eine darüber hinausgehende dauerhafte orale Antikoagulation sollte entsprechend des $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc-Scores}$ etabliert werden [2].

■ Zusammenfassung

Auf Basis der jeweils größten Phase-III-Studien eines NOAK zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF (ENGAGE-AF) und zur Behandlung von VTE (HOKUSAI-VTE) ist Edoxaban als gleichwertige Alternative zu den bekannten Substanzen empfohlen [1, 2, 6, 7, 18]. In der klinischen Praxis zeichnet sich Edoxaban durch die 1× tägliche, nahrungsunabhängige Anwendung, dem minimalen Interaktionspotential aufgrund der geringen Metabolisierung über CYP3A4/5 ($< 10\%$) und dem Vorliegen klar definierter und klinisch geprüfter Dosisreduktionskriterien sowohl bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF als auch VTE aus ($\text{eGFR} \leq 50 \text{ ml/min}$, Körpergewicht $\leq 60 \text{ kg}$, Begleittherapie mit Dronedaron, Erythromycin, Cyclosporin und Ketokonazol) [1, 5].

Die rezent veröffentlichte und gegenwärtig größte Studie eines NOAK bei Patienten mit elektrischer Kardioversion, die ENSURE-AF-Studie, unterstreicht das positive Effektivitäts- und Sicherheitsprofil der Substanz [63]. Auf dieser Basis wird Edoxaban derzeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankung in Kombination mit einer dualen Plättchenaggregationshemmung (ENTRUST-AF PCI, NCT02866175), Patienten mit Tumor-assoziierte VTE (HOKUSAI-VTE Cancer, NCT02073682), Patienten mit VHF und perkutanem Aortenklappenersatz (ENVISAGE-TAVI AF, NCT02943785) und Patienten, welche einer Vorhofflimmerablation unterzogen werden (ELIMINATE-AF, NCT02942576), untersucht.

■ Interessenkonflikt

TWW hat Vortrags- und Beratungshonorare von Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim und Pfizer/BMS erhalten.

MR hat für die Erstellung des Manuskripts ein Honorar von Daiichi Sankyo erhalten.

BD hat Vortrags- und Beratungshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Pfizer, und Roche Diagnostics erhalten. HD hat Vortragshonorare von Bayer, Daiichi Sankyo und Boehringer Ingelheim erhalten.

DF hat ein Beratungshonorar von Daiichi Sankyo erhalten.

MRV hat ein Beratungshonorar von Daiichi Sankyo erhalten.

TG hat Vortrags- und Beratungshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Pfizer, Roche Diagnostics, Sanofi Aventis, Medtronic und Aspen Pharma erhalten.

CA hat Vortragshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer/BMS und Beratungshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo und Pfizer/BMS erhalten.

Literatur:

- Weiss TW, Rohla M, Dieplinger B, Domanovits H, Fries D, Vosko MR, et al. [Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism: an expert position paper]. *Wien Med Wochenschr* 2017; [E-pub ahead of print].
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, 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.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–507.
- Fachinformation Lixiana® 60 mg (Stand: Juli 2017).
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 (2 Suppl): e419S–94S.
- 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.
- 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 Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1: 191–7.
- Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebert F, Kohler C, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 1888–96.
- Pabinger I, Lang W, Roithinger FX, Weidinger F, Eichinger-Hasenauer S, et al. [Consensus statement: Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation in special consideration of the new direct oral anticoagulants]. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 792–808.
- Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* 2017; 151: 127–38.
- Cuker A, Husseinazadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39: 288–94.
- STA®-Liquid Anti-Xa, DIAGNOSTICA STAGO S.A.S, France. September 2016.
- Parasrampur DA, Mendell J, Shi M, Matsushima N, Zahir H, Truitt K. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1591–600.
- Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 1445–61.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
- Verhamme P, Wells P, Segers A, Ageno W, Brakelmanns PA, et al. Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism – An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. *Thromb Haemost* 2016; 116: 747–53.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385: 2288–95.
- Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 331–42.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013; 127: 224–32.
- Camm AJ, Savelieva I. „R“ for „renal“ and for „risk“: refining risk stratification for stroke in atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 169–71.
- Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015; 17: 1169–96.
- Krakov S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggreve M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* 2011; 6: e24964.
- Almendo-Delia M, Valle-Caballero MJ, Garcia-Rubira JC, Munoz-Calero B, Garcia-Alcantara A, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes: results from the ARIAM registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3: 141–8.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–45.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–15.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
- Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726–32.
- Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014; 129: 1577–85.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anti-coagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–71.
- Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C, Cosmi B. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104: 101–6.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; [Epub ahead of print].
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjeldgaard LN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016; 353: i3189.
- Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, Murphy SA, Nordio F, et al. Concomitant Use of Single Antiplatelet Therapy With Edoxaban or Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Analysis From the ENGAGE AF-TIMI48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: pii: e002587.
- Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003725.
- Aisenberg J, Friedman K, Desai J, Weitz JI, Giugliano RP, et al. Abstract 17392: Gastrointestinal Bleeding With Edoxaban versus Warfarin: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2015; 132: A17392.
- Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Timmuth AT, Marques MB, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2012; 157: 49–58.
- Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015; 131: 82–90.
- Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, Morishima Y, Shibano T. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost* 2012; 107: 253–9.
- Warkentin TE, Margets P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012; 119: 2172–4.
- Bijssterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106: 2550–4.
- van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968–75.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, 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.
- Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Cornette JT, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131–41.
- Ansell JE. Universal, class-specific and drug-specific reversal agents for the new oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 248–52.
- Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso MA, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* 2017; 26: 238–45.
- Freedman B, Martinez C, Katholing A, Rietbrock S. Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulant-Treated Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 366–8.
- Hollander M, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 317–21.
- Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, et al. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke* 2016; 47: 2075–82.
- Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38: 423–30.
- Fugate JE, Rabenstein AA. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist* 2015; 5: 110–21.
- Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006; 152: 967–73.
- Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1187–92.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346–55.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chermick M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–6.
- Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, 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.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
- Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016; 388: 1995–2003.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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