



Thomas Maria Helms¹ · Sigmund Silber² · Andreas Schäfer³ · Florian Masuhr⁴ · Frederick Palm⁵ · Harald Darius⁶ · Karsten Schrör⁷ · Dietmar Bänsch⁸ · Peter Bramlage⁹ · Johannes Hankowitz⁹ · Christoph A. Karle¹⁰ · Tom Stargardt¹¹ · Joachim Weil¹² · Johann Christoph Geller¹³

¹ Büro Berlin, Deutsche Stiftung für chronisch Kranke, Berlin, Deutschland

² Kardiologische Praxis und Herzkatheterlabor München, München, Deutschland

³ Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH Hannover, Hannover, Deutschland

⁴ Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Berlin, Deutschland

⁵ Neurologische Klinik, Städt. Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland

⁶ Vivantes Klinikum Neukölln, Neukölln, Deutschland

⁷ Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

⁸ Medizinische Klinik I, Kardiologie – Sektion Rhythmologie, Universitätsklinikum Rostock AoR, Rostock, Deutschland

⁹ Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin, München, Deutschland

¹⁰ Herz-, Gefäß- und Diabeteszentrum Künzelsau, Künzelsau, Deutschland

¹¹ Center for Health Economics, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland

¹² Klinik für Kardiologie, Sana Kliniken Lübeck, Lübeck, Deutschland

¹³ Klinik für Kardiologie, Abteilung für Rhythmologie und invasive Elektrophysiologie, Zentralklinik Bad Berka, Bad Berka, Deutschland

Konsensuspapier: Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern

Mit Edoxaban ist der vierte und vorerst letzte Vertreter der Nicht-Vitamin-K-Antagonisten als orales Antikoagulans (NOAK) zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern auf dem deutschen Markt verfügbar [6, 18]. Dies ist der Anlass für die vorliegende Konsensuspublikation einer interdisziplinären Expertengruppe aus den Fachbereichen der Kardiologie, Neurologie und Hämostaseologie, wichtige Fragestellungen zum Management von Risikopatienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern anhand des aktuellen Wissensstands zu diskutieren und an niedergelassene Ärztinnen und Ärzte zu adressieren. Der Schwerpunkt liegt dabei auf praktischen Empfehlungen, wie die wissenschaftlichen Ergebnisse und Statements der Leitlinien interpretiert werden können, es werden aber auch wirtschaftliche Gesichtspunkte des Versorgungsalltags berücksichtigt.

Epidemiologie

Vorhofflimmern ist eine mit zunehmendem Alter häufiger auftretende Erkrankung und tritt bei 1–2 % der Bevölkerung auf. Es ist mit einer Verdopplung des Mortalitätsrisikos und Verfünffachung des Schlaganfallrisikos assoziiert [7, 33]. Um dieses Risiko zu senken, bedürfen die Patienten einer effektiven Antikoagulation [7]. Mit Hilfe einer effektiven dauerhaften Antikoagulation lässt sich das Schlaganfallrisiko um etwa 64 % senken [30].

Aufgrund des demographischen Wandels ist auch in Deutschland mit einer jährlichen Zunahme der Prävalenz und Inzidenz des nichtvalvulären (d. h. nicht auf Herzklappenfehler beruhenden) Vorhofflimmerns um etwa 2 % pro Jahr zu rechnen [25]. Nach aktuellen Berechnungen wird die Anzahl der nach Leitlinien mit einer Antikoagulation zu

behandelnden Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland auf rund 1 Mio. geschätzt [25].

Limitationen der Vitamin-K-Antagonisten

Zurzeit werden hierzulande sehr häufig Vitamin-K-Antagonisten (VKA), wie z. B. Phenprocoumon (Marcumar®), angewendet. Diese waren über Jahrzehnte anerkannter Therapiestandard, stellen aber sowohl Ärzte als auch Patienten vor große Herausforderungen im Versorgungsalltag, da sie erhebliche Einschränkungen aufweisen [16, 19]:

- enges therapeutisches Fenster (erwünschte Gerinnungshemmung vs. unerwünschtes Blutungsrisiko),
- Notwendigkeit häufiger Dosisanpassungen anhand der INR-Messungen,

Tab. 1 Bestimmung des CHA₂DS₂-VASc-Scores anhand von Risikofaktoren. (Aus [7]; mit freundl. Genehmigung von Oxford University Press)

Risikofaktor	Score-Wert
Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter ≥75 Jahre	2
Alter 65–74 Jahre	1
Diabetes mellitus	1
Zustand nach Schlaganfall/transitorischer ischämischer Attacke/Thromboembolie	2
Vaskuläre Vorerkrankung (Herzinfarkt, pAVK, Aortenplaques)	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9

- Schwierigkeiten, einen stabilen therapeutischen Bereich des INR-Zielwerts von 2–3 zu erreichen,
- Wechselwirkungen mit vielen Arzneimitteln und zahlreichen Lebensmitteln,
- eingeschränkte Therapieadhärenz und Compliance,
- viele Gegenanzeigen, Warnhinweise und Anwendungseinschränkungen bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko und schwere Leberinsuffizienz.

VKA weisen eine geringe therapeutische Breite auf, da eine Unterdosierung (INR <2) mit einer erhöhten Rate von Schlaganfällen und eine Überdosierung (INR >3) mit einem vermehrten Blutungsrisiko korreliert [13]. Diese Beschränkung führt häufig zu einer Unterversorgung von Patienten, die trotz Indikation keine wirksame Antikoagulation erhalten. So zeigen die Ergebnisse eines kanadischen Registers, dass 29 % aller Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur Antikoagulation überhaupt keine antithrombotische Therapie erhielten [27]. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in Deutschland [35]. Aktuelle Registerdaten zeigen, dass für VKA nur in 55–60 % der Fälle ein Ziel-INR von 2–3 erreicht wird [29]. Es ist daher nicht überraschend, dass NOAK – trotz höherer Kosten – aufgrund der einfacheren Anwendung (ohne Monitoring und Dosisanpassung),

geringeren Wechselwirkungen und des besseren Verträglichkeitsprofils (insbesondere Senkung der intrakraniellen Blutungen und der hämorrhagischen Schlaganfälle) zunehmend eingesetzt werden.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen, Konsensuspapiere

Der niedergelassene Arzt ist heute bei der Behandlung seiner Patienten in einer zunehmend schwierigen Situation. Auf der einen Seite sollen die Patienten nach dem aktuellen Wissensstand und leitliniengerecht therapiert werden [40]. Dabei sollte sowohl der medizinische Fortschritt als auch das Gebot der Wirtschaftlichkeit angemessen berücksichtigt werden. Andererseits hat der gesetzlich Versicherte nur Anspruch auf eine ausreichende, zweckmäßige und das Maß des Notwendigen nicht übersteigende Behandlung [40]. Darüber hinaus informiert sich der Patient zunehmend über das Internet oder sonstige Quellen und versucht, sich selbst ein Bild über die optimale Behandlung zu machen oder eine Zweitmeinung einzuholen, was jetzt auch vom Gesetzgeber forciert wird. In diesem Spannungsfeld muss der Arzt im Gespräch mit dem Patienten eine fundierte Therapieentscheidung festlegen.

Aktueller Wissensstand in Leitlinien

Leitlinien, die nach standardisierten Verfahren von medizinischen Fachgesellschaften erstellt werden, sollen die Ärzte bei ihrer Therapieentscheidung unterstützen. Sie basieren im Wesentlichen auf der sog. evidenzbasierten Medizin und sind das Ergebnis der wissenschaftlichen Analyse publizierter Studien. Da in diesen Studien aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien viele Patienten (z. B. ältere Patienten mit hoher Komorbidität und Begleitmedikation) aus dem Versorgungsalltag nicht untersucht werden, sind die Ergebnisse dieser Studien jedoch nur eingeschränkt auf alle Patienten übertragbar. Leitlinien sind daher immer nur Empfehlungen der Fachgesellschaften, was im Regelfall in einer klinischen Situation sinnvoll ist.

Dies entbindet den Arzt nicht, in jedem Einzelfall zu prüfen, ob eine empfohlene Behandlung für den einzelnen Patienten geeignet ist. In Deutschland sind v. a. die S3-Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften) und zur Behandlung des Vorhofflimmerns die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, die auf den Europäischen Leitlinien basieren [2, 7], heranzuziehen.

Leitlinien sind:

- ESC Guideline – Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern [7],
- S3-Leitlinie – Sekundärprophylaxe von Patienten mit Schlaganfall oder TIA [2].

Die aktuellen europäischen Leitlinien, die auch für Deutschland gültig sind, empfehlen eine Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern, mit Ausnahme der Patienten mit geringem Risiko (CHA₂DS₂-VASc-Score = 0) oder bestehenden Kontraindikationen. Dazu wird folgender Behandlungsalgorithmus empfohlen (Tab. 1; Abb. 1):

- Zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos wird die Anwendung des CHA₂DS₂-VASc-Scores empfohlen (Tab. 1).
- Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 kann eine Antikoagulation mit VKA mit INR-Zielwert 2–3 oder einem NOAK in Abhängigkeit vom Komplikationsrisiko und der Präferenz des Patienten durchgeführt werden.
- Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥2 soll eine Antikoagulation mit einem VKA (Zielwert 2–3) oder einem NOAK durchgeführt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.
- Aufgrund des besseren Wirksamkeits-/Verträglichkeitsprofils und der einfacheren Anwendung sollten NOAK gegenüber VKA bevorzugt eingesetzt werden (Abb. 1).
- Da es keine direkten Vergleichsstudien zwischen den einzelnen NOAK gibt, kann keine Präferenz unter den NOAK angegeben werden [7].

Zusammenfassung · Abstract

Herzschr Elektrophys DOI 10.1007/s00399-016-0447-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

T. M. Helms · S. Silber · A. Schäfer · F. Masuhr · F. Palm · H. Darius · K. Schrör · D. Bänsch · P. Bramlage · J. Hankowitz · C. A. Karle · T. Stargardt · J. Weil · J. C. Geller

Konsensuspapier: Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern

Zusammenfassung

Mit dem Markteintritt von Edoxaban im letzten Jahr ist in Deutschland der vierte und damit vorläufig letzte Nicht-Vitamin-K-Antagonist als orales Antikoagulans zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern verfügbar. Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) stellen eine attraktive Alternative zu der bisherigen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®) oder Warfarin (Coumadin®) dar, da sie einfacher anzuwenden sind und gegenüber den VKA deutlich weniger Wechselwirkungen mit Arzneimitteln und Nahrungsmitteln aufweisen, so dass sie keiner Dosisanpassung aufgrund von INR-Messungen bedürfen. Der wichtigste klinische Vorteil der NOAK liegt in der Halbierung des Risikos für hämorrhagische Schlaganfälle und

intrakranielle Blutungen im Vergleich zur bisherigen oralen Antikoagulation mit VKA sowie der Senkung der Mortalität um 10 %. Dieser Effekt konnte für alle 4 NOAK (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Studienlage werden NOAK als bevorzugte bzw. mindestens gleichwertige Therapieoption in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt. Bei der ambulanten Behandlung von Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung (GKV) ist die Erstattungsfähigkeit der Arzneimittel von entscheidender Bedeutung. Im Nutzenbewertungsverfahren (AMNOG) wurde für Apixaban und Edoxaban jeweils ein Zusatznutzen gegenüber dem bisherigen Standard (Marcumar®, Falithrom®, Coumadin®) festgestellt, während für die vor 2011 eingeführten Arzneimittel Dabigatran und

Rivaroxaban keine frühe Nutzenbewertung durchgeführt werden konnte. Die Mitglieder dieses Konsensuspapiers setzen sich dafür ein, dass NOAK bevorzugt bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern eingesetzt werden, die bisher – trotz Indikation zur Antikoagulation – nicht antikoaguliert werden konnten oder nur mit Acetylsalicylsäure behandelt werden. Bei Neueinstellungen sollte individuell geprüft werden, ob eine VKA-Therapie praktikabel ist oder ob diese Patienten von einer NOAK-Therapie profitieren könnten.

Schlüsselwörter

Vorhofflimmern · Neue orale Antikoagulanzen · Vitamin-K-Antagonisten · Erstattung · AMNOG-Verfahren

Consensus statement: Management of oral anticoagulation for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation

Abstract

With the introduction of edoxaban last year in Germany, four nonvitamin K antagonist oral anticoagulants are now available for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. These novel oral anticoagulants (NOAC) represent an attractive new option compared to vitamin K antagonists (e.g., warfarin or phenprocoumon) due to simple use and fewer interactions with other drugs or food. Therefore, no INR monitoring and dosage adjustments are required for NOAC. The compelling clinical advantage of NOAC is the dramatic risk reduction of hemorrhagic stroke and intracranial bleeding compared to current standard. In addition, total mortality is significantly reduced by 10 %. These

effects are demonstrated for all four NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). Therefore, current national and international guidelines recommend NOAC as the preferred option or at least as an attractive alternative compared to the former standard of vitamin K antagonists. The economic impact and reimbursement by Statutory Health Insurance (GKV) is of major importance for treatment in an outpatient setting. For apixaban and edoxaban, an additional benefit was granted by the institution of G-BA and IQWiG in this clinical setting, whereas dabigatran and rivaroxaban were not assessed due to market entrance prior to 2011 before the AMNOG procedure was initiated. The

members of this consensus paper recommend NOAC as the preferred option for patients with nonvalvular atrial fibrillation who are currently not treated with anticoagulant drugs in spite of clear indication for anticoagulation. For new patients with nonvalvular fibrillation, it should be decided on an individual basis which treatment option is adequate for the patient with their respective comorbidities.

Keywords

Atrial fibrillation · New oral anticoagulants · Vitamin K antagonist · Reimbursement · AMNOG procedure

Von den offiziellen Leitlinien sind Positionspapiere, Konsensusdokumente und Stellungnahmen bzw. Handlungsempfehlungen, welche die persönliche Bewertung der Autoren bzw. der sie publizierende Institutionen widerspiegeln, deutlich zu unterscheiden. Dazu gehören neben dieser Publikation unter anderem:

- „DEGAM Handlungsempfehlung – Neue orale Antikoagulantien bei

nichtvalvulären Vorhofflimmern“ [10],

- „Stellungnahme der DKG zur öffentlichen Diskussion um die NOAK“ [11],
- „Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)“ [1],
- „Consensus document of ESC working group der European Heart Rhythm Association“ [31].

Pharmakologische Unterschiede der NOAK

Obwohl NOAK häufig als eine Arzneimittelklasse wahrgenommen werden, unterscheiden sie sich in einigen ihrer pharmakologischen Eigenschaften, was auch von praktischer Relevanz ist.

Dabigatranetexilat wird als Prodrug erst im Körper in die aktiven Metaboliten umgewandelt und weist nur eine geringe Bioverfügbarkeit von 6,5 % auf.

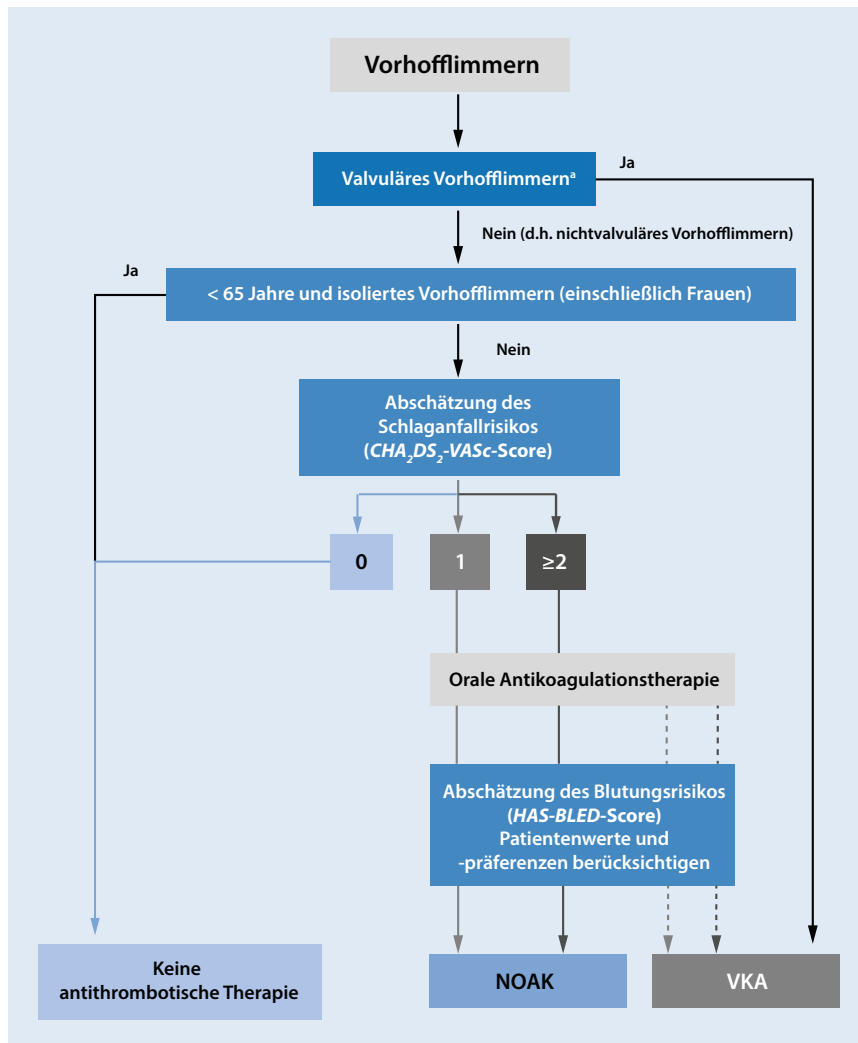


Abb. 1 ▲ Behandlungsschema zur Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern [7]

Dabigatran wirkt als starker, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Inhibitor. Es wird 2-mal täglich mit einer Dosis von 150 mg gegeben. Für Patienten >80 Jahre und Patienten, die gleichzeitig Verapamil erhalten, wird die Dosis auf 2-mal 110 mg reduziert. Zu beachten ist insbesondere das höhere Blutungsrisiko bei älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Es sollte daher bei Beginn der Behandlung mit Dabigatran und im Verlauf mindestens einmal pro Jahr die Kreatinin-Clearance bestimmt und ggf. die Dosis reduziert werden. Bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sollte keine Dabigatran-Gabe erfolgen [20].

Die oralen Faktor Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) sind selektive, direkte Inhibitoren des Gerin-

nungsfaktors Xa und unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik in geringerem Ausmaß. Dennoch wird Apixaban 2-mal täglich in 5-mg-Dosierungen gegeben [17], während für Rivaroxaban (1-mal 20 mg; [21]) und Edoxaban (1-mal 60 mg) die tägliche Einmalgabe als Standarddosis empfohlen wird [18]. In bestimmten klinischen Risikokonstellationen muss die Dosierung reduziert werden. In Tab. 2 sind die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter der NOAK gegenübergestellt. Von Bedeutung ist das unterschiedliche Ausmaß an renaler Elimination zwischen den verschiedenen NOAK, was die z. T. unterschiedlichen Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz begründen. Die wichtigsten Unterschiede

de der verschiedenen Antikoagulanzen sind in Tab. 2 aufgeführt.

Wechselwirkungen der NOAK

Die Behandlung mit VKA erfordert große Sorgfalt und Disziplin für Arzt und Patient aufgrund der zahlreichen Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln (Vitamin-K-haltige) und Arzneimitteln, die den Einsatz insbesondere bei multimorbiden und älteren Patienten oft einschränken oder gar nicht ermöglichen. Eine wirksame Behandlung ist nur durch regelmäßige INR-Bestimmung mit Zielwert 2–3 und ggf. mit einer damit verbundenen Dosisanpassung sichergestellt.

Mit der Entwicklung der NOAK und ihrem anderen Wirkansatz (Antithrombin- bzw. Anti-Faktor Xa) wurde die Hoffnung verbunden, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu beobachten sind. Diese Erwartungen wurden nur teilweise erfüllt. Darüber hinaus fehlen noch wichtige Erkenntnisse aus Langzeituntersuchungen. Eine sehr wichtige Interaktion aller NOAK ist die mit dem P-Glykoprotein (P-GP)-Transporter nach der Resorption im Magen-Darm-Trakt sowie bei der renalen Elimination. Viele andere wichtige Arzneimittel, die bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt werden (z. B. Aminodaron, Dronedaron, Chinidin oder Verapamil) wirken als P-GP-Inhibitoren und erfordern daher eine Dosisreduktion der NOAK.

Bei Rivaroxaban und Apixaban ist darüber hinaus der CYP3A4-abhängige hepatische Eliminationsweg zu beachten, so dass für Rivaroxaban und Apixaban keine Kombination mit starken CYP3A4- bzw. P-GP-Inhibitoren empfohlen wird [21, 17]. Diese klinisch relevanten Wechselwirkungen können die Plasmaspiegel der NOAK erhöhen bzw. erniedrigen, so dass bei einigen NOAK Dosisanpassungen erforderlich sind, während bei anderen z. T. keine Daten vorliegen. Daher sind die Empfehlungen der Fachinformation zu beachten (Tab. 3).

Klinische Studien

Für alle 4 verfügbaren NOAK gibt es umfangreiche direkte Vergleichsstudien ge-

Tab. 2 Pharmakokinetische und -dynamische Unterschiede der verschiedenen Antikoagulanzen

Eigenschaften	Warfarin, Phenprocoumon	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Handelsname	Coumadin® Marcumar® Falithrom®	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Zielmolekül	Faktor II, VII, IX, X	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Wirkmechanismus	Indirekt	Direkt	Direkt	Direkt	Direkt
Wirkungseintritt (h)	2–3 Tage 4–6 Tage	0,5–2	2–4	3–4	1–2
Halbwertszeit (h)	35–45 144–168	12–14	11–13	12	10–14
Bioverfügbarkeit	Individuell unterschiedlich	6,5 %	80–100% altersabhängig	50 %	62 %
Renale Elimination	<1 %	85 %	33 %	27 %	50 %
Interaktionen					
CYP3A4	Ja	Nein	Ja	Ja	Gering (<10 %)
P-GP-Inhibitoren	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
CYP2C9, CYP1A2	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Genetische Variabilität	VKORC1, CYP2C9	nCES1	Nein	Nein	Nein
Dosierintervall	1-mal täglich	2-mal täglich	1-mal täglich	2-mal täglich	1-mal täglich
Dosierung	Individuell	2-mal 150 mg	1-mal 20 mg	2-mal 5 mg	1-mal 60 mg
Dosisreduktion	INR-abhängig	2-mal 110 mg	1-mal 15 mg	2-mal 2,5 mg	1-mal 30 mg
Dosiskontrolle	Ja, INR	Nein	Nein	Nein	Nein
Überprüfung der Leber-/Nierenfunktion	Ja, regelmäßige Leberfunktion	Ja, regelmäßige Nierenfunktion	Ja, regelmäßige Nierenfunktion	Ja, regelmäßige Nierenfunktion	Ja, regelmäßige Nierenfunktion

Tab. 3 Vergleich Edoxaban vs. Warfarin bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern. (Mod. nach [26])

Patientenrelevanter Endpunkt	Edoxaban vs. Warfarin in der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie
Gesamtmortalität	RR = 0,92 [95 %-KI [0,83; 1,01]], $p = 0,08$
Kardiovaskuläre Mortalität	RR = 0,86 [95 %-KI [0,77; 0,97]], $p = 0,013$
Hämorrhagischer Schlaganfall	RR = 0,54 [95 %-KI [0,38; 0,77]], $p < 0,001$
Ischämischer Schlaganfall	RR = 1,00 [95 %-KI [0,83; 1,19]], $p = 0,97$
Intrakranielle Blutungen	RR = 0,47 [95 %-KI [0,34; 0,63]], $p < 0,001$
Größere Blutungen	RR = 0,80 [95 %-KI [0,71; 0,91]], $p < 0,0001$
Klinisch relevante nicht größere Blutungen	RR = 0,86 [95 %-KI [0,71; 0,91]], $p < 0,001$
RR Relatives Risiko, KI Konfidenzintervall	

genüber Warfarin (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF TIMI 48). Auch wenn sich die Studien hinsichtlich vieler Parameter wie Studiendesign und Patientenkollektiv unterscheiden, fallen die Ergebnisse doch weitgehend homogen aus und weisen aufgrund ihrer hohen Patientenzahl (>40.000) eine große Validität auf [8, 26, 28, 36].

Hinsichtlich des primären klinischen Endpunkts (Schlaganfall, systemische Embolie) ergibt sich in einer aktuellen

Metaanalyse ein signifikanter Vorteil für die NOAK mit einer relativen Risikoreduktion von 19 % [RR 0,81; 95 % KI 0,73–0,91; $p < 0,001$] bei der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien, wobei der Vorteil bei Dabigatran (150 mg) in der RE-LY-Studie tendenziell größer ist als bei den Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban). Dieser Wirksamkeitsvorteil der NOAK gegenüber Warfarin liegt im Wesentlichen in der Reduktion

der hämorrhagischen Schlaganfälle um 51 % [RR 0,49; 95 % KI 0,38–0,64; $p < 0,0001$] begründet ([37]; ■ Abb. 2 und 3).

Bei der Verträglichkeit ergibt sich ein differenziertes Bild: Während für Apixaban und Edoxaban signifikante Vorteile bei der Vermeidung schwerer Blutungen gezeigt werden konnten, wurden keine Vorteile für Rivaroxaban und Dabigatran gefunden. In der Metaanalyse ergibt sich eine nichtsignifikante Tendenz zugunsten der 4 NOAK gegenüber VKA [RR 0,86; 95 % KI 0,73–1,00; $p = 0,06$]. Ein direkter Vergleich der schweren Blutungsraten zwischen den Studien ist nur eingeschränkt möglich, da die schweren Blutungsereignissen unterschiedlich definiert waren und die Studienpopulationen unterschiedliche Risikoprofile aufwiesen [37].

Das insgesamt bessere Wirksamkeits-/Verträglichkeitsprofil der NOAK gegenüber Warfarin manifestiert sich auch in einer signifikanten Senkung der Gesamtsterblichkeit, die um 10 % reduziert ist [RR 0,90; 95 % KI 0,85–0,95; $p = 0,0003$], während in den Einzelstudien

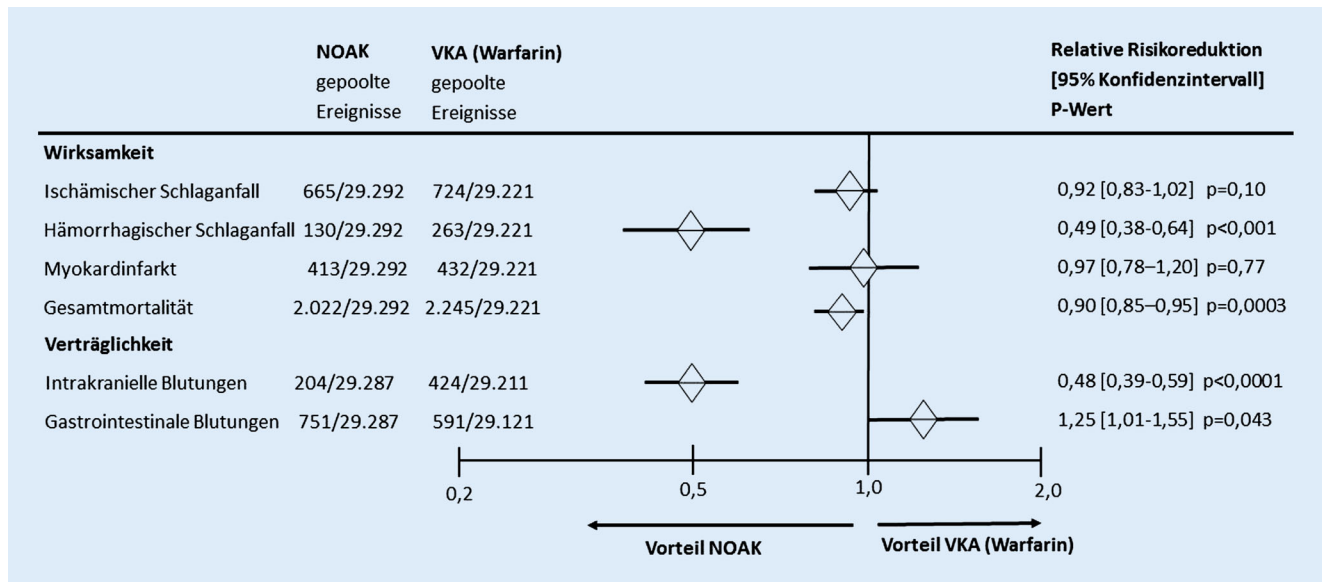


Abb. 2 ▲ Ergebnisse der Wirksamkeits-/Verträglichkeitsendpunkte – neue orale Antikoagulanzen (NOAK) vs. Vitamin-K-Antagonisten (VKA). (Aus [37])

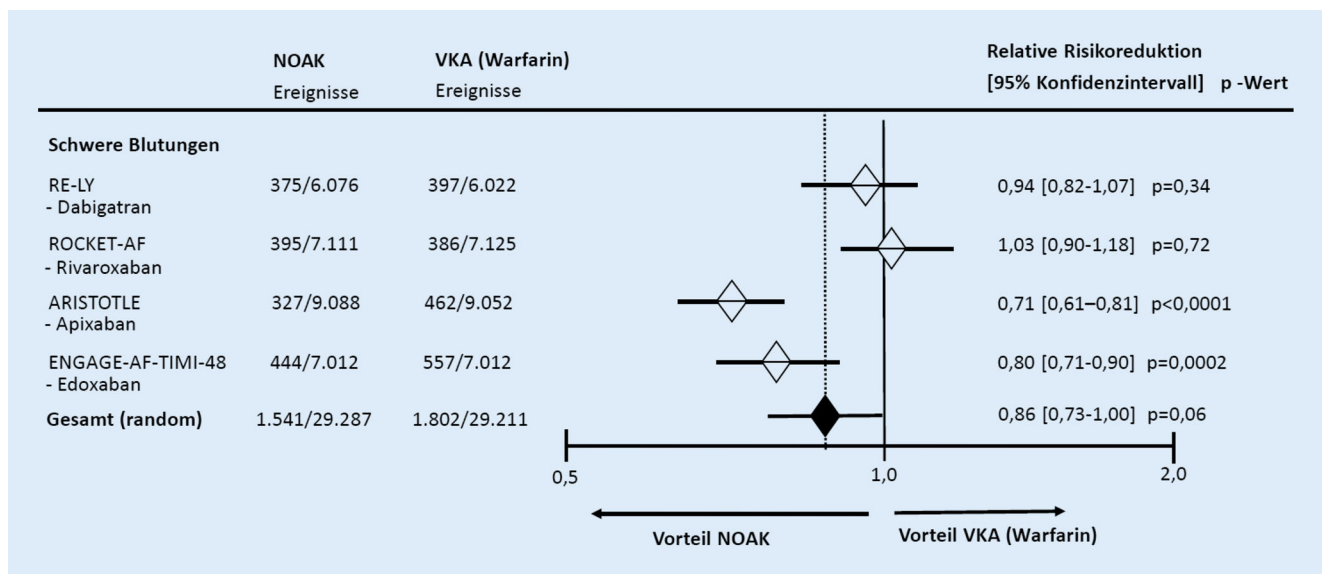


Abb. 3 ▲ Schwere Blutungsereignisse der verschiedenen neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) vs. Vitamin-K-Antagonisten (VKA). (Aus [37])

nur bei Apixaban die Gesamtsterblichkeit reduziert wurde [37].

Entwicklung der NOAK

Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

Seit letztem Jahr ist nun der vorläufig letzte Vertreter der NOAK in Deutschland verfügbar, so dass es sinnvoll erscheint, den Stellenwert von Edoxaban etwas genauer zu beleuchten. Grundla-

ge für die Zulassung von Edoxaban war die umfangreiche ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie mit insgesamt über 21.000 Patienten, die durchschnittlich 2,8 Jahre behandelt wurden. Dabei zeigte Edoxaban bei allen patientenrelevanten Endpunkten mindestens gleich gute Ergebnisse, in vielen Endpunkten eine signifikante Überlegenheit gegenüber Warfarin gezeigt haben (■ Tab. 4). So konnte die kardiovaskuläre Gesamtsterblichkeit ebenso signifikant gesenkt werden wie die Anzahl der hämorrhagischen Schlaganfälle,

größere Blutungen, intrakranielle sowie klinisch relevante nicht größere Blutungen.

Das IQWiG sieht daher einen *beachtlichen Zusatznutzen* für die gesamte zugelassene Patientenpopulation [34]. Der G-BA hat den Zusatznutzen von Edoxaban von *beachtlich* auf das gleiche Niveau wie Apixaban [21, 23] mit der Kategorie *gering* herabgestuft [24], da Edoxaban im Vergleich zu Warfarin bei solche Patienten besonders wirksam ist, bei denen die INR-Einstellung un-

Tab. 4 Arzneimittelwechselwirkungen der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) und Dosierungsempfehlungen. (Mod. nach [31])

Wirkstoff	Stoffwechselweg	Dabigatran/Pradaxa®	Rivaroxaban/Xarelto®	Apixaban/Eliquis®	Edoxaban/Lixiana®
		Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Amiodaron	Moderate P-GP-Inhibition	+12–60 %	Geringer Effekt Warnhinweis	Keine Daten	+40 %
Dronedaron	P-GP-Inhibition und CYP3A4-Inhibition	+70–100% Dosisreduktion	Moderater Effekt Warnhinweis	Keine Daten	+85% Dosisreduktion
Digoxin	P-GP-Inhibition	Kein Effekt	Kein Effekt	Keine Daten	Keine Effekt
Diltiazem	P-GP-Inhibition und schwache CYP3A4-Inhibition	Kein Effekt	Geringer Effekt Warnhinweis	+40 %	Keine Daten
Quinidin	P-GP-Inhibition	+53 %	Effekt unbekannt	Keine Daten	+77 %
Verapamil	P-GP-Inhibition und schwache CYP3A4-Inhibition	+12–180% Dosisreduktion	Geringer Effekt Warnhinweis	Keine Daten	+53 %
Atorvastatin	P-GP-Inhibition und CYP3A4-Inhibition	+18 %	Kein Effekt	Keine Daten	Kein Effekt
Clari- und Erythromycin	Moderate P-GP-Inhibition und CYP3A4-Inhibition	+15–20 %	+30–54 %	Keine Daten	+90% Dosisreduktion
Rifampicin	P-GP/BCRP-Induktion und CYP3A4/CYP2-Induktion	–66 %	Bis zu –50 %	–54 %	–35% Warnhinweis
HIV-Proteinase-Inhibitoren z. B. Ritonavir	P-GP/BCRP-Induktion oder Inhibition und CYP3A4-Inhibition	Keine Daten	Bis zu +153 %	Starker Anstieg	Keine Daten
Einnahme mit Mahlzeit	–	Unabhängig	Ja	Unabhängig	Unabhängig

P-GP Permeability Glycoprotein, *CYP* Cytochrom P450, *BCRP* Breast Cancer Resistance Protein

terdurchschnittlich gut ist. Gleichzeitig ist anzumerken, dass in der ENGAGE-AF-Studie die INR-Einstellung der Warfarin-Gruppe mit 68 % innerhalb des Zielwerts deutlich besser war als in den Vergleichsstudien [24]. Somit stehen nun 2 NOAK mit nachgewiesenem Zusatznutzen (Apixaban und Edoxaban) zur Verfügung, während für Rivaroxaban und Dabigatran aufgrund der früheren Zulassung (vor 2011) keine Nutzenbewertung durchgeführt werden konnte.

Dosierung von Edoxaban

Die Standarddosierung von Edoxaban beträgt 1-mal 60 mg. Es gibt jedoch 3 Patientenkollektive, für die eine Dosisreduktion von 1-mal 60 mg auf 1-mal 30 mg empfohlen wird. Der Vorteil dieser Dosisreduktion wurde in der ENGAGE-AF-Studie nachgewiesen [18]:

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min.); <15 ml/min. Kontraindikation,
- Patienten mit einem Körpergewicht <60 kg,

- Patienten mit Komedikation von P-Glykoprotein(GP)-Inhibitoren (Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketokonazol).

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Empfehlungen nicht nur auf Basis von pharmakokinetischen Modellen berechnet worden sind, sondern bei einem umfangreichen Patientenkollektiv in der Zulassungsstudie auch tatsächlich praktisch geprüft wurden [26, 38].

Vergleich der NOAK

Es gibt bisher keine direkten Vergleichsstudien der NOAK untereinander, so dass keiner Substanz ein eindeutiger Vorteil gegenüber den anderen zugeordnet werden kann. Indirekte Vergleiche zwischen den Studien der NOAK sind schwierig, da sich die Patientenkollektive in ihrer Risikokonstellation (CHADS-Score: 2,1 bis 3,5) und der INR-Einstellung der VKA-Gruppen (55 bis 68 %) sehr deutlich voneinander unterscheiden [8, 26, 28, 36]. Auch die Definitionen von bestimmten

Endpunkten wie z. B. schwere Blutungen waren nicht gleich. In den aktuellen Leitlinien werden daher bisher alle NOAK als gleichwertig eingestuft. Auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse zeichnen sich jedoch Tendenzen ab, die für alle NOAK gewisse Vor- bzw. Nachteile aufzeigen:

- *Dabigatran* reduzierte in der hohen Dosis (2-mal 150 mg) auch die ischämischen Schlaganfälle signifikant gegenüber Warfarin, wobei der Anteil der Hochrisikopatienten in der Zulassungsstudie (RE-LY) relativ gering war. Es gibt einen tendenziellen Vorteil bei Patienten mit hohem Risiko für einen ischämischen Schlaganfall oder Patienten, die bereits einen Schlaganfall bzw. eine TIA erlitten haben [12]. Weniger günstig ist der Einsatz von Dabigatran bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [1]. Darüber hinaus wird es im Versorgungsalltag als problematisch angesehen, dass zu viele Patienten – entgegen den Empfehlungen der Fachinformati-

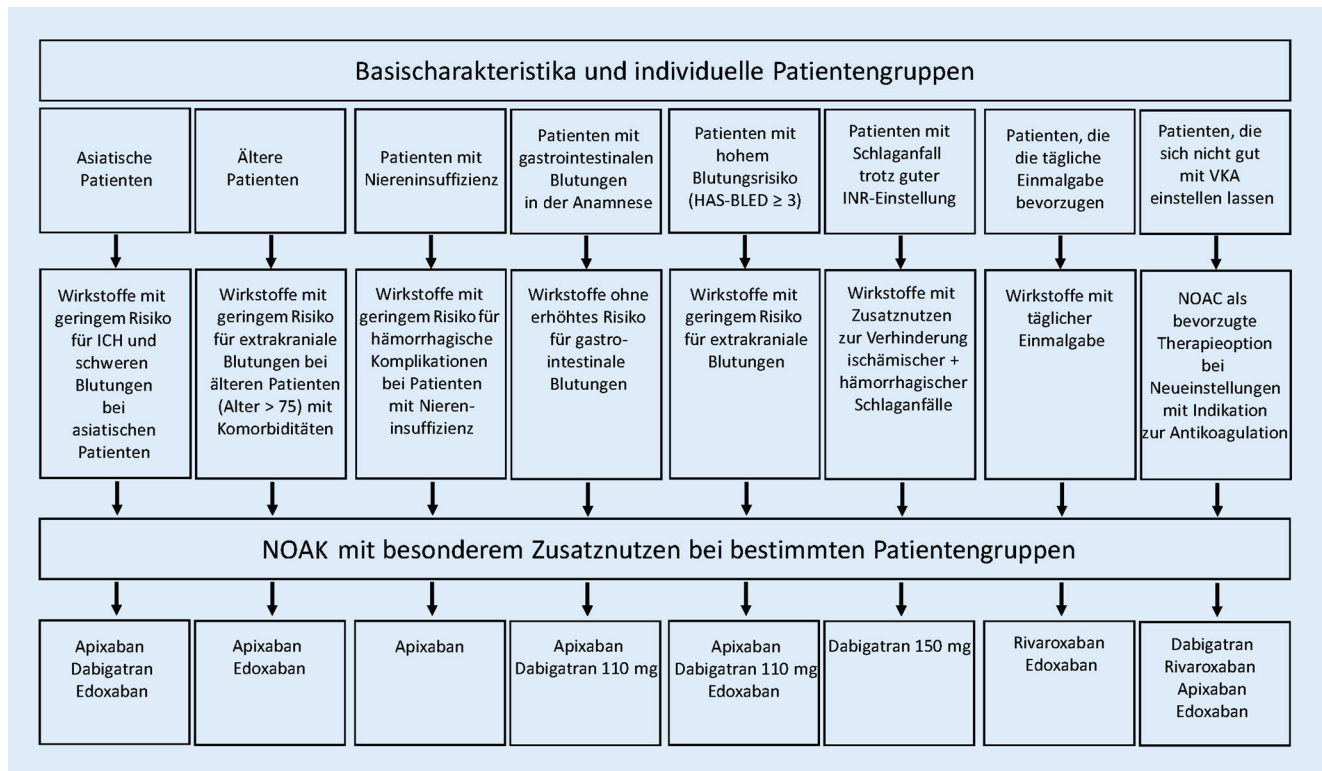


Abb. 4 ▲ Patientengruppen, die besonders von NOAK profitieren bzw. nicht profitieren [39]

on – die niedrigere Dosierung von 2-mal 110 mg erhalten, die mit einem signifikanten Wirksamkeitsverlust verbunden ist [20].

- **Rivaroxaban** ist besonders gut belegt bei Patienten mit einem hohen CHADS-Score (>3) und geeignet für Patienten, die tägliche Einmalgabe bevorzugen [36]. Die hämorrhagischen Schlaganfälle und die intrakraniellen Blutungen waren – ebenso wie bei allen anderen NOAK – signifikant niedriger als in der mit Warfarin behandelten Gruppe. Als nachteilig wird angesehen, dass Rivaroxaban bei den primären Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten keine Überlegenheit gegenüber Warfarin zeigen konnte [1]. Darüber hinaus ist zu beachten, dass Rivaroxaban mit den Mahlzeiten einzunehmen ist, um einen Wirkungsverlust zu vermeiden.
- **Apixaban** zeigt ein besonders gutes Wirksamkeits-/Verträglichkeitsverhältnis gegenüber Warfarin und ist insbesondere für Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko gut geeignet [28]. Der G-BA bescheinigte für diese

Patientenpopulation einen geringen Zusatznutzen [25]. Darüber hinaus konnte Apixaban seine gute Wirksamkeit auch bei Patienten nachweisen, die keine VKA erhalten können [9]. Der G-BA bescheinigte für dieses Patientenkollektiv allerdings keinen Zusatznutzen, da das Patientenkollektiv nicht eindeutig klassifiziert war. Als in der Anwendung nachteilig wird dagegen von einigen Patienten die 2-mal tägliche Anwendung angesehen [25].

- Für **Edoxaban** gibt es einen besonderen Vorteil für Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und/oder eingeschränkter Nierenfunktion [26]. Ein Zusatznutzen ist vom G-BA ebenso wie für Apixaban festgestellt worden [24]. Ebenso wie für Rivaroxaban wird die tägliche Einmalgabe von vielen Patienten als Vorteil gesehen.

In einer Übersichtsarbeit haben Shields und Lip [39] den aktuellen Wissensstand über die Vor- und Nachteile der einzelnen NOAK bei bestimmten Patientenkollektiven dargestellt, die eine wich-

tige Orientierung bei der Therapieentscheidung im Versorgungsalltag darstellen kann (■ Abb. 4).

Versorgungsalltag

Aktuelle Registerdaten aus Europa zeigen, dass in Deutschland, Österreich und der Schweiz von 2012 bis 2014 die Anwendung der NOAK von etwa 6 % auf 11 % deutlich zugenommen hat. Insgesamt ist der Verbreitungsgrad jedoch noch auf einem relativ geringen Niveau [3–5, 33]. Auffällig ist dabei die große Über- bzw. Fehlversorgung von Patienten mit Vorhofflimmern und einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score von 0, die zu 80 % eine nicht leitliniengerechte Antikoagulation erhalten. Im Gegensatz dazu erhalten sog. Hochrisikopatienten ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score ≥ 3) häufig keine Antikoagulation [41], insbesondere dann, wenn sie ein hohes Blutungsrisiko aufweisen und/oder älter als 80 Jahre sind. Patienten mit höherem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score erhalten häufiger VKA oder eine Kombination aus VKA mit Thrombozytenfunktionshemmern. Patienten mit einem höheren Blutungsrisiko (hö-

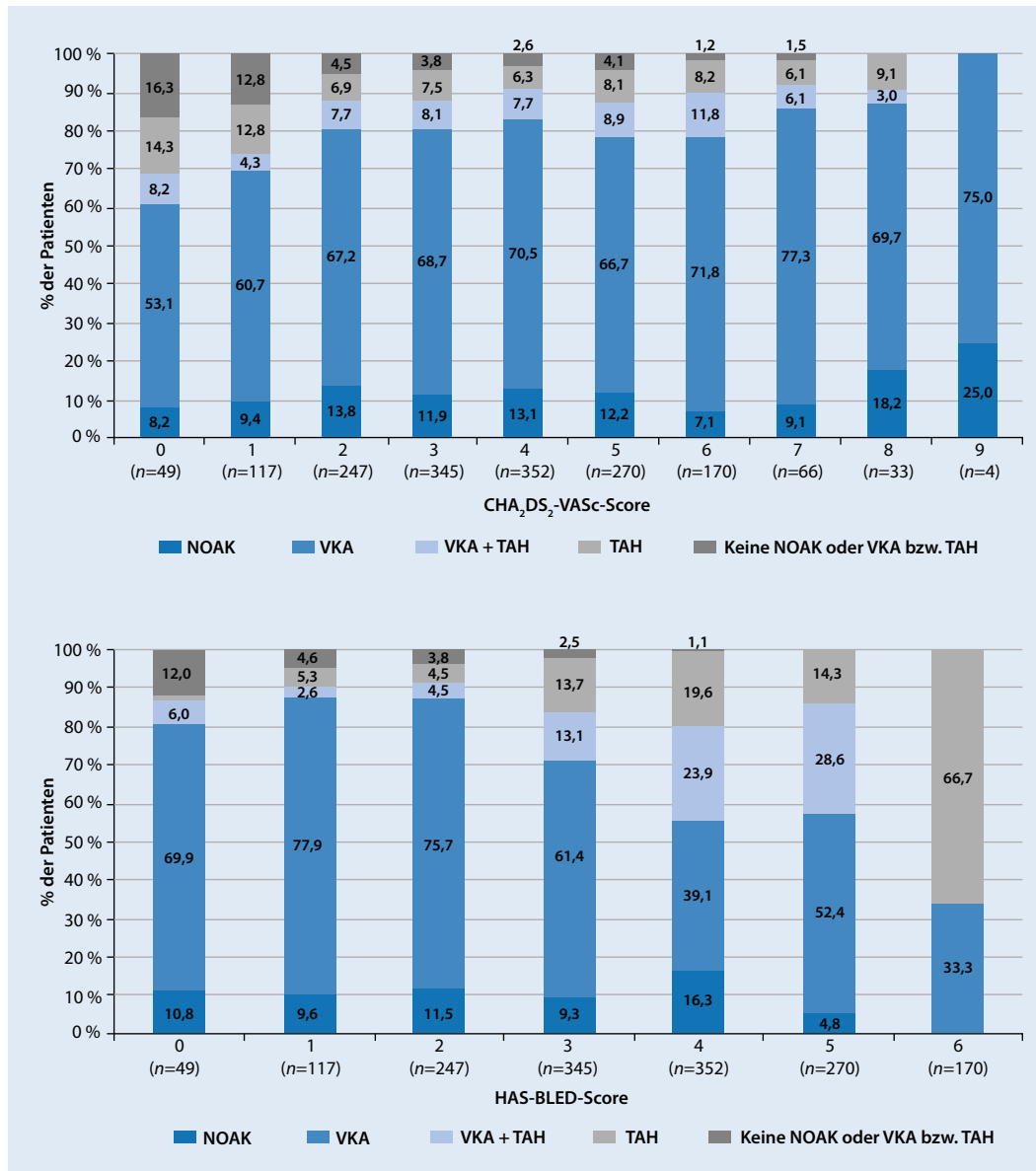


Abb. 5 ◀ Behandlungsregimen im Versorgungsalltag in Abhängigkeit von CHA₂DS₂VASc- und HAS-BLED-Score [41]

herer HAS-BLED-Score) erhalten dagegen seltener VKA allein und häufiger Thrombozytenfunktionshemmer [41]. Die Behandlung mit NOAK ersetzt zunehmend die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten, insbesondere bei den Neueinstellungen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus den Versorgungsstudien, dass sich das Management von Patienten mit Vorhofflimmern in den letzten Jahren verbessert hat, und über 90 % der Patienten mit Vorhofflimmern erhalten in Deutschland, Österreich und in der Schweiz bei gegebener Indikation zur Antikoagulation eine leitliniengerechte Therapie ([41]; ■ Abb. 5).

Antikoagulation und Interventionen/Operationen

Im Fall einer geplanten oder nicht-geplanten Operation oder Intervention stellt die Antikoagulation ein Problem dar. Hier sind unterschiedlich Bridging-Konzepte notwendig, abhängig von der Art der Operation bzw. Intervention. Die Erfahrungen mit VKA sind hier deutlich umfangreicher und die Datenglage entsprechend besser. Eine Zusammenfassung findet sich in den EHRA Guidelines [31]. Es ist gut belegt, dass eine kontinuierliche Gabe eines VKA bei Interventionen mit geringem (z. B. Zahnextraktion) oder mittlerem Blutungsri-

siko (z. B. Schrittmacherimplantation oder Ablation) deutlich besser ist als ein Bridging-Konzept mit niedermolekularen Heparinen. Dies betrifft sowohl das Blutungs- als auch das Thromboembolierisiko. Sollte ein Aussetzen der Antikoagulation jedoch notwendig werden, ist eine Antikoagulationspause besser als ein Umstellen auf ein Heparin [14]. Im Fall der NOAK wird jedoch ein Bridging-Konzept verfolgt mit Absetzen der Antikoagulation vor der Prozedur entsprechend der Halbwertszeit und der Nierenfunktion. Am Tag der Prozedur wird die halbe gewichtsadaptierte Dosis eines Heparins verwendet. Die orale Antikoagulation wird dann am Folgetag

Konsensuspapier

Tab. 5 Bewertung der NOAKs in der „frühen Nutzenbewertung“ nach §35a SGB V

NOAKs in der Nutzenbewertung nach §35a SGB V	IQWiG-Bewertung	G-BA Beschluss
Rechtlicher Charakter	Empfehlung	Rechtlich verbindlicher Beschluss
Dabigatran	Verfahren eingestellt, wegen Gesetzesänderung (Wegfall Bestandsmarkt)	
Rivaroxaban	Verfahren eingestellt, wegen Gesetzesänderung (Wegfall Bestandsmarkt)	
Apixaban	Beträchtlicher Zusatznutzen für Patienten ≥65 Jahre Kein Zusatznutzen für Patienten <65 Jahre [32]	Geringer Zusatznutzen für gesamte Population [22, 23]
Edoxaban	Beträchtlicher Zusatznutzen für die gesamte Population [34]	Geringer Zusatznutzen für die gesamte Population [24]

Tab. 6 Rabattverträge der NOAKs mit den Krankenkassen. (<http://www.deutschesarztportal.de/verordnung/aktuelle-rabattvertraege/rabattvertraege-zu-originalen/> (Zugriff: 21.06.2016))

Rabattvertrag	Zusatznutzen vom G-BA beschlossen	GKV-Versicherte	Name der Krankenversicherung
Pradaxa® (Dabigatran)	Nein	18.010.279	AOK BW, Hessen, Niedersachsen, Rheinland/Hamburg
Xarelto® (Rivaroxaban)	Nein	8.487.831	AOK BW, Hessen, Rheinland/Hamburg
Eliquis® (Apixaban)	Ja	2.410.640	AOK Niedersachsen
Lixiana® (Edoxaban)	Ja	16.786.878	Barmer GEK, verschiedenen BKKs verschiedene IKKs

wieder angesetzt [42]. In REly sind nicht-randomisiert Patienten ohne Bridging, also mit einer Antikoagulationslücke und Patienten mit Bridging behandelt worden. Eine kurze Lücke scheint hier unproblematisch. Allerdings ist eine abschließende Aussage aufgrund fehlender randomisierter Daten nicht möglich. Die kontinuierliche Gabe von NOAK während einer Prozedur wird noch zurückhaltend gesehen, aber in randomisierten Studien zurzeit geprüft.

Wirtschaftlichkeit

Neben der wissenschaftlichen Bewertung neuer Arzneimittel in den Leitlinien, spielt die Erstattungsfähigkeit der Arzneimittel innerhalb des GKV-Systems für den niedergelassenen Arzt eine zunehmend wichtigere Rolle. Seit 2011 wird die sog. „frühe Nutzenbewertung“ für alle neu auf den Markt kommende Arzneimittel (Ausnahme: Impfstoffe, Biosimilars) durchgeführt. Dabei bewertet das IQWiG ein vom pharmazeutischen Hersteller eingereichtes Nutzendossier, das die Basis für eine

verbindliche Entscheidung des G-BAs darstellt. Dieser G-BA Beschluss über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist dann die Grundlage für die Preisverhandlung zwischen pharmazeutischen Hersteller und den Krankenkassen (GKV-Spitzenverband). Der ausgehandelte Preis (sog. Erstattungsbetrag) ist dann 12 Monate nach Markteinführung wirksam und reflektiert den Zusatznutzen für das neue Medikament [22]. Strittig ist zurzeit, ob mit dem Erstattungsbetrag die Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels in der gesamten Indikation belegt ist oder nur bei den Patientenpopulationen, für die ein Zusatznutzen vom G-BA festgelegt wurde. Pharmakoökonomische Berechnungen, die z. B. das Einsparpotenzial durch die Verhinderung von Schlaganfällen, intrakraniellen Blutungen und Krankenhauseinweisungen modellieren, sind im deutschen Verfahren der Nutzenbewertung leider nicht enthalten.

Bei den NOAK ergibt sich nun aufgrund des zeitlich unterschiedlichen Markteintritts eine Ungleichbehandlung: Die Nutzenbewertungen für Da-

bigatran und Rivaroxaban wurde wegen einer Gesetzesänderung (Wegfall des Bestandsmarkts) eingestellt, und es gibt keinen G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen, so dass die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Erstattungsbetrag gegeben ist. Dagegen wurde vom G-BA für Apixaban und Edoxaban jeweils für die gesamte, zugelassene Patientenpopulation mit Vorhofflimmern ein geringer Zusatznutzen festgestellt (■ Tab. 5).

In Deutschland wurden zwischen den verschiedenen Krankenkassen und den Herstellern unterschiedliche Rabattverträge geschlossen, um die Wirtschaftlichkeit dieser Arzneimittel sicherzustellen. Eine aktuelle Übersicht der Rabattverträge der NOAK ist in ■ Tab. 6 aufgeführt.

Diskussion

Die Mitglieder des Konsensuspapiers sehen die NOAK als wichtigen Fortschritt bei der Behandlung von Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren gegenüber dem bisherigen Therapiestandard der VKA. Sie werden daher in den aktuellen Leitlinien zu Recht als bevorzugte Behandlungsoption bewertet [2, 7].

Für die Zukunft bleibt zu hoffen, dass mit der frühen Nutzenbewertung und der nachfolgenden Preisverhandlungen ein jeweils fairer Preis gefunden wird, damit für alle Patienten, die von dieser neuen Therapieoption profitieren können, die Versorgung sichergestellt ist, ohne dass die behandelnden Ärzte in Regress genommen oder unnötigen bürokratischen Zwängen ausgesetzt werden.

Fazit für die Praxis

- Patienten, die gut mit VKA-Antagonisten eingestellt sind und kein erhöhtes Schlaganfall- bzw. Blutungsrisiko aufweisen, sollten nicht auf NOAK umgestellt werden.
- Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂VASc-Score von 0 bzw. Frauen, die nur aufgrund ihres Geschlechts einen CHA₂DS₂VASc-Score von 1 aufweisen, sollten keine orale Antikoagulation (auch keine NOAK) erhalten (→ Fehl- bzw. Überversorgung). Acetylsalicylsäure spielt

auch in dieser Patientengruppe mit niedrigem Risiko keine Rolle.

- Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂VASc-Score ≥ 2 , die bisher aufgrund von Kontraindikationen, Non-Compliance oder instabiler INR-Spiegel dauerhaft keine VKA erhielten, sollen – sofern möglich – mit NOAK behandelt werden (→ Unterversorgung).
- Für das Management der Patienten in einer kassenärztlichen Praxis kann es sinnvoll sein, sich auf ein oder zwei NOAK zu beschränken, da für die NOAK z. T. sehr unterschiedliche Empfehlungen hinsichtlich Dosisregime, Wechselwirkungen, Dosisreduktion bei Risikogruppen gilt, die leicht zu Verwechslungen und damit zu Fehldosierung führen können.
- Auf der anderen Seite bieten die verschiedenen Therapieoptionen der NOAK die Möglichkeit, die Patienten nach ihren Bedürfnissen und Erfordernissen individueller zu therapieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. C. Geller

Klinik für Kardiologie, Abteilung für Rhythmologie und invasive Elektrophysiologie, Zentralklinik Bad Berka
Robert-Koch-Allee 9, 99437 Bad Berka, Deutschland
christoph.geller@zentraklinik.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T.M. Helms hat keinen Interessenkonflikt. S. Silber erhielt Vortragshonorare von den Firmen Boehringer-Ingelheim und Bayer. A. Schäfer erhielt Vortragshonorare von Bristol Myers Squibb, Pfizer, Daiichi Sankyo, Bayer und Boehringer Ingelheim. F. Masuhr erhielt Vortragshonorare von Bayer Healthcare, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo und Sanofi sowie Beratungshonorare von Bayer Healthcare, Daiichi Sankyo und Sanofi. F. Palm: keine Angaben. H. Darius: keine Angaben. K. Schrör erhielt Vortragshonorare von Bayer und Daiichi Sankyo. D. Bänsch erhielt Beraterhonorare von Biotronik, Grants von Biotronik und Medtronic und Vortragshonorare von Bayer, Biotronik und Zoll. P. Bramlage erhielt Beraterhonorare von Daiichi Sankyo und Pfizer. Im Bereich Antikoagulation arbeitet er mit Novartis und Sanofi zusammen. J. Hankowitz erhielt für Vorträge bzw. Beratertätigkeiten Honorare von: BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, GSK, Sanofi-Aventis. C.A. Karle: keine Angaben. T. Stargardt hat Vortrags- und Beratungshonorare von Daiichi

Sankyo erhalten. J. Weil erhielt Honorare von Medtronic, Daiichi, Bayer und Novartis. J.C. Geller ist Berater bei AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, St. Jude Medical, Biosense Webster, Boston Scientific, Medtronic, Pfizer und St. Jude Medical und hat Vortragshonorare erhalten von AstraZeneca, Bayer, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Medtronic, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis und St. Jude Medical.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. AkdÄ (2012) Leitfaden – Orale Antikoagulation bei nicht valvulären Vorhofflimmern. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf>. Zugriffen: 30.05.2016
2. AWMF (2015) Nr. 030/133 – S3-Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und TIA. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133k_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf. Zugriffen: 30.05.2016
3. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C et al (2014) Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 124:955–962
4. Beyer-Westendorf J, Forster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Gobelt M et al (2015) Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 17:530–538
5. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Forster K, Gelbricht V, Michalski F, Kohler C et al (2015) Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemostasis* 113:1247–1257
6. Camm AJ, Bounameaux H (2011) Edoxaban – a new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 71(12):1503–1526
7. 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* 14:1385–1413
8. Connolly SJ et al (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139–1151
9. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al (2011) Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364:806–817
10. DEGAM (2013) Neue orale Antikoagulantien. http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S1-Handlungsempfehlung/S1-HE_NOAK_Langfassung.pdf. Zugriffen: 30.05.2016
11. Deutsche Kardiologische Gesellschaft (DKG) (2012) Pocket Guidelines: Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern. <http://leitlinien.dkg.org/>. Zugriffen: 30.05.2016
12. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, RE-LY study group, - (2010) Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a

subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 9:1157–1163

13. De Caterina R, Camm AJ (2014) What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 35:3328–3336
14. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, BRIDGE Investigators (2015) Perioperative bridging Anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 373:823–833
15. ESC-Guidelines (2012) An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33:2719–2747
16. Fachinformation Coumadin® 5 mg (Stand: September 2015), www.roteliste.de. Zugriffen: 30.05.2016
17. Fachinformation Eliquis® 5 mg (Stand: September 2015), www.roteliste.de. Zugriffen: 30.05.2016
18. Fachinformation Lixiana® 60 mg (Stand: Oktober 2015), www.daiichi-sankyo.de. Zugriffen: 30.05.2016
19. Fachinformation Marcumar® (Stand: Mai 2015), www.roteliste.de. Zugriffen: 30.05.2016
20. Fachinformation Pradaxa® 150 mg Hartkapseln (Stand: Dezember 2014), www.roteliste.de. Zugriffen: 30.05.2016
21. Fachinformation Xarelto® (Stand: Juli 2015), www.roteliste.de. Zugriffen: 30.05.2016
22. G-BA Beschluss (2012) Apixaban – vom. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1497/2012-06-07_AM-RL-XII_Apixaban_BAnz.pdf (Erstellt: 07.06.2013). Zugriffen: 30.05.2016
23. G-BA Beschluss (2013a) Apixaban – neues Anwendungsgebiet. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1738/2013-06-20_AM-RL-XII_Apixaban-neues-AWG_BAnz.pdf (Erstellt: 20.06.2013). Zugriffen: 30.05.2016
24. G-BA Beschluss (2016) Edoxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2458/2016-01-21_AM-RL-XII_Edoxaban_2015-08-01-D-174.pdf (Erstellt: 21.01.2016). Zugriffen: 30.05.2016
25. G-BA Verfo (2013) 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V. http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/Verfo_2013-04-18_2013-11-26.pdf. Zugriffen: 30.05.2016
26. Giugliano RP et al (2013) Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 369:2093–2104
27. Gladstone DJ, Bui E, Fang J et al (2009) Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 40:235–240
28. Granger CB et al (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:981–992
29. Haas S (2015) Garfield-AF – First data on healthcare of patients with atrial fibrillation in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 140(Suppl 1):S13–S14. doi:10.1055/s-0041-101750.
30. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007) Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146:857–867
31. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm JA, Kirchhof P (2015) EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*:2094–2106. doi:10.1093/eurheartj/ehu134

32. IQWiG-Berichte – Nr. 157 – Apixaban (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V http://www.g-ba.de/downloads/92-975-214/2013-03-27_A12-20_Apixaban-neues-AWG_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. Zugegriffen: 30.05.2016
33. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R et al (2009) Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace* 11:860–885
34. IQWiG-Berichte (2015) Nr. 334 – Edoxaban – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-903/2015-10-28_Nutzenbewertung-IQWiG_Edoxaban.pdf (Erstellt: 28.10.2015). Zugegriffen: 30.05.2016
35. Palm F, Kleemann T, Dos Santos M et al (2013) Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS(2) , CHA(2) DS(2) -VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *Eur J Neurol* 20(1):117–123. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03804.x.
36. Patel MR et al (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:883–891
37. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383:955–962
38. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF et al (2015) 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* 385:2288–2295
39. Shields AM, Lip GYH (2015) Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 278:1–18
40. Sozialgesetzbuch V (SGB V) (1998) http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf. Zugegriffen: 01.12.2015
41. Steffel J, Gwechenberger M, Müller M, Ammentorp B, Darius H, Kirchhof P (2015) Risikoadaptierte Antikoagulation zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Dtsch Med Wochenschr* 140:e247–e255
42. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA (2014) Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace* 16:195–201