

Aus der Klinik für Neurologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

**Abweichung des therapeutischen Bereiches von Marcumar und neuen oralen Antikoagulantien durch häufig interkurrierende Erkrankungen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Hannah Katharina Martin, geb. Schmitt

geb. am: 24.10.1994 in Saarlouis

Tag der Promotion: 06.08.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

Prof. Dr. med. Hermann Eichler

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

„Gewidmet meinen Eltern.“

# Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2	Summary.....	2
2	Einleitung.....	3
2.1	Einführung.....	3
2.2	Hämostase.....	6
2.2.1	Primäre Hämostase.....	6
2.2.2	Sekundäre Hämostase.....	8
2.3	Wirkweise der zu untersuchenden Antikoagulantien.....	10
2.3.1	Wirkweise Marcumar.....	10
2.3.2	Wirkweise Faktor-Xa-Antagonisten.....	11
2.3.3	Wirkweise Thrombininhibitor.....	12
2.4	Pharmakologische Eigenschaften von NOAKs und Marcumar.....	13
2.4.1	Pharmakologische Eigenschaften von Marcumar.....	13
2.4.2	Pharmakologische Eigenschaften von Faktor-Xa-Antagonisten.....	14
2.4.2.1	Pharmakologische Eigenschaften von Rivaroxaban.....	14
2.4.2.2	Pharmakologische Eigenschaften von Apixaban.....	16
2.4.3	Pharmakologische Eigenschaften von Thrombininhibitoren.....	17
2.5	Studienlage, Indikationen, Kontraindikationen und Komplikationen für den Einsatz von Marcumar.....	19
2.5.1	Indikationen für Marcumar.....	19
2.5.2	Kontraindikationen für den Einsatz von Marcumar.....	20
2.5.3	Komplikationen bei der medikamentösen Therapie mit Marcumar.....	21
2.5.3.1	Die Blutungskomplikation unter oraler Marcumartherapie.....	21
2.5.3.2	Andere Komplikationen bei der Therapie mit Marcumar.....	22
2.5.3.3	Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln.....	23
2.5.4	Antidotbehandlung.....	24
2.6	Studienlage, Indikationen, Kontraindikationen und Komplikationen für den Einsatz von NOAKs.....	25
2.6.1	Indikationen für NOAKs.....	25
2.6.2	Kontraindikationen für NOAKs.....	26
2.6.3	Komplikationen bei der medikamentösen Therapie mit NOAKs.....	27
2.6.3.1	Blutungskomplikation bei der medikamentösen Therapie mit NOAKs.....	27
2.6.3.2	Weitere Komplikationen bei der medikamentösen Therapie mit NOAKs.....	29
2.6.4	Wechselwirkungen von NOAKs mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln.....	30
2.6.4.1	Wechselwirkungen von Faktor-Xa-Antagonisten mit anderen Medikamenten	

2.6.4.2	Wechselwirkungen von Thrombininhibitoren mit anderen Medikamenten ....	32
2.6.5	Dosisreduktion bei Patienten mit Reduktion der Nierenfunktion .....	33
2.6.6	Antidotbehandlung bei NOAKs .....	35
2.7	Ziele und Fragestellung der vorliegenden Studie.....	36
3	Methodik .....	37
3.1	Patientenpopulation und beteiligte Kliniken .....	37
3.2	Einschlusskriterien .....	37
3.3	Ausschlusskriterien .....	37
3.4	Studienkonzept.....	38
3.4.1	Studientyp.....	38
3.4.2	Datenerfassung und Durchführung der Studie .....	38
3.4.3	Source Data Form (SDF).....	38
3.5	Endpunkte .....	39
3.6	Statistische Auswertung .....	41
3.7	Ethik und Überwachung der Studie .....	41
4	Ergebnisse .....	42
4.1	Baselinecharakteristika des Patientenkollektivs.....	42
4.2	Klinische Präsentation des Patientenkollektivs .....	44
4.3	Darstellung der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich der Antikoagulantien .....	45
4.3.1	Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und der Einnahme unterschiedlicher Antikoagulantien .	45
4.3.1.1	Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und der Einnahme von Marcumar vs. NOAKs ....	46
4.3.1.2	Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und der Einnahme von verschiedenen NOAKs ...	47
4.3.2	Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und häufig interkurrierender Erkrankungen .....	48
4.3.2.1	Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und interkurrierender metabolisch relevanter Erkrankungen vs. nicht metabolisch relevanter Erkrankungen .....	49
4.3.2.2	Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich bei metabolisch relevanten Erkrankungen und der Einnahme von Marcumar vs. NOAK .....	50
4.3.3	Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und häufig eingenommenen Medikamenten.....	51
5	Diskussion .....	52
5.1	Diskussion der erhobenen Ergebnisse.....	52
5.2	Diskussion der Methodik .....	56
5.3	Schlussfolgerung .....	57
6	Literatur.....	58

7	Danksagung.....	70
8	Anhang.....	71

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen und Zielbereiche für die orale Therapie mit Marcumar .....	19
Tabelle 2: Absolute Kontraindikationen für den Einsatz von Marcumar.....	20
Tabelle 3: Relative Kontraindikationen für den Einsatz von Marcumar.....	20
Tabelle 4: Risikofaktoren für Blutungen unter Therapie mit Marcumar .....	22
Tabelle 5: Übersicht Arzneimittel mit Auswirkung auf die Wirksamkeit von Marcumar .....	23
Tabelle 6: Übersicht Indikationen NOAKs: Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran .....	25
Tabelle 7: Übersicht Kontraindikationen NOAKs: Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran ....	26
Tabelle 8: Übersicht Dosisreduzierung bei NOAK-Therapie für Patienten mit hepatischer Dysfunktion.....	28
Tabelle 9: Übersicht weiterer Komplikationen bei der Therapie mit NOAKs: Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran.....	29
Tabelle 10: Übersicht Dosisreduzierung NOAKs zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF und CKD .....	33
Tabelle 11 Einschlusskriterien der Studie.....	37
Tabelle 12 Ausschlusskriterien der Studie .....	37
Tabelle 13 Übersicht und Inhalt SDF Bögen .....	38
Tabelle 14: Übersicht der therapeutischen Bereiche der spezifischen Anti-Xa-Aktivitäten der Faktor-Xa-Antagonisten: Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban.....	39
Tabelle 15: Übersicht des therapeutischen Bereiches der Plasmakonzentration des Thrombininhibitors Dabigatran ermittelt durch HTIA.....	40

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Angabe zum Verbrauch für Thrombosemittel .....	3
Abbildung 2: Verordnungen von Antikoagulantien 2012 bis 2021: Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen.....	4
Abbildung 3: Umsatz Antikoagulative Medikamente 2021 .....	5
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Thrombozytenaggregation.....	7
Abbildung 5: Schematische Abbildung der Gerinnungskaskade .....	9
Abbildung 6: Wirkmechanismus der Coumarinderivate am Beispiel Warfarin.....	10
Abbildung 7: Wirkmechanismus Faktor-Xa-Antagonisten am Beispiel von Rivaroxaban .....	11
Abbildung 8: Wirkmechanismus Thrombininhibitor am Beispiel Dabigatran .....	12
Abbildung 9: Chemische Strukturformel Phenprocoumon .....	13
Abbildung 10: Chemische Strukturformel Rivaroxaban.....	14
Abbildung 11: Chemische Strukturformel Apixaban.....	16
Abbildung 12: Umwandlung des peroral aufgenommenen Dabigatranetexilat in das aktive Dabigatran .....	17
Abbildung 13: Vergleich der laborchemischen Gerinnungsparameter nach Einnahme eines NOAKs.....	18
Abbildung 14: Übersicht der DDIs mit Apixaban.....	30
Abbildung 15: Übersicht der DDIs mit Rivaroxaban.....	31
Abbildung 16: Übersicht der DDIs mit Dabigatran .....	32
Abbildung 17:Übersicht Empfehlung ESC-Leitlinie zum Einsatz von Antikoagulantien bei Patienten mit CKD .....	34
Abbildung 18: Aufteilung nach Geschlecht .....	42
Abbildung 19: Altersverteilung im Patientenkollektiv .....	42
Abbildung 20: Indikation zur oralen Antikoagulation .....	43
Abbildung 21: Verteilung der oralen Antikoagulation.....	43
Abbildung 22: Anteile der Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen .....	44
Abbildung 23: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der eingenommenen Antikoagulation .....	45
Abbildung 24: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Einnahme von Marcumar vs. NOAKs.....	46
Abbildung 25: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und Einnahme des jeweiligen NOAK.....	47
Abbildung 26: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und Art der interkurrierenden Erkrankung .....	48
Abbildung 27: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und dem Vorliegen einer metabolisch relevanten bzw. nicht metabolisch relevanten Erkrankung .....	49
Abbildung 28: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Einnahme von Marcumar vs. NOAK .....	50

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ADL Score nach Barthel	Activities of Daily Life Score nach Barthel
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
aPTT	aktivierte Thromboplastinzeit
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
ASS	Acetylsalicylsäure
AT3	Antithrombin 3
AUC	Area under the curve
CKD	Chronische Nierenerkrankung
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
CRNM	klinisch relevante nicht-schwerwiegende Blutung
CTS	Caritas Klinikum Saarbrücken
DDD	definierte Tagesdosen
DDI	Drug Drug Interaction
ECT	Ecarin Clotting Time
EDTA-Bluttröhrchen	Ethylendiamintetraacetat-Bluttröhrchen
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESC	Europäischen Gesellschaft für Kardiologie
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	Glomerulären Filtrationsrate
GIT-Erkrankungen	Gastrointestinale Erkrankungen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPIIb-Rezeptor	Glykoprotein IIb Rezeptor
HTIA	Hemoclot Thrombin Inhibitor Assay
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IZKS	Interdisziplinäres Zentrum Klinischer Studien
KHK	Koronare Herzerkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
mRS	modifizierte Rankin Scale
NMH	Niedermolekulares Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
NOAK	Neuen Oraln Antikoagulantien
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
PAF	Plättchen-aktivierenden Faktor
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin
P-gp	Permeabilitätsglykoprotein
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PPSB	Prothrombinkomplexkonzentrat
PT	Prothrombinzeit
PTT-Zeit	Partielle Thromboplastinzeit
SDF	Source Data Form
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
TEG/ROTEM	Thromboelastografie RotationsThromboelastometrie
TF	Tissue Factor, deutsch: Gewebefaktor
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
t-PA	tissue Plasminogenaktivator
TPZ	Thromboplastinzeit
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose



TxA <sup>2</sup> .....	<i>Thromboxan A<sup>2</sup></i>
TZ.....	<i>Thrombinzeit</i>
UFH.....	<i>Unfraktioniertes Heparin</i>
UKS.....	<i>Universitätsklinikum des Saarlandes</i>
VHF.....	<i>Vorhofflimmern</i>
VKA.....	<i>Vitamin-K-Antagonist</i>
VTE.....	<i>Venöser Thromboembolien</i>
vWF.....	<i>von-Willebrand-Faktor</i>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

### Ziele der Studie

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Neuen Oralen Antikoagulantien (NOAK) (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran) im Vergleich zu Marcumar abzubilden, anhand etwaiger Abweichungen der laborchemisch bestimmten Wirkstoffspiegel (International Normalized Ratio (INR), Hemoclot Thrombin Inhibitor Assay (HTIA), Präparat kalibrierte Anti-Xa-Aktivität) vom therapeutischen Bereich. Des Weiteren sollte der Einfluss von interkurrierenden Erkrankungen und damit verbundenen Abweichungen aus dem therapeutischen Bereich untersucht werden.

### Patienten und Methoden

In die Studie wurden 410 Patienten eingeschlossen, von denen 50 Patienten Marcumar (12,2 %), 142 Patienten Rivaroxaban (34,6 %), 167 Patienten Apixaban (40,7 %), 31 Patienten Dabigatran (7,6 %) und 20 Patienten Edoxaban (4,9 %) einnahmen. Die Datenerhebung erfolgte an drei Zentren und es wurde eine laborchemische Bestimmung der jeweiligen Wirkstoffspiegel (INR, HTIA, Präparat kalibrierte Anti-Xa-Aktivität) durchgeführt und deren Lage im therapeutischen Bereich bestimmt. Außerdem erfolgte eine Patientenanamnese anhand eines ausführlichen Fragekatalogs sowie eine körperliche Untersuchung.

### Ergebnisse

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abweichungen des jeweiligen Wirkstoffspiegels oberhalb des therapeutischen Bereiches und der Einnahme eines NOAKs oder Marcumar, wobei es in der Gruppe der Marcumar einnehmenden Patienten prozentual deutlich mehr Abweichungen gab (46 %) als in der Gruppe der NOAK-Patienten (24,6 %). In der Gruppe der NOAK-Patienten lagen vor allem die Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban (80,3 %) und Apixaban (76,6 %) wesentlich häufiger im therapeutischen Bereich als Edoxaban (45 %) und Dabigatran (64,5 %). Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Rivaroxaban und Apixaban in Bezug auf Abweichungen aus dem therapeutischen Bereich. Zusätzlich ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abweichungen der Wirkstoffspiegel aus dem therapeutischen Bereich und dem Auftreten einer interkurrierenden Erkrankungen. Hierbei zeigte sich eine deutlich höhere Rate von Abweichungen aus dem therapeutischen Bereich beim Vorliegen einer metabolisch relevanten Erkrankung, ca. 37,5 % (Niereninsuffizienz, Infektionen, Leberinsuffizienz, Gastrointestinale Erkrankungen, Exsikkose) im Vergleich zu nicht metabolisch relevanten Erkrankungen, ca. 22,3 % (Herzinsuffizienz, Kardiovaskuläre Erkrankungen, Blutungen). In der isolierten Untersuchung der metabolisch relevant erkrankten Patienten ergab sich in der Gruppe der NOAKs einnehmenden Patienten eine deutlich größere Anzahl an Patienten, die sich im therapeutischen Bereich befanden (68,7 %) im Vergleich zu der Patientengruppe, die Marcumar einnahm (28,6 %).

### Schlussfolgerung

Die antikoagulative Therapie mittels NOAKs erwies sich als besonders stabil in Bezug auf Abweichung der jeweiligen Wirkstoffspiegel aus dem therapeutischen Bereich im Vergleich zu Marcumar, insbesondere die Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban. Auch im Falle des Vorliegens einer metabolisch relevanten Erkrankung, welche das Risiko einer supra-therapeutischen Abweichung aus dem therapeutischen Bereich erhöhte, zeigten sich NOAKs als deutlich wirkstabiler als Marcumar.

## 1.2 Summary

### Objective

The aim of this study was to assess the efficacy of new oral anticoagulants (NOAC) (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran) in comparison to Marcumar, based on possible deviations of laboratory determined drug levels (International Normalized Rate (INR), Hemoclot thrombin inhibitor assay (HTIA), preparation calibrated anti-Xa activity) from the therapeutic range. Furthermore, the influence of intercurrent diseases and associated deviations from the therapeutic range should be investigated.

### Patients and methods

The study included 410 patients, of whom 50 patients were taking Marcumar (12.2%), 142 patients were taking Rivaroxaban (34.6%), 167 patients were taking Apixaban (40.7%), 31 patients were taking Dabigatran (7.6%), and 20 patients were taking Edoxaban (4.9%). Data collection was performed at 3 centers and a laboratory determination of the respective drug levels (INR, HTIA, preparation-calibrated anti-Xa activity) was performed and their position in the therapeutic range was determined. In addition, a patient history was taken using a detailed questionnaire and a physical examination was performed.

### Results

There was a significant correlation between deviations of the respective drug level above the therapeutic range and the use of a NOAC or Marcumar, with significantly more deviations in the group of patients taking Marcumar (46 %) than in the group of NOAC patients (24.6 %). In the group of NOAC patients, the direct factor Xa inhibitors Rivaroxaban (80.3%) and Apixaban (76.6%) were significantly more often in the therapeutic range than Edoxaban (45%) and Dabigatran (64.5%). However, there was no significant difference between Rivaroxaban and Apixaban in terms of deviations from therapeutic range. In addition, there was a significant correlation between deviations of drug levels from the therapeutic range and the incidence of intercurrent diseases, with a clearly higher rate of deviations from the therapeutic range in the presence of a metabolically relevant disease, ca. 37.5 % (renal insufficiency, infections, liver failure, gastrointestinal diseases, exsiccation) compared to non-metabolically relevant diseases, ca. 22.3 % (heart failure, cardiovascular diseases, bleeding). In the isolated study of metabolically relevant disease patients, there was a markedly greater number of patients in the group taking NOACs who were in the therapeutic range (68.7%) compared with the group of patients taking Marcumar (28.6%).

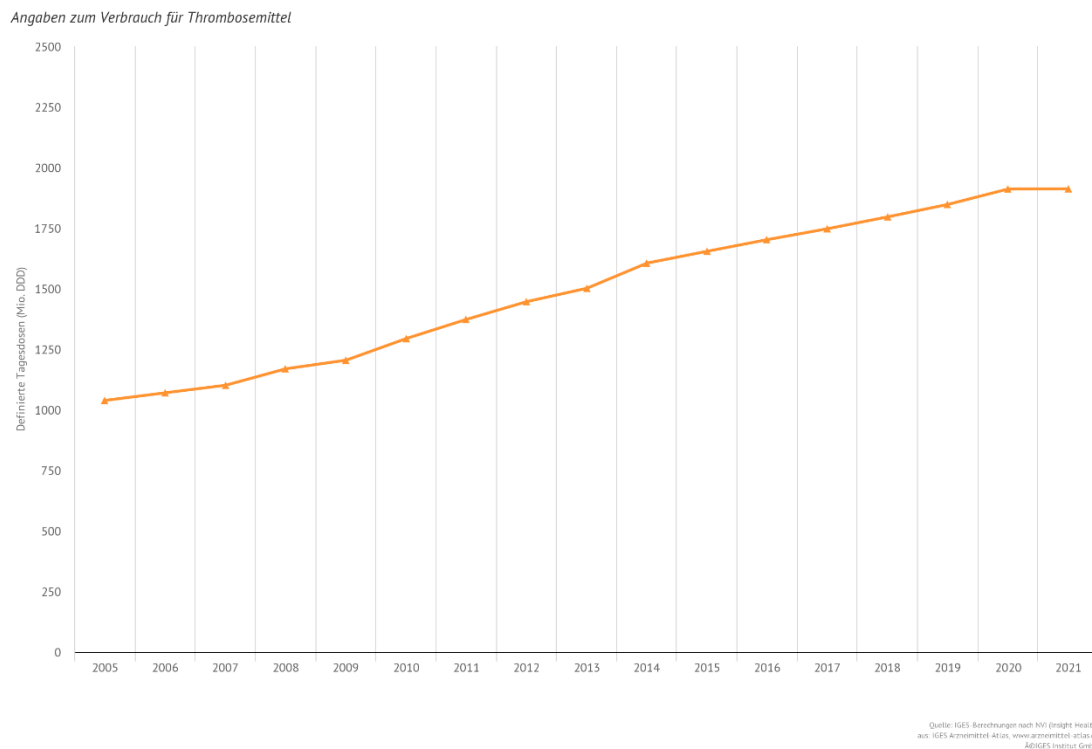
### Conclusion

Anticoagulant therapy with NOACs proved to be particularly stable with respect to deviation of the respective drug levels from the therapeutic range compared with Marcumar, especially the direct factor Xa inhibitors Rivaroxaban and Apixaban. Even in the presence of a metabolically relevant disease, which increases the risk of suprathreshold deviation from the therapeutic range, NOACs proved to be significantly more stable than Marcumar.

## 2 Einleitung

### 2.1 Einführung

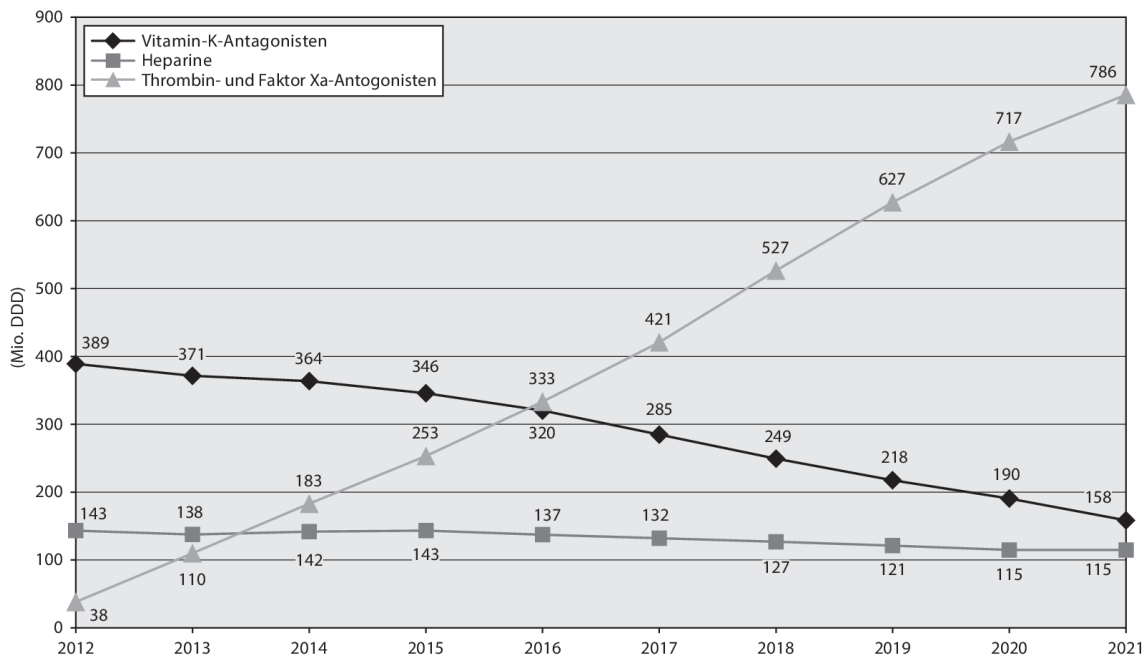
Im Jahr 2021 gehörten die antithrombotischen Medikamente mit insgesamt 1,9 Milliarden definierten Tagesdosen (DDD) zu den am meisten eingesetzten Wirkstoffen [21]. In die Gruppe der antithrombotischen Medikamente gehören Thrombozytenaggregationshemmer, Fibrinolytika und Antikoagulantien. Der Verbrauch von Medikamenten dieses Wirkspektrums hat sich in den letzten Jahren fast versechsfacht.



**Abbildung 1: Angabe zum Verbrauch für Thrombosemittel**

*Quelle: [21] + IGES-Berechnungen nach NVI (Insight Health), ab 2011 inkl. Zubereitungen:  
AVR: Arzneiverordnungs-Report*

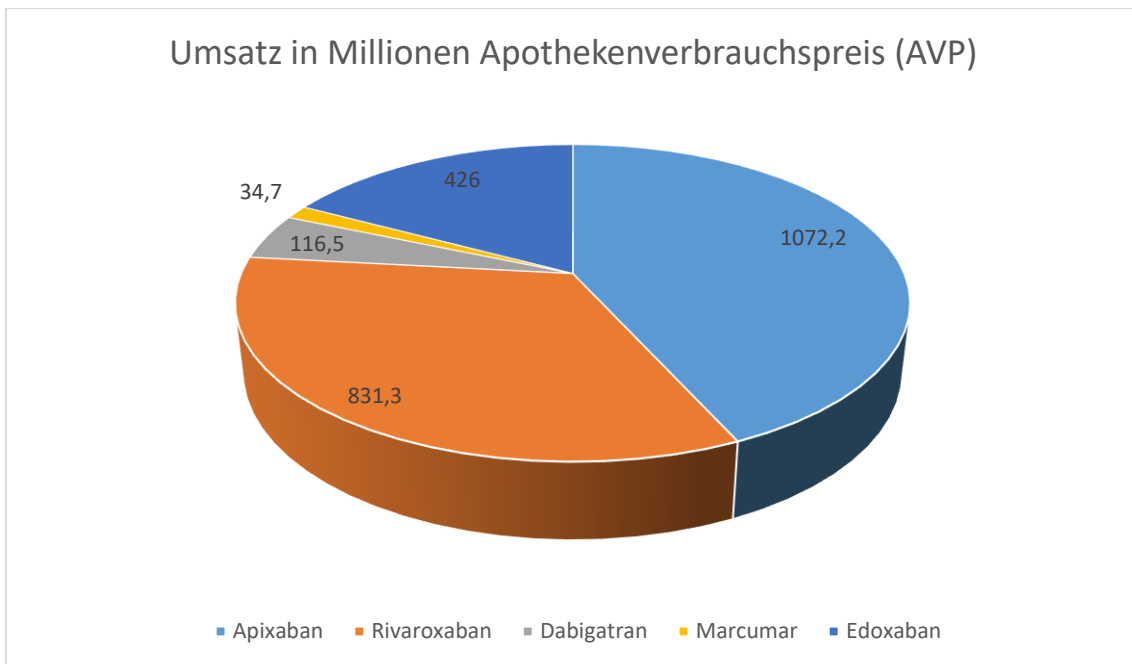
Im Vergleich zum Vorjahr ist der Verbrauch der Neuen Oralen Antikoagulantien (NOAK) deutlich angestiegen, wohingegen die Verordnung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA), zu denen Marcumar zählt, gesunken ist. Die Menge an verordneten Thrombozytenaggregationshemmern ist im Vergleich zum Vorjahr nur minimal zurückgegangen. Die Vitamin-K-Antagonisten bilden mit 16,8 % nur noch einen kleinen Anteil der Gesamtverordnungen ab. Im Jahr 2021 waren die Gesamtkosten aller Antithrombotika auf 3.004 Mio. € gestiegen. [175]. Die wichtigste Ursache der Verbrauchserhöhung ist auf die Zulassung der NOAKs zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern zurückzuführen. Seit der Markteinführung von NOAKs im Jahr 2008 ist der Einsatz von VKA um 60% zurückgegangen [175].



**Abbildung 2: Verordnungen von Antikoagulantien 2012 bis 2021: Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen**

Quelle: [175]

Im Jahr 2021 lagen die ausgegebenen Mittel der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für antithrombotische Medikamente bei ca. 2.580 Millionen Euro, davon waren 98,4% der Ausgaben für Thrombozytenaggregationshemmer. Im Vergleich zum Jahr 2020 beträgt die Wachstumsrate 4,8 %. Dies ist vor allem durch den gestiegenen Einsatz von NOAKs möglich. Apixaban (Eliquis) ist im Jahr 2021 mit einem Nettoumsatz von 1072 Millionen Euro das umsatzstärkste Medikament in Deutschland [21]. Somit nehmen die NOAKs auch einen zunehmenden wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Wert an.



**Abbildung 3: Umsatz Antikoagulative Medikamente 2021**

*Quelle: IGES-Berechnungen nach NVI (Insight Health)*

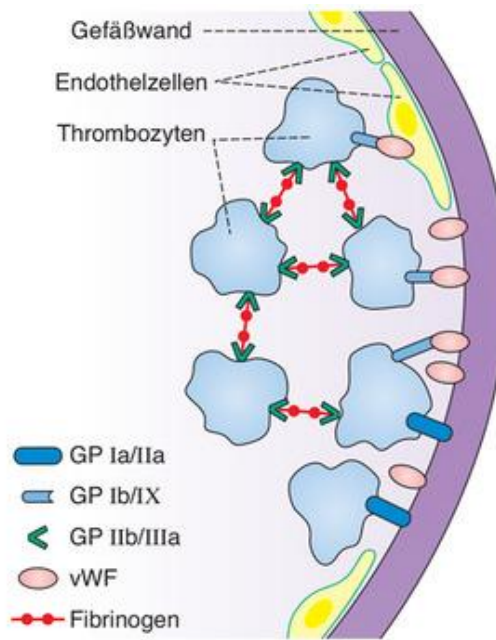
Früher wurde in den meisten Fällen Marcumar verordnet, was allerdings mit den gewachsenen Indikationen von NOAKs [78] abnahm. Die geringe therapeutische Breite von Marcumar und die vom Patienten abhängige sehr individuell variable Pharmakokinetik führt zu Arzneimittelinteraktionen. Dies macht eine engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter notwendig [85]. Aus dieser Problematik heraus wurde nach neuen Wirkstoffen mit stabileren Eigenschaften in Bezug auf die Pharmakokinetik geforscht. Bis zum Jahr 2023 wurden insgesamt vier NOAKs in Deutschland zugelassen. Die ersten verfügbaren NOAKs in Deutschland waren Dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) und Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer AG) im Jahr 2008 [147] [199]. Im Jahr 2011 erhielt der Wirkstoff Apixaban (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb, Pfizer) eine Zulassung in Deutschland [55]. Der letzte bis zum Ende, der hier durchgeführten Studie zugelassene Wirkstoff ist Edoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo) ein weiterer Faktor-Xa-Antagonist, der durch die European Medicines Agency (EMA) im Juni 2015 zugelassen wurde [114]. Im Gegensatz zu Marcumar ist bei NOAKs bisher keine routinemäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter nötig [155].

## 2.2 Hämostase

### 2.2.1 Primäre Hämostase

Der Begriff Hämostase setzt sich zusammen aus dem altgriechischen „αἷμα haíma“, was übersetzt „Blut“ heißt und „στάσις stasis“, was Stauung, Stillstand oder Stockung bedeutet. Es geht also um einen der elementarsten Mechanismen des menschlichen Körpers, bei dem eine nach einer Verletzung entstandene Blutung zum Stillstand gebracht wird. Zum besseren Verständnis der Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen, soll hier ein Überblick über die verschiedenen Schritte der Blutgerinnung gegeben werden. Bei der Hämostase unterscheidet man die primäre bzw. zelluläre Hämostase (siehe Abbildung 4) und sekundäre bzw. plasmatische Hämostase (siehe Abbildung 5).

Die primäre Hämostase wird durch die Thrombozyten bedingt. Die Thrombozyten sind die kleinsten zellulären Bestandteile des Blutes und bewegen sich in der Blutstrombahn endothelnah, das heißt am Außenrand des Blutgefäßes. Das intakte Endothel schüttet Prostacyclin (PGI<sup>2</sup>) und Stickstoffmonoxid (NO) aus. Diese Stoffe hemmen die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten an der Endothelwand [130]. Bei Verletzung der Blutstrombahn kommt es zunächst zu einer Vasokonstriktion. Diese entsteht durch die Freisetzung von Mediatoren, wie Serotonin und Thromboxan A<sup>2</sup> (TxA<sup>2</sup>), die am verletzten Gewebe wiederum Thrombozyten aktivieren. Durch die entstandene Lücke kommt es zu einer Exposition subendothelial gelegener Strukturen wie zum Beispiel Kollagen. Es folgt die Adhäsion der Thrombozyten vermittelt durch den von-Willebrand-Faktor (vWF), der von den Endothelzellen sowie den Thrombozyten bzw. Megakaryozyten gebildet wird. Es kommt hierbei zu einer Bindung zwischen dem vWF und dem freigelegten Kollagen und dem sogenannten Glykoprotein-Ib-Rezeptor (GPIb-Rezeptor), einem speziellen vWF-Rezeptor der Thrombozyten. Hierdurch entsteht eine molekulare Brücke zwischen den Thrombozyten und dem verletzten Gewebe. [91]. Es kommt zur weiteren Aktivierung von Thrombozyten, diese verändern ihre äußere Form durch Ausbildung von Pseudopodien und entleeren ihre Granula. Durch die Pseudopodien kommt es zur Aggregation. Es gibt jedoch noch weitere Aktivierungsmechanismen für Thrombozyten, z.B. produzieren Leukozyten den Plättchen-aktivierenden-Faktor (PAF), der auch zu einer Aktivierung der Thrombozyten führt. Weitere Faktoren, die zur Aktivierung von Thrombozyten führen sind unter anderem Adenosindiphosphat (ADP), Calcium und Serotonin. Die Thrombozytenaggregation führt zu einer Konformationsänderung des GPIIb/IIIa-Rezeptors mit diesem nun Fibrinogen bindet und so die Thrombozyten untereinander verbunden werden können zu einem Thrombozyten-Pfropf, dem sogenannten weißen Abscheidungsthrombus [91].



**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Thrombozytenaggregation**

*Quelle: [82]*



### 2.2.2 Sekundäre Hämostase

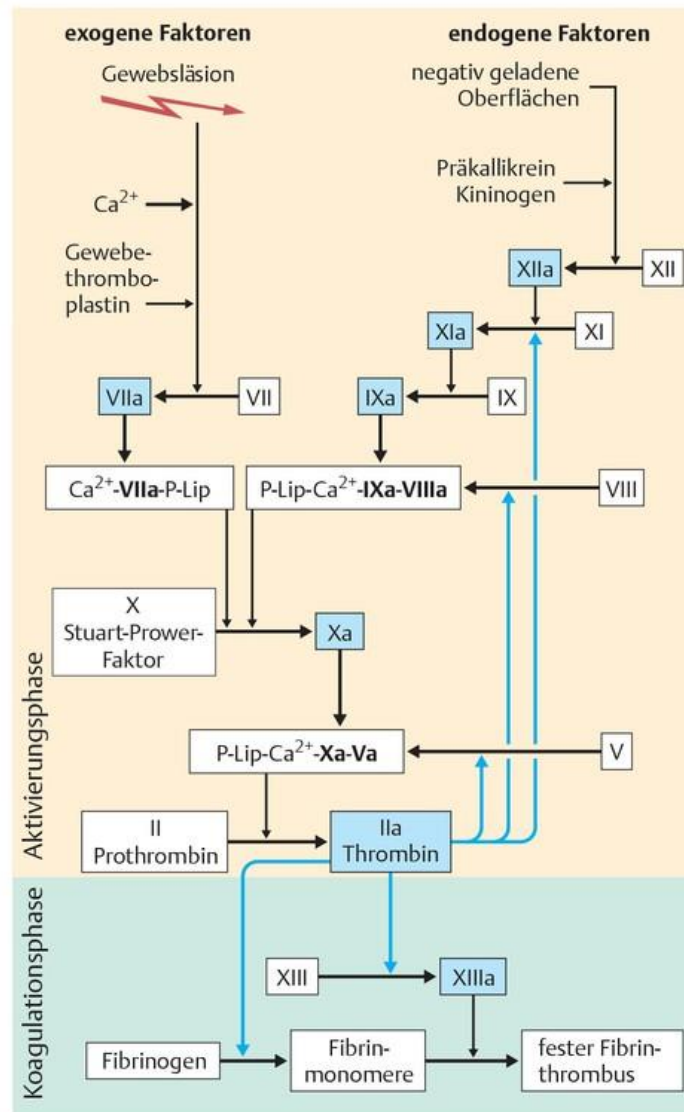
Gleichzeitig während des Ablaufs der primären Hämostase und des so entstandenen weißen Abscheidungsthrombus wird die sekundäre oder plasmatische Hämostase aktiviert, die zum permanenten Verschluss des verletzten Gewebes führt. Dies geschieht durch einen Fibrinthrombus, dem sogenannten roten Thrombus. Es gibt zwei unterschiedliche Aktivierungsmechanismen, das extrinsische und das intrinsische System, die in eine gemeinsame Endstrecke münden [91].

Am Anfang des extrinsischen Systems stehen der Faktor VII und der Tissue Factor (TF). Der TF wird von den Endothelzellen gebildet, jedoch unter normalen Umständen nicht exponiert. So kann nur durch eine Gewebeläsion ein direkter Kontakt zwischen Faktor VII und TF entstehen, sie bilden gemeinsam den Aktivierungskomplex des extrinsischen Systems [89]. Der Aktivierungskomplex, bestehend aus Faktor VII und TF, bindet zusammen mit Calcium als Cofaktor an der Phospholipidoberfläche der Zellmembran und aktiviert den Faktor X, der schon Teil der gemeinsamen Endstrecke des extrinsischen und intrinsischen System ist [91]. Das extrinsische System wirkt also vor allem bei Gewebeverletzung, da es sehr schnell abläuft.

In vivo spielt das intrinsische System wohl eher eine untergeordnete Rolle, da es langsamer abläuft, aber feiner reguliert ist. Es wird vor allem im Labor bei der Messung der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT) genutzt [130]. Die intrinsische Gerinnung beginnt mit der Aktivierung des Faktors XII an einer negativ geladenen Fremdoberfläche und es entsteht Faktor XIIa. Dieser aktiviert im Folgenden den Faktor XI und dieser wiederum den Faktor IX in einer Kaskade. Es entsteht ein Komplex aus Calcium, Phospholipiden, Faktor VIIIa und Faktor IXa. Durch diesen Komplex wird daraufhin Faktor X der gemeinsamen Endstrecke aktiviert [89, 91].

In der gemeinsamen Endstrecke wird der so genannte Prothrombinasekomplex gebildet. Der Prothrombinasekomplex ist ein Quartett aus Faktor Xa, seinem Cofaktor Faktor V, Phospholipiden und Calcium, das die Reaktion vom Faktor II (Prothrombin) zum aktiven Thrombin katalysiert [89]. Thrombin führt zu einer positiven Rückkopplung, indem es Faktor V, Faktor VII und Faktor XI aktiviert und zur Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin. Das so entstandene Fibrin wird durch Faktor XIIIa, welcher auch von Thrombin aktiviert wird, kovalent verknüpft. Die Stabilisierung des Thrombus wird zusätzlich durch eine von myosinähnlichen Proteinen vermittelte Kontraktion der Thrombozyten gefestigt [91].

Es gibt insgesamt vier Gerinnungsfaktoren die von Vitamin K abhängig sind: Faktor VII, Faktor X, Faktor IX und Thrombin (Faktor II). Bei diesen erfolgt nach ihrer Biosynthese eine posttranslationale  $\gamma$ -Carboxylierung von Glutamatresten, erst damit wird eine calciumabhängige Bindung an die negativ geladenen Phospholipide möglich. Mit dem so genannten Quick Wert werden drei, der vier Vitamin-K-abhängigen Faktoren erfasst, nämlich Faktor VII, Faktor X und Thrombin. Bei dem Quick-Test wird zu einer Plasmaprobe Thromboplastin zugegeben und die Zeit gemessen bis es zur Bildung von Fibrinfäden kommt. Diese Zeit wird in Prozent im Verhältnis zur Gerinnungszeit einer normalen Plasmaprobe genommen, somit beträgt der Quick-Normwert 70 bis 125 %. Der Quicktest prüft zusätzlich den Faktor V und Fibrinogen, somit wird das extrinsische Gerinnungssystem vollständig erfasst [82]. Allerdings wird der Quick-Wert immer mehr von dem standardisierten International Normalized Ratio (INR) abgelöst, hierbei wird die Thromboplastinzeit (TPZ) in Relation zum Normalwert der TPZ gesetzt und potenziert mit dem International Sensitivity Index (ISI). Durch ISI wird die Sensitivität der Thromboplastinzeit-Reagenz in Relation zu einem internationalen Standard gesetzt. Der INR Wert ist ausschließlich zum Gerinnungsmonitoring für mit VKA (Marcumar) behandelten Patientengruppen geeignet [183].



**Abbildung 5: Schematische Abbildung der Gerinnungskaskade**

Quelle: [30]

Damit nicht zu viel Fibrin entsteht wird zeitgleich durch gewebspezifischen Plasminogenaktivator (t-PA) und die Urokinase das fibrinolytische System aktiviert. Aus dem inaktiven Vorläufermolekül Plasminogen wird die aktive Serin-Protease Plasmin gespalten. Durch Plasmin wird Fibrin in seine einzelnen Fragmente gespalten und somit der Thrombus gespalten [91]. Um eine Überreaktion der Gerinnungskaskade zu verhindern hat der Organismus mehrere Mechanismen diese zu hemmen. Einerseits z.B. hemmt das Antithrombin III (AT3), das Thrombin und den Faktor Xa. Eine zusätzliche Inhibition wird durch das Protein C bewirkt, dieses wird von Thrombin aktiviert und bindet wiederum an Protein S. Durch diesen Komplex kommt es zu einer Inaktivierung von Faktor Va und Faktor VIIIa [89].



### 2.3.2 Wirkweise Faktor-Xa-Antagonisten

Zu den Faktor-Xa-Antagonisten gehören drei Präparate die aktuell in Deutschland zugelassen sind: Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer HealthCare AG), Apixaban (Eliquis®, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer) und Edoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo). Sie hemmen den aktivierten Faktor Xa, indem Sie ihn direkt, selektiv und reversibel binden. Somit inhibieren Sie sowohl das extrinsische als auch das intrinsische Gerinnungssystem [19]. Zusätzlich kommt es durch die oralen Faktor-Xa-Antagonisten auch zur Spaltung von Prothrombin zu Thrombin, da dies durch den Faktor Xa katalysiert wird [140].

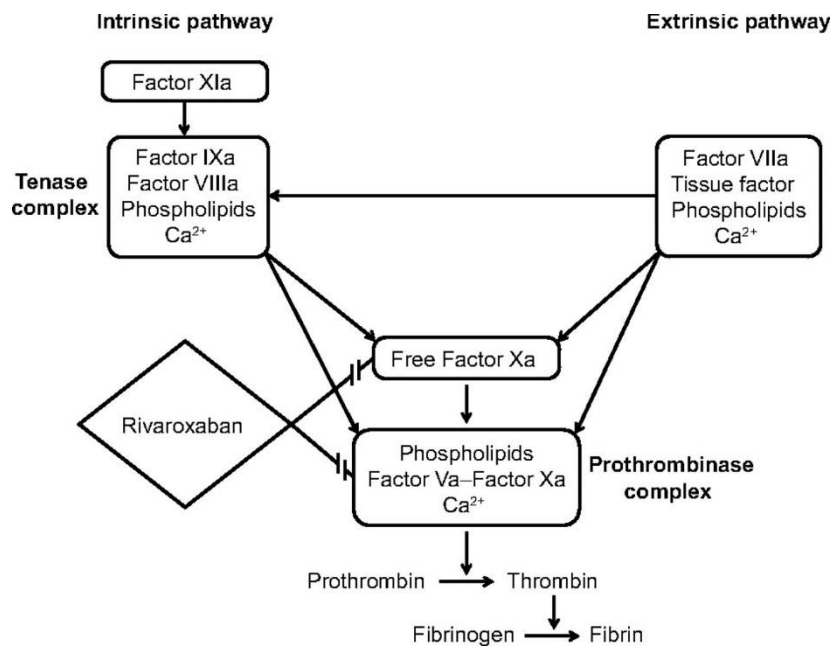


Abbildung 7: Wirkmechanismus Faktor-Xa-Antagonisten am Beispiel von Rivaroxaban

Quelle: [140]

### 2.3.3 Wirkweise Thrombininhibitor

Seit 2008 ist in Deutschland der erste orale Thrombininhibitor in Form von Dabigatran (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim) erhältlich. Dabigatran ist die aktive Form des oral eingenommenen Prodrugs, das niedermolekulare Dabigatranetexilat. In der aktiven Form ist Dabigatran ein direkter, kompetitiver und reversibler Thrombininhibitor [49, 54, 56]. Das Molekül Thrombin hat ein aktives Zentrum und zwei sekundäre Nebenbindungsstellen Exosite 1 und Exosite 2 [90]. An der sekundären Bindungsstelle Exosite 1 bindet das Fibrin, dies dient der Regelung des aktiven Zentrums. Exosite 2 ist die Heparin-bindende Domäne. Dabigatran bindet ausschließlich am aktiven Zentrum, so kann freies und auch fibrin gebundenes Thrombin reversibel gehemmt werden [25, 90]. Dies ist ein wichtiger Vorteil gegenüber des Heparins, das nur freies Thrombin inhibieren kann, da das gebundene Thrombin auch weiterhin zur Thrombenbildung führen könnte [194, 195]. Mit dieser Hauptfunktion der Inhibition von Thrombin sind aber zusätzlich noch viele Nebeneffekte verbunden, wie die Hemmung der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, die Vernetzung von Fibrinpolymeren, die Verstärkung der positiven Rückkopplung der Gerinnungsaktivität, die Thrombozytenaktivierung und die Hemmung der Fibrinolyse [38].

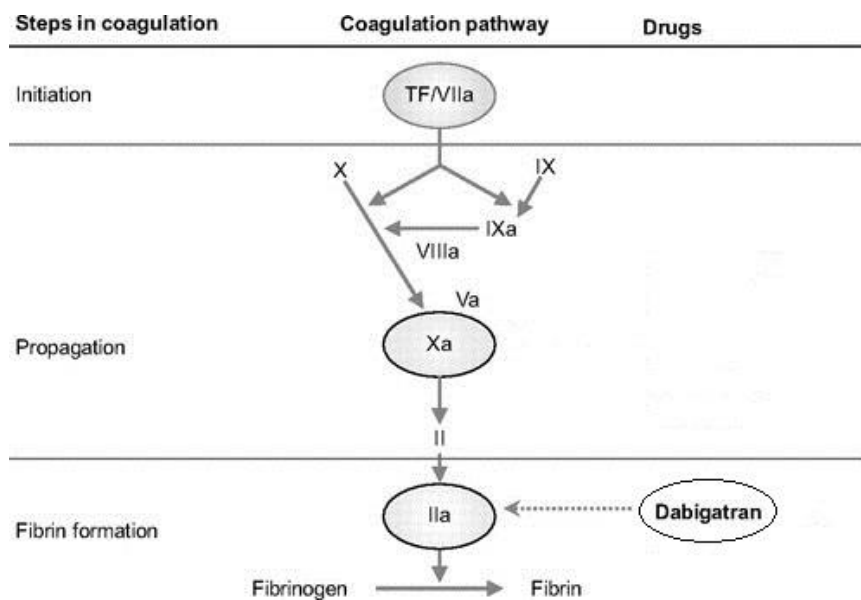


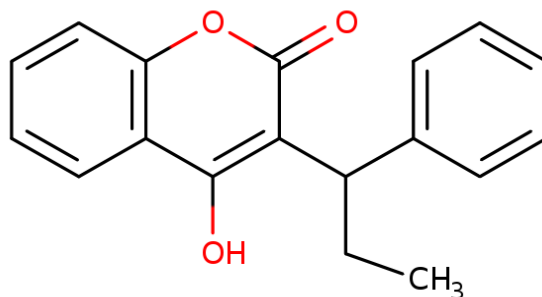
Abbildung 8: Wirkmechanismus Thrombininhibitor am Beispiel Dabigatran

Quelle : [38]

## 2.4 Pharmakologische Eigenschaften von NOAKs und Marcumar

### 2.4.1 Pharmakologische Eigenschaften von Marcumar

Das antithrombotische Mittel Phenprocoumon, welches unter dem Handelsnamen Marcumar bekannt ist gehört zur Gruppe der Cumarine [92]. Hierbei liegt der Wirkstoff als Gemisch aus Enantiomeren als Racemat vor [57].



**Abbildung 9: Chemische Strukturformel Phenprocoumon**

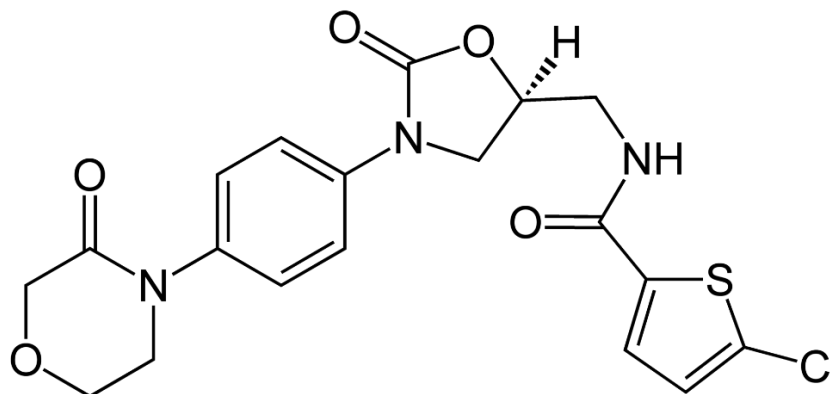
*Quelle:* [6]

Nach oraler Einnahme von Marcumar kommt es zu einer schnellen Resorption im Verdauungstrakt. Marcumar zeigt eine hohe Bindungsaffinität an Plasmaproteine und kommt ungebunden nur zu ca. 1 % vor. Dabei bindet es sich im Blutplasma hauptsächlich an Albumin. Durch diese Proteinbindung entsteht eine Depotfunktion, sodass durch die lange Verweildauer von protein-gebundenem Marcumar sich erst zwei bis drei Tage nach Änderung der Erhaltungsdosis eine konstante Konzentration einstellt [57]. Die Metabolisierung von Marcumar erfolgt in der Leber durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem, v.a. von CYP2C9 aber auch von CYP3A4 [14] [153]. Durch einen genetisch bedingten Polymorphismus der CYP2C9 und CYP3A4 ergibt sich eine inter- und intraindividuelle Variabilität der Plasmakonzentration. Welches zu einer geringen therapeutischen Breite verbunden mit einem hohen Interaktionspotential zwischen Marcumar mit Nahrung und anderen Medikamenten führt [110]. Die in der Leber entstandenen Metabolite werden über den Urin ausgeschieden, hierbei wird ca. 15 % unverändert ausgeschieden. [57]. Die Eliminationszeit von Marcumar beträgt ca. fünf bis sieben Tagen und unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf [14]. Der Effekt nach oraler Einnahme von Marcumar setzt erst nach 48 bis 72 Stunden ein, was sich durch die lange Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, vor allem Faktor II (> 50 h) erklären lässt [14]. Nach aktueller Studienlage ist von einer antikoagulativen Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit abzuraten, da Marcumar sowohl die Blutplazentaschranke passiert, als auch in der Muttermilch nachweisbar ist [7]. Ein Monitoring der oralen Therapie mit Marcumar ist möglich über die Bestimmung des INR-Wertes im Blut. Dieser sollte in einem Bereich zwischen 2,0 und 3,0 liegen um eine therapeutische Wirkung erzielen zu können (siehe 2.3.1) [111]. Nach entsprechender Schulung ist es möglich, dass der Patient eine INR-Selbstmessung und ein INR-Selbstmanagement vornimmt. Dies ist in Deutschland deutlich verbreiteter als in anderen Staaten [109].

## 2.4.2 Pharmakologische Eigenschaften von Faktor-Xa-Antagonisten

### 2.4.2.1 Pharmakologische Eigenschaften von Rivaroxaban

Rivaroxaban gehört zur Gruppe der Oxazolidionen und ist einer der Faktor-Xa-Antagonisten der NOAKs.



**Abbildung 10: Chemische Strukturformel Rivaroxaban**

*Quelle:* [9]

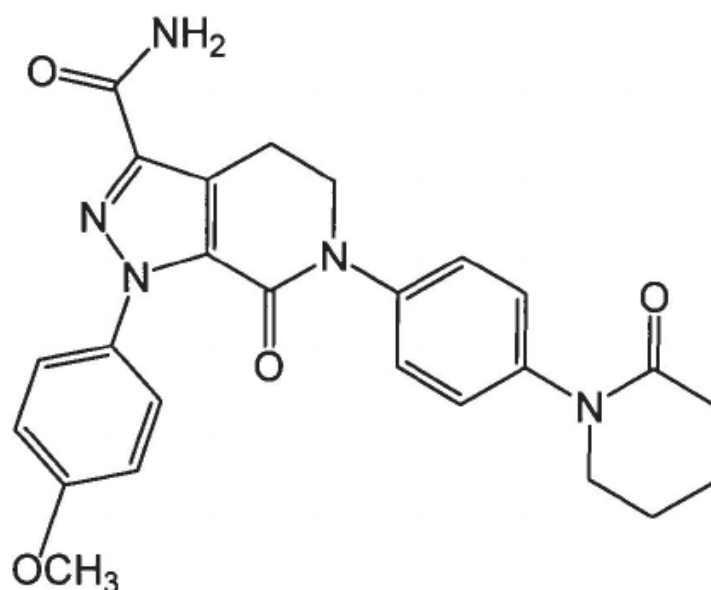
Nach oraler Aufnahme von Rivaroxaban unterliegt dieses dem Firstpass-Metabolismus des Cytochrom-P450-Enzymsystems, v.a. CYP3A4 und CYP2C8, sowie CYP-unabhängiger Stoffwechselmechanismen. Hierbei sind die wichtigsten Punkte der Biotransformation der oxidative Abbau der Morpholinseinheit und der Abbau der Amidbindungen [105]. Die Ausscheidung des Rivaroxabans erfolgt zu ca. 66 % über die Niere. Der restliche Anteil wird unverändert über den Magen-Darm-Trakt als Fäzes ausgeschieden. Bei der intestinalen Ausscheidung scheint das Permeabilitätsglykoprotein (P-gp) eine Rolle zu spielen, wodurch es bei gleichzeitiger Einnahme potenter P-gp-Inhibitoren zu einer gesteigerten Rivaroxaban Konzentration im Blutplasma kommen kann [71]. Von dem mit Urin ausgeschiedenen Anteil des Rivaroxabans sind ca. 30 % bis 40 % unverändert, das heißt der Großteil ca. 60 % bis 70 % wird metabolisiert [71]. Die terminale Eliminierungshalbwertszeit von Rivaroxaban liegt bei ca. sieben bis elf Stunden. Wobei sich dieser Wert daraus ergibt, dass wie in Studien nachgewiesen wurde, die terminale Eliminationshalbwertszeit bei jungen Probanden zwischen fünf bis neun Stunden [102] [101] und bei älteren Probanden zwischen elf und dreizehn Stunden lag. Welches sich hauptsächlich durch die physiologische altersbedingte Abnahme der Nierenfunktion ergab [103] [104]. Die Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban liegt bei einer Dosierung von 15 mg bzw. 20 mg im Bereich von ca. 80 %, wenn sie mit Nahrung eingenommen wird [176]. In der dauerhaften Therapie mit Rivaroxaban ist ein routinemäßiges Monitoring der Gerinnungsparameter grundsätzlich nicht notwendig. Jedoch gibt es immer wieder Situationen, in denen es nützlich ist, die Rivaroxaban Exposition zu messen, wie z.B. bei Notfalloperationen [28]. Als Goldstandard gilt die Flüssigkeitschromatografie-Massenspektrometrie, welche die Plasmakonzentration genau quantifizieren kann [167]. Problematisch ist jedoch die Verfügbarkeit dieses Tests, sodass chromogene Präparat kalibrierte Anti-Xa-Tests eine gute Alternative darstellen können [45]. Ein Anti-Xa-Test kann die ex-vivo Hemmung von exogen zugesetzten Faktor Xa zeigen. So kann eine quantitative Messung erfolgen, da eine lineare Korrelation zwischen Faktor-Xa-Aktivität und Faktor-Xa-Antagonisten Konzentration (Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban) besteht, wenn er mit einem für das zu testende Präparat spezifischen Kalibrator durchgeführt wird [52] [68] [22]. Die Anti-Xa-Reagenzien variieren dabei stark in ihrem dynamischen Bereich, was zu erheblichen

Unterschieden der in-vitro-Bewertungen zwischen den Laboren führt [162] [22] [68]. In therapeutischen Dosen von Rivaroxaban kommt es zu einer Prothrombinzeit (PT)- und aPTT-Verlängerung. Diese ist jedoch variabel und relativ gering, zusätzlich ist sie abhängig vom eingesetzten Thromboplastin, weswegen sie routinemäßig nicht empfohlen ist [24] [128] [51]. Unter bestimmten Umständen kann der Gerinnungsstatus auch über die PT ermittelt werden. Dies erfordert jedoch die Verwendung von Neoplastin als Reagenz, so wird die PT in engere Korrelation zur Plasmakonzentration von Rivaroxaban dosisabhängig gesteigert [27].



### 2.4.2.2 Pharmakologische Eigenschaften von Apixaban

Das antithrombotische Mittel Apixaban gehört zur Gruppe der Pyrazoloderivate und ist ein selektiven Faktor-Xa-Antagonist [144].



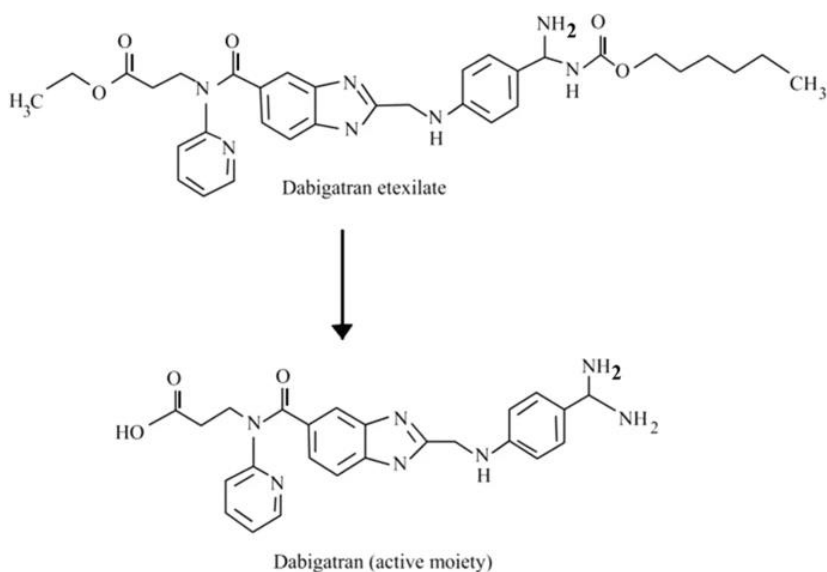
**Abbildung 11: Chemische Strukturformel Apixaban**

*Quelle: [159]*

Nach oraler Aufnahme wird Apixaban schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) wird nach ca. drei Stunden erreicht [156]. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 50 %, wobei es zu einer terminalen Halbwertszeit zwischen neun bis vierzehn Stunden bei gesunden Erwachsenen kommt [56] [156] [4] [150]. Die zeitgleiche orale Einnahme von Apixaban mit Nahrungsmittel scheint wenig bis keinen Einfluss auf C<sub>max</sub> zu haben [141]. Im Blutplasma kommt Apixaban zu 87 % proteingebunden an Albumin vor [56]. Die Ausscheidung des oral aufgenommenen Apixaban erfolgt unverändert zu ca. 25 % renal über den Urin und 50 % über Fäzes. Unverändertes Apixaban ist die Hauptkomponente im Blutplasma, wobei keine aktiven zirkulierenden Metabolite vorhanden sind [156]. Eine Metabolisierung von Apixaban erfolgt durch O-Demethylierung und Hydroxylierung hauptsächlich durch CYP3A4 und geringfügig durch CYP1A2 bzw. CYP2J2 [188]. Obwohl Apixaban ein P-gp-Substrat ist, scheint es weder eine inhibitorische noch induktive Wirkung zu haben, sodass es die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten P-gp-Substraten nicht beeinflusst [63]. Jedoch können starke Induktoren bzw. Inhibitoren des P-gp als auch CYP3A4 die Pharmakokinetik von Apixaban verändern. Daher wird die zeitgleiche systemische Anwendung von starken P-gp- bzw. CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Ketoconazol nicht empfohlen [141]. Bei therapeutischer Dosierung von Apixaban kann es zu einer verlängerten aPTT und PT kommen. Wobei diese Veränderungen recht gering und ziemlich variabel sind. Außerdem stehen sie in Abhängigkeit zum eingesetzten Thromboplastin. Aufgrund dessen ist ein routinemäßiges Monitoring über diese Parameter nicht empfohlen [24] [141]. Der ex-vivo durchgeführte Anti-Xa-Test mit Präparat spezifischen Kalibratoren kann eine quantitative bzw. semiquantitative Messung der Apixaban Plasmakonzentration sein, da eine lineare Korrelation besteht [52] [22] [68]. Allerdings stellt auch hier die Flüssigkeitschromatografie-Massenspektrometrie wie auch bei der quantitativen Messung von Rivaroxaban den Goldstandard dar [167].

### 2.4.3 Pharmakologische Eigenschaften von Thrombininhibitoren

Die perorale Darreichungsform des Dabigatranetexilat ist pharmakologisch inaktiv, ein sogenanntes Prodrug. Nach Resorption im Magen-Darm-Trakt wird dieses in der Leber durch Hydrolyse in seine aktive Form das Dabigatran umgewandelt (Siehe 2.3.3) [8].



**Abbildung 12: Umwandlung des peroral aufgenommenen Dabigatranetexilat in das aktive Dabigatran**

*Quelle:* [15]

Nach oraler Einnahme von Dabigatranetexilat liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei 6,5 % und die terminale Halbwertszeit bei ca. zwölf bis vierzehn Stunden bei Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion [8]. Nach Aktivierung von Dabigatran in der Leber wird es und seine Metabolite zu 80 % von der Niere ausgeschieden, sodass es bei Nierenfunktionseinschränkungen zu einer Akkumulation von Dabigatran im Blutplasma kommen kann [11]. Es findet keine Metabolisierung durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem statt. Weswegen das Risiko einer Interaktion mit anderen Medikamenten, die von Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert werden, gering ist [31]. Allerdings ist Dabigatran ein Substrat des P-gp, daher sollte auf eine zeitgleiche Verabreichung von Dabigatran mit P-gp-Inhibitoren z.B. Ketoconazol, Verapamil) oder P-gp-Induktoren (Johanniskraut, Rifampicin, Carbamazepin) verzichtet werden [164] [187]. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Resorption von Dabigatranetexilat. Jedoch kann eine parallele Einnahme mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) die Bioverfügbarkeit moderat reduzieren [17] und die pharmakokinetische Variabilität erhöhen. Trotzdem ist bei gleichzeitiger Einnahme eines PPIs keine Dosisanpassung des Dabigatranetexilat erforderlich [178] [177]. Eine routinemäßige Kontrolle der Gerinnungseinstellung mit Dabigatran ist nicht erforderlich. Allerdings zeigten Studien, dass bei einigen Tierarten und auch im menschlichen Plasma eine Verlängerung der Gerinnungszeit beobachtet werden konnte. Hierbei sind die sensibelsten Parameter die Thrombinzeit und der Ecarin-Gerinnungszeit (ECT), gefolgt von der aPTT und der PT, wobei die Bestimmung dieser Parameter keine klinische Relevanz hat [196] [197] [160]. Dabigatran als auch die andere NOAKs (Rivaroxaban und Apixaban, Edoxaban) beeinträchtigen den Tromboelastografie/Rotations-Thromboelastometrie (TEG/ROTEM) [58] [80](Siehe2.4.2). Mit Dabigatran versetzte Proben zeigten in-vitro eine erhöhte Sensitivität gegenüber dem TEG-Test [173]. Er zeigte eine konzentrationsabhängige Reaktion auf Dabigatran vergleichbar mit ECT und Hemoclot Thrombin Inhibitor Assay (HTIA) [174].

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Issues related to testing
PT	Insensitive at therapeutic concentrations	Normal PT can exclude significant drug levels	Insensitive	Poor sensitivity	Highly variable based on reagent; cannot be standardized across laboratories
aPTT	Normal aPTT can exclude anticoagulation	Insensitive	Insensitive	Dose-dependent prolongation	Highly variable based on reagent; cannot be standardized across laboratories Clinical relevance of recovery unknown
TT	Highly sensitive, must be diluted Normal values can exclude anticoagulation	Insensitive	Insensitive	Insensitive	Preferred assay for dabigatran; reagent-dependent
Anti-FXa	Insensitive	Sensitive when calibrated; normal FXa can exclude anticoagulation	Sensitive when calibrated; normal FXa can exclude anticoagulation	Sensitive when calibrated; normal FXa can exclude anticoagulation	Variable range, interlaboratory variability, not widely available. Preferred assay for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban

*aPTT* activated partial thromboplastin time, *FXa* direct factor Xa, *PT* prothrombin time, *TT* thrombin time

### Abbildung 13: Vergleich der laborchemischen Gerinnungsparameter nach Einnahme eines NOAKs

Quelle: [46] [24]

## 2.5 Studienlage, Indikationen, Kontraindikationen und Komplikationen für den Einsatz von Marcumar

### 2.5.1 Indikationen für Marcumar

Marcumar wird grundsätzlich zur Behandlung bzw. Prophylaxe von Thrombosen bzw. Embolien verwendet. Zusätzlich kann es zur Langzeitbehandlung von Herzinfarkten verwendet werden, wenn ein thromboembolisches Risiko für Komplikationen gegeben ist [57]. Je nach Indikation ist eine angepasste Einstellung des INR-Wertes erforderlich. Da die antithrombotische Wirkung von Marcumar erst nach ca. 36 bis 72 Stunden eintritt, ist bei schnell erforderlicher Antikoagulation eine Überbrückung mittels Heparin nötig [57, 85]

Indikation	INR-Zielbereich
Postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombose	2,0 bis 3,0
Längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen	2,0 bis 3,0
Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und TIA	2,0 bis 3,0
Rezidivierende Tiefe Venenthrombosen, Lungenarterienembolien	2,0 bis 3,0
Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gegeben ist	2,0 bis 3,0
Vorhofflimmern	2,0 bis 3,0
Herzklappenersatz, biologisch	2,0 bis 3,0
Herzklappenersatz, mechanisch	2,0 bis 3,5

**Tabelle 1: Indikationen und Zielbereiche für die orale Therapie mit Marcumar**

*Quelle: [57]*

## 2.5.2 Kontraindikationen für den Einsatz von Marcumar

Es gibt auch einige Indikationen, die gegen eine antikoagulative Therapie mit Marcumar sprechen. Diese ergeben sich aus den pharmakokinetischen Gegebenheiten (Siehe 2.4.1).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. Bestandteil des Präparates
Erkrankungen, bei denen das Blutungsrisiko, den therapeutischen Benefit überwiegt, z.B. hämorrhagische Diathesis, schwere Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie usw.
Frischer apoplektischer Insult
Endokarditis
Perikarditis
Hirnarterienaneurysma
Dissoziierende Aortenaneurysmen
Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt
Operationen am Auge
Retinopathien mit Blutungsrisiko
Traumen oder chirurgische Eingriffe am Zentralnervensystem
Fortgeschrittene Arteriosklerose
Fixierte und behandlungsrefraktäre Hypertonie (RR > 200/105 mmHg)
Kavernöse Lungentuberkulose
Nach urologischen Operationen, solange eine Blutungsneigung besteht (Mikrohämaturie)
Ausgedehnte offene Wunden (auch nach chirurgischen Eingriffen)
In der Schwangerschaft (Ausnahme: absolute Indikation zur Antikoagulation bei lebensbedrohlicher Heparinunverträglichkeit)

### Tabelle 2: Absolute Kontraindikationen für den Einsatz von Marcumar

Quelle: [57]

Neben den dargestellten absoluten Kontraindikationen gibt es auch noch relative Kontraindikationen, bei denen besondere Vorsicht geboten ist, jedoch eine Marcumartherapie unter Abwägung der Vorteile und des Risikos erfolgen kann. Zusätzlich gibt es Umstände, die eine engmaschigere Überwachung der Dosierung erfordern, wie z.B. Herzdekompensation, Hypertonie, schwerer Diabetes mellitus, Vaskulitis, Arteriosklerose und leichte Hepatopathien. [57]

Anfallsleiden
Chronischer Alkoholismus
Nephrolithiasis
Mangelnde Compliance des Patienten
Während der Stillzeit

### Tabelle 3: Relative Kontraindikationen für den Einsatz von Marcumar

Quelle: [57]

### **2.5.3 Komplikationen bei der medikamentösen Therapie mit Marcumar**

Die wichtigste unerwünschte Wirkung von Marcumar ist das Blutungsereignis. Dies kann unterschiedlicher Art sein und von Nasen- bzw. Gingivablutung bis hin zu schweren zerebralen bzw. gastrointestinalen Blutungen reichen [111].

#### **2.5.3.1 Die Blutungskomplikation unter oraler Marcumartherapie**

Das Sicherheitsprofil eines Medikamentes hängt davon ab, wie häufig es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt und wie diese definiert sind [180]. Die wichtigsten Ursachen für Blutungen, die durch Einnahme orale VKAs ausgelöst werden, sind die Intensität der gerinnungshemmenden Wirkung und die zugrunde liegenden Patientenmerkmale. Hierbei ist wahrscheinlich die Intensität der gerinnungshemmenden Wirkung der wichtigste Risikofaktor für schwere Blutungen [94] [112] [128]. Auf der Basis aktueller Studien ist es schwierig das Risiko einer Blutung mit einer Überschreitung des therapeutischen INR-Wert zu quantifizieren, da diese Studien meist keine Angaben zur Intensität der Blutung und Dauer der Antikoagulation enthalten [113]. Ein kurzer Zeitraum, indem es zu einer Überantikoagulation kommt, hat ein niedriges Risiko einer Blutung, sodass die Dauer eines zu hohen INR-Wertes zu einer wichtigen Determinante wird [23]. Blutungen treten häufig auch bei Patienten auf, deren INR-Werte unterhalb oder innerhalb des therapeutischen Bereiches liegen [94]. Tatsächlich lässt sich jedoch eine Proportionalität zwischen den absoluten und relativen Risiken für eine VKA-induzierte Blutung zur Intensität der Antikoagulation feststellen. Hierbei ist es aber wichtig zu wissen, dass es keinen „sicheren INR-Wert“ gibt [135]. Das Blutungsrisiko steigt jedoch dramatisch ab einer INR-Wertüberschreitung von 4,0 bis 6,0. Wobei das absolute Blutungsrisiko mit einem INR-Wert < 5,5 pro 1000 pro Tag relativ gering bleibt [74]. Hierbei kann das sogenannte Selbstmonitoring des INR-Wertes, welches vor allem in Deutschland verbreitet ist, ein Vorteil bringen. Was daran liegt, dass diese Patienten statistisch gesehen stabilere INR-Werte haben und kurzfristiger auf Änderungen reagieren [109]. Allerdings gibt es neben der Intensität der Antikoagulation auch noch weitere Umstände, die mit einer Blutung unter VKA-Therapie in Verbindung gebracht werden. Beispielsweise das Alter eines Patienten und die Blutdrucksituation, die in engem Zusammenhang mit dem Risiko einer zerebralen Blutung stehen [76]. Eine frühere ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung bzw. eine zerebrale Atrophie können ebenfalls Einfluss auf das Auftreten einer zerebralen Blutung nehmen [76]. Weitere Risikofaktoren siehe Tabelle 4.

Lebensalter $\geq$ 75 Lebensjahr
Behandelter Hypertonus
Gleichzeitige Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) und Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)
Schlaganfall in Vorgeschichte
Frühzeitiger Beginn VKA-Therapie
Vorhergehende Blutungsereignisse
Koronare Herzkrankheit (KHK)
Niereninsuffizienz
Schwere Anämie
Diabetes Mellitus
Maligne Erkrankungen
Weibliches Geschlecht
Vorangegangene Blutung des Magen-Darm-Traktes
Alkoholismus oder Hepatische Erkrankungen
Erhöhtes Sturzrisiko
Träger der CYP2C9*3 Allelvariante
Vorangegangene Blutungen unter VKA-Therapie

**Tabelle 4: Risikofaktoren für Blutungen unter Therapie mit Marcumar**

*Quelle: [74]*

### 2.5.3.2 Andere Komplikationen bei der Therapie mit Marcumar

Unter der Anwendung von VKA kann es zu hepatischen Komplikationen in Form von leichten Hepatopathien bis hin zu akutem Leberversagen mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate kommen [100]. Diese Hepatotoxizität entwickelt sich in der Regel erst nach einer gewissen Latenzzeit von mehreren Monaten und tritt sehr selten auf. Jedoch sollte in diesem Fall die VKA-Therapie beendet werden [165][100] [154]. Außerdem kann es unter oraler Therapie mit Coumarinen zu einer medikamenteninduzierten Alopezie kommen, welche in der Regel erst nach einiger Zeit sichtbar wird [192]. Eine weitere Komplikation sind coumarininduzierte Hautnekrosen. Diese entstehen durch mikrovaskuläre Thrombosen in der Haut [40]. Zusätzlich konnte ein Auftreten von Urticaria, Dermatitis und Pruritus unter Therapie mit Coumarinen beobachtet werden [57].

### 2.5.3.3 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln

Bei Patienten, die dauerhaft mit Marcumar behandelt werden, ist auf zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln zu achten [57]. Dies ergibt sich durch die Verstoffwechslung von Marcumar durch das Cytochrom-P450-Enzymystem (siehe 2.4.1). Bei zeitgleicher Behandlung mit Verapamil [5] wird das Blutungsrisiko erhöht. Ganz entgegengesetzt wirkt die Behandlung mit Carbamazepin, die das Thromboserisiko erhöht [166]. Hierfür spielt die veränderte Bioverfügbarkeit sowie spezifische Auswirkungen auf das Cytochrom-P450-Enzymystem eine Rolle. Darüber hinaus konnten auch Wechselwirkungen zwischen Marcumar und Esomeprazol [29] bzw. Metformin [198] beobachtet werden. Auch die älteren Makrolid-Antibiotika Erythromycin und Clarithromycin können die Aktivität von CYP3A4 hemmen und somit die Bioverfügbarkeit von Marcumar und das Blutungsrisiko erhöhen [18]. Ein signifikant hohes Risiko für starke Blutungen stellt die parallele Behandlung mit Clopidogrel dar, weil nicht nur das Cytochrom-P450-Enzymystem beeinflusst wird, sondern auch die Gerinnung auf Ebene der Thrombozytenaggregationshemmung beeinflusst wird [16] [97]. Weitere Wirkstoffe, die die Wirkung von Marcumar verstärken bzw. schwächen im Überblick siehe Tabelle 5.

Wirkstoffe, die die Wirkung von Marcumar verstärken	Wirkstoffe, die die Wirkung von Marcumar abschwächen
Andere Antikoagulation: Unfraktioniertes Heparin (UFH), Niedermolekulares Heparin (NMH), Thrombozytenaggregationshemmer usw.	Azathioprin
Allopurinol	Barbiturate
Antiarrhythmika: Amiodaron, Propafenon, Chinidin	Carbamazepin
Methoxsale	Cholestyramine
Bestimmte Antibiotika: Amoxicillin, Aminoglycoside, Chloramphenicol, Tetrazykline (z.B. Doxycyclin), Cotrimoxazol, Makrolide (z.B. Clarithromycin), Lincosamide (Clindamycin), Cephalosporine, u.a.	Digitalis-Herzglycoside
Disulfiram	Diuretika
Fibrate	Corticosteroide
Imidazolderivate (z.B. Ketoconazol)	Gluthetimid (Aminogluthetimid)
Triazolderivate	6-Mercaptopurine
Analgetika bzw. NSAR (ASS, Leflunomid, selektive Coxibe, Phenylbutazon, Tramadol)	Rifampicin
Methyltestosteron und andere anabole Steroide	Metformin
Thyroxin	Thiouracil
Zytostatika: Tamoxifen, Capecitabin	Vitamin-K-haltige Präparate
Glucosamin	
Trizyklische Antidepressiva	
Statine	
Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI)	

**Tabelle 5: Übersicht Arzneimittel mit Auswirkung auf die Wirksamkeit von Marcumar**

Quelle: [57]



Neben den klassischen Medikamenten gibt es auch zahlreiche pflanzliche Wirkstoffe, die zu Wechselwirkungen mit Marcumar führen können. So kann beispielsweise die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut durch eine Induktion des Cytochrom-P450-Enzymsystems den Plasmaspiegel von Marcumar reduzieren [5] und somit wird die Wirkung abgeschwächt. Grapefruitsaft hemmt wiederum das Cytochrom-P450-Enzymsystem und es kommt zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Marcumar [73]. Wichtig ist es unter oraler Therapie mit Marcumar die Essgewohnheiten beizubehalten, da die Wechselwirkungen zwischen Nahrungsmitteln und VKAs in der Regel keine klinischen Auswirkungen haben, wenn die Patienten eine stabile Ernährung beibehalten. Alte Empfehlungen zu einer Vitamin-K-armen Ernährung gelten heute als obsolet [119].

#### **2.5.4 Antidotbehandlung**

Bei Überdosierung von Marcumar gibt es mehrere Ansätze dieser entgegenzuwirken. Ein spezifischer Antagonist ist das Vitamin K1 (Phytomenadion), das natürlicherweise in Pflanzen vorkommt und das einzige natürliche Vitamin K ist, das für therapeutische Zwecke zur Verfügung steht. Vitamin K1 kann die gerinnungshemmende Wirkung von Marcumar innerhalb von 24 Stunden umkehren [2]. Vitamin K1 kann intravenös, subkutan und oral verabreicht werden. Im Fall einer lebensbedrohlichen Blutung ist nur die intravenöse Substitution von Vitamin K1 zugelassen, da diese am schnellsten ihre Wirkung entfaltet [193]. Jedoch sollte im Normalfall davon abgesehen werden, da die intravenöse Gabe häufig mit dem Auftreten von anaphylaktoiden Reaktionen einhergeht [59]. Die orale Gabe von Vitamin K1 ist die bevorzugte Applikationsart, da sie am vorhersehbarsten, bequemsten und sichersten ist [20] und die subkutane Injektion bei antikoagulierten Patienten wegen des Risikos der Hämatombildung nicht empfohlen wird [116]. Bei asymptomatischen Überschreitungen des INR-Wertes bzw. nur leichten Blutungen wie z.B. vorübergehendes Nasenbluten, ist die Dosierung von Marcumar zu reduzieren [57] [152]. Mit einer Überkorrektur des INR-Wertes durch Vitamin K1 geht auch ein erhöhtes Thromboembolierisiko einher [137]. Oral verabreichtes Cholestyramin kann die Elimination von Marcumar zusätzlich beschleunigen [124]. Im Falle von lebensbedrohlichen Blutungsereignissen wie z.B. zerebrale Blutungen oder Notoperationen, in denen nicht auf die volle Wirksamkeit des Vitamin K1 gewartet werden kann, ist es möglich durch intravenöse Applikation von virusaktivierten Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) eine schnelle Normalisierung der Hämostase zu erreichen [182]. PPSB enthält entweder drei oder vier der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, IX, X und VII und je nachdem auch Protein C, S, Z, UFH oder Antithrombin [185]. Auch die Verabreichung von Fresh Frozen Plasma (FFP) kann in solchen Notfallsituationen zu einer Stabilisierung der Blutungssituation führen. Wobei PPSB im Vergleich zu FFP signifikant besser den INR-Wert senken kann und auch ein geringeres Risikopotenzial für thromboembolische Ereignisse aufweist [37].

## 2.6 Studienlage, Indikationen, Kontraindikationen und Komplikationen für den Einsatz von NOAKs

### 2.6.1 Indikationen für NOAKs

Die Indikationen zur oralen Therapie mit einem sogenannten NOAK sind im Prinzip die gleichen wie die beim Einsatz von Marcumar: Verhütung bzw. Behandlung von Thrombosen und Embolien, sowie Prophylaxe von Schlaganfällen. Die spezifischen Unterschiede werden in den Folgeabschnitten erläutert.

Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und embolischen Ereignissen bei Vorhofflimmern (VHF) mit einem oder mehreren Risikofaktoren*	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und embolischen Ereignissen bei Vorhofflimmern (VHF) mit einem oder mehreren Risikofaktoren*	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und embolischen Ereignissen bei Vorhofflimmern (VHF) mit einem oder mehreren Risikofaktoren*
Behandlung von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenarterienembolie (LAE)	Behandlung von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenarterienembolie (LAE)	Behandlung von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenarterienembolie (LAE)
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LAE	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LAE	Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LAE
	Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) nach elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen	Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) nach elektiven Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen

\*Transitorische ischämische Attacke (TIA) in Anamnese, Alter  $\geq 75$  Lebensjahr, Hypertonie, Diabetes mellitus und symptomatische Herzinsuffizienz New York Heart Association Klassifikation (NYHA)  $\geq$  II

**Tabelle 6: Übersicht Indikationen NOAKs: Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran**

Quelle: [27] [141] [106] [107] [32]

Je nach Indikation kann es in der oralen Applikation von NOAKs Unterschiede in der Dosierung geben. So wird Apixaban gewöhnlich zweimal täglich in einer Dosierung von jeweils 5 mg, Rivaroxaban einmal täglich 20 mg und Dabigatran zweimal täglich jeweils 150 mg eingenommen zur Prophylaxe von Schlaganfällen und thromboembolischen Ereignissen bei VHF. Im Vergleich dazu ist die Dosierung von Apixaban und Rivaroxaban in der Behandlung einer akuten TVT bzw. LAE deutlich höher mit zweimal täglich 10 mg Apixaban und zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban. Beide Wirkstoffe sollen nach einer kurzen Initialbehandlung des thrombotischen Ereignisses in ihrer Dosierung reduziert werden [27] [141]. Die Behandlung einer akuten TVT bzw. LAE durch Dabigatran ist erst nach fünftägiger Applikation einer parenteralen Antikoagulation zugelassen und wird dann in der Standarddosierung von zweimal täglich 150 mg oral verabreicht [32]. Im Kontrast dazu steht die Anwendung von Apixaban und Dabigatran zur Prophylaxe einer VTE nach elektiver Hüft- bzw. Kniegelenksersatzoperation mit einer Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg Apixaban oral und zweimal täglich 110 mg Dabigatran oral [106] [107] [32] [34]. Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften, muss bei verminderter Nierenfunktion eine Anpassung der Dosierung für alle drei Wirkstoffe vorgenommen werden [27] [141] [32].

## 2.6.2 Kontraindikationen für NOAKs

Generell sind alle NOAKs bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom nicht empfohlen. Ein Überblick über weitere Kontraindikationen von NOAKs sind in Tabelle 7 dargestellt.

<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder im Präparat enthaltene Bestandteile	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder im Präparat enthaltene Bestandteile	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder im Präparat enthaltene Bestandteile
Akute klinisch relevante Blutungen	Akute klinisch relevante Blutungen	Akute klinisch relevante Blutungen
Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion GFR <30ml/min	Nierenfunktionsstörung GFR <15/ml/min	
Läsionen oder Risikofaktoren für schwere Blutungen: akute gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Hirn, Rückenmark, Auge, kürzlich aufgetretene intrazerebrale Blutung, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen, größere intrazerebrale oder intraspinale vaskuläre Anomalien	Läsionen oder Risikofaktoren für schwere Blutungen: akute gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Hirn, Rückenmark, Auge, kürzlich aufgetretene intrazerebrale Blutung, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen, größere intrazerebrale oder intraspinale vaskuläre Anomalien	Läsionen oder Risikofaktoren für schwere Blutungen: akute gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Hirn, Rückenmark, Auge, kürzlich aufgetretene intrazerebrale Blutung, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen, größere intrazerebrale oder intraspinale vaskuläre Anomalien
Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulantien	Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulantien	Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulantien
Beeinträchtigung der Leberfunktion, Lebererkrankungen	Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind	
Gleichzeitige systemische Behandlung mit folgenden starken P-Glykoproteininhibitoren: Ciclosporin, Ketoconazol, Itraconazol, Dronedaron und Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir		
Patienten mit künstlichen Herzklappenersatz, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen	Patienten mit künstlichen Herzklappenersatz, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen	Patienten mit künstlichen Herzklappenersatz, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen
Während Stillzeit und Schwangerschaft	Während Stillzeit und Schwangerschaft	Während Stillzeit und Schwangerschaft

**Tabelle 7: Übersicht Kontraindikationen NOAKs: Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran**

Quelle: [32] [141] [27]

### **2.6.3 Komplikationen bei der medikamentösen Therapie mit NOAKs**

Die orale Antikoagulation ist häufig ein notwendiger Bestandteil in der Behandlung vieler häufig vorkommender Erkrankungen und im Zuge der Leitlinienempfehlungen und des Bevölkerungswachstum gewinnt die orale Antikoagulation immer mehr an Bedeutung [127] [12]. Mit zunehmender Verwendung der NOAKs steigt auch die Zahl der blutungsbedingten unerwünschten Wirkungen, die die wichtigsten Komplikationen der NOAK-Therapie darstellen [43]. Diese reichen von leichteren Blutungen wie z.B. Gingivablutungen bzw. leichte urogenitale Blutungen mit Mikrohämaturie bis zu schweren Verläufen von gastrointestinalen, sowie intrakraniellen Blutungen.

#### **2.6.3.1 Blutungskomplikation bei der medikamentösen Therapie mit NOAKs**

Obwohl das Blutungsrisiko bei der medikamentösen Therapie mit NOAKs im Vergleich zu VKAs deutlich geringer ist, führen Blutungsereignisse im Zusammenhang mit NOAKs immer noch zu ausgeprägten negativen Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität [41] [139] [69] [65] [168] [148] [13]. Bei diesen Blutungsereignissen erfolgt eine Einteilung in als klinisch relevant nicht-schwerwiegende Blutung (clinically relevant nonmajor bleeding - CRNM) und schwerwiegende Blutung. Diese erfolgt durch festgelegte Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [39]. Der Zusammenhang zwischen CRNM-Blutungen und Therapie mit NOAKs liegt zwischen 15 % und 18 % pro 100 Patientenjahre, während die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungen in einem Bereich zwischen 2,71 % und 3,6 % liegt [43]. In zulassungsrelevanten Studien, bei denen NOAKs mit VKA verglichen wurden, traten schwere bzw. CRNM-Blutungen bei Dabigatran und Apixaban seltener auf im Vergleich zu VKAs. Außerdem war die Häufigkeit intrakranieller Blutungen unter Therapie von NOAKs signifikant niedriger als bei VKAs. Bei Rivaroxaban und Dabigatran wurde allerdings eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen vermerkt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und VKAs in Bezug auf gastrointestinale Blutungen ermittelt werden [79]. Obwohl die NOAK-Therapie grundsätzlich ein niedrigeres Blutungsrisiko hat, bleibt weiterhin eine erhebliche Morbidität und Mortalität ein großes Problem. Intrakranielle und gastrointestinale Blutungen gehören zu den gefährlichsten Komplikationen unter oraler antikoagulativer Therapie mit einer Mortalitätsrate von 25 % bis 65 % [39]. Einer der größten Vorteile sind die standardisierten Dosierungsschemata von NOAKs. Dennoch gibt es verschiedene Umstände unter denen es zu einer Veränderung der Pharmakokinetik und somit zu hämorrhagischen Komplikationen kommen kann. Beispiele hierfür sind: Nierenfunktionsstörungen, erhebliche Leberfunktionsstörungen, fortgeschrittenes Lebensalter, niedriges Körpergewicht, kritische Erkrankungen, pharmakogenomische Variation und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten [43]. So zeigt sich bei diesen Patienten häufig auch ein laborchemisch erhöhter Anti-Xa-Spiegel, der auf eine erhöhte Konzentration der Faktor-Xa-Antagonisten schließen lässt. Es gibt Hinweise auf den Zusammenhang zwischen erhöhter Plasmakonzentration von NOAKs und Blutungen [158] [161]. Bei Patienten, die unter einer Nierenfunktionseinschränkung leiden und eine blutverdünnende Therapie mit einem NOAK indiziert ist, sollte eine Anpassung der Dosierung je nach erhaltener Restfunktion der Nieren laut geltender Empfehlung erfolgen (siehe 2.6.5). Die Hämostase wird maßgeblich von der Nierenfunktion beeinflusst. So zeigte sich in Studien, dass Patienten die an einer schweren Niereninsuffizienz mit einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/m<sup>2</sup> leiden, ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten schwerer Blutungen hatten als Patienten mit einer GFR > 90 ml/min/m<sup>2</sup>. Zusätzlich zu den kurzfristigen Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung blieb das Risiko für schwere Blutungen auch in der Langzeitbeurteilung bestehen [136]. Eine kürzlich durchgeführte Fallstudie erwies, dass unter Verwendung der Kohorte der Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-Studie, Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 59 ml/min/m<sup>2</sup> im Vergleich zu Patienten mit einer GFR > 90 ml/min/m<sup>2</sup> ein signifikant erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen hatten

[93]. In Studien zeigte sich, dass Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Nierenerkrankung die größten Vorteile aus einer Behandlung mit Rivaroxaban bzw. Apixaban ziehen konnten [108]. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse benötigten, stellte Apixaban die sicherste Therapiemöglichkeit unter den NOAKs dar [191] [172]. Auch die hepatische Dysfunktion hängt empfindlich mit dem Gleichgewicht der Hämostase zusammen. Die Leberfunktionsstörung kann die Therapie mit einem NOAK deutlich beeinträchtigen, da Apixaban und Rivaroxaban eine hepatische Clearance von 75 % und 65 % haben [133] [132]. Dabigatran hat mit 20 % die kleinste hepatische Clearance der NOAKs [32]. Bei hepatischer Funktionseinschränkung sollen NOAKs ein günstigeres Sicherheitsprofil haben als Marcumar, da dieses hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt wird [57]. Bei Einleitung einer Therapie mit einem NOAK empfiehlt die Food and Drug Administration (FDA) eine Stratifizierung des Risikos anhand der Child Pugh Klassifikation [1] .

<b>NOAK</b>	<b>Child Pugh Klassifikation</b>	<b>Empfehlung FDA</b>
<b>Dabigatran</b>	A	Keine Dosisanpassung
	B	Mit Vorsicht zu verwenden
	C	Nicht empfohlen
<b>Apixaban</b>	A	Keine Dosisanpassung
	B	Mit Vorsicht zu verwenden
	C	Nicht empfohlen
<b>Rivaroxaban</b>	A	Keine Dosisanpassung
	B	Nicht empfohlen
	C	Nicht empfohlen

**Tabelle 8: Übersicht Dosisreduzierung bei NOAK-Therapie für Patienten mit hepatischer Dysfunktion**

*Quelle:* [1]

Ein hohes Lebensalter kann ein zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten von Blutungen bei der medikamentösen Therapie mit NOAKs darstellen, daher sollte dies vor Einleitung der Therapie unbedingt bedacht werden [79]. Apixaban scheint unter den NOAKs bei älteren Patienten das geringste Blutungsrisiko zu haben. Obwohl es einige positive Belge für ein geringeres Blutungsrisiko von Dabigatran im Vergleich zur Therapie mit VKAs gibt, wird dies in der Literatur doch widersprüchlich diskutiert. Allerdings sind sich die Forscher einig, dass Rivaroxaban im Vergleich zu VKAs kein geringeres Blutungsrisiko aufweisen kann [79] [171] [115]. Bei diesen Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter kann auch ein geringes Körpergewicht < 60 kg ein zusätzlicher Risikofaktor für Blutungen unter Therapie mit einem NOAK sein [27] [32] [141]. Eine weitere Ursache für das Auftreten von Blutungen können außerdem Wechselwirkungen von NOAKs mit anderen Medikamenten über das P-gp oder Cytochrom-P450-Enzymsystem sein, welche unten detaillierter beleuchtet werden (siehe 2.6.4) [43]. Aber auch die gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, SSRIs, NSARs einschließlich Acetylsalicylsäure erhöhen das Blutungsrisiko [27] [32] [141].

### 2.6.3.2 Weitere Komplikationen bei der medikamentösen Therapie mit NOAKs

Neben den Blutungskomplikationen gibt es in der Therapie mit NOAKs auch noch andere Komplikationen und Nebenwirkungen, die auftreten können. Eine Übersicht über die verschiedenen Nebenwirkungen der Wirkstoffe Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban gibt die Tabelle 9:

Übersicht weiterer Komplikationen bei der Therapie mit NOAKs: Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran Tabelle 9.

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Anämie, Thrombozytopenie	Anämie, Thrombozytopenie	Anämie, Thrombozytopenie
Arzneimittel-Überempfindlichkeit, Hautausschlag, Pruritus, Angioödem, Urtikaria	Allergische Reaktionen, Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem, Pruritus, Steven-Johnson-Syndrom, DRESS-Syndrom	Allergische Reaktionen, Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem
Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie, Ulzerationen, Gastroösophageale Refluxkrankheit	Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhoe, Verstopfung, trockener Mund	Übelkeit, Erbrechen
Leberfunktionsstörung, Erhöhung Leberretentions- und Cholestaseparameter	Leberfunktionsstörung mit Erhöhung Leberretentions- und Cholestaseparameter, Ikterus, Cholestase, Hepatitis (Einschließlich hepatozellulärer Schädigung)	Erhöhung der Leberretentions- und Cholestaseparameter
Alopezie		Alopezie, Hautausschlag, Erythema multiforme
	Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope	
	Tachykardie	
	Schmerzen in den Extremitäten	
	Erhöhung von LDH, Lipase, Amylase	
	Bildung vaskulärer Pseudoaneurysmen	

**Tabelle 9: Übersicht weiterer Komplikationen bei der Therapie mit NOAKs: Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran**

Quelle: [27] [141] [32] [170] [192]

## 2.6.4 Wechselwirkungen von NOAKs mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln

VHF ist eine der häufigsten Indikationen für die antikoagulative Therapie mit einem NOAK. Da Patienten, die an diesem Krankheitsbild leiden, häufig älter sind und mehrere Komorbiditäten aufweisen, die den Einsatz von Medikamenten erfordern [99], ist die Polypharmazie in diesem Patientenkontext weit verbreitet (40% bis 77%) [123] [143] [96] [149]. Die Auswirkungen mehrerer Medikamente auf die NOAK-Exposition und insbesondere die Auswirkungen von Medikamenten-Medikamenten-Wechselwirkungen (Drug-Drug-Interactions, DDI) bei gleichzeitigen Wechselwirkungen zwischen Arzneimittel und Krankheiten, wie sie z.B. bei Niereninsuffizienz eine Rolle spielen, scheinen noch nicht hinreichend beleuchtet zu sein [75]. Nach aktueller Studienlage gibt es keine Hinweise für ein inhärentes Risiko der zeitgleichen Applikation von NOAKs mit Nahrungsmitteln bzw. pflanzlichen Arzneiwirkstoffen [48]. Allerdings ist bei der Verabreichung von Johanniskraut, einem starken Induktor von P-gp und CYP3A4, mit einem NOAK die Plasmakonzentration des jeweiligen Wirkstoffes sinken. Daher sollte eine solche Komedikation bei Dabigatran (Substrat P-gp) mit Vorsicht erfolgen und bei Rivaroxaban sowie Apixaban (Substrat P-gp und CYP3A4) vermieden werden [187]. Obwohl es Lebensmittel und pflanzliche Wirkstoffe gibt, die zu den CYP3A4 Inhibitoren bzw. Induktoren gehören, gibt es keinen direkten Beweis, dass diese die Pharmakokinetik von NOAKs beeinträchtigen könnten [48].

### 2.6.4.1 Wechselwirkungen von Faktor-Xa-Antagonisten mit anderen Medikamenten

Apixaban gehört zur Gruppe der Faktor-Xa-Antagonisten und die unter ihm relevanten DDIs ergeben sich durch die pharmakologischen Eigenschaften von Apixaban (siehe 2.4.2.2). Im Allgemeinen sind die Apixaban-Clearance-Wege gut ausbalanciert. Die renale Clearance beträgt ca. 27 % [184], die biliäre Clearance < 1% [156] und die direkte Sekretion in die Fäzes [190] [189]. So kommt es, wenn ein Clearance-Weg gestört ist, zu einer guten Ausbalancierung und keinen klinisch signifikanten Veränderungen der Apixaban-Exposition. DDIs mit Apixaban können jedoch sowohl die Bioverfügbarkeit, als auch die Clearance von Apixaban auf mehr als einem Clearance-Weg gleichzeitig modulieren. So verdoppeln beispielsweise starke CYP3A4 und P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve- AUC) von Apixaban, weil sie wahrscheinlich gleichzeitig die Bioverfügbarkeit von Apixaban erhöhen und den oxidativen Metabolismus hemmen [62]. Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Enzymsystems und P-gp wie z.B. Rifampicin halbieren die AUC von Apixaban, da sie die absorbierte Teilchen weiter verringern [184]. Derzeit gelistete DDIs mit Apixaban sind in Abbildung 14 zusammengefasst.

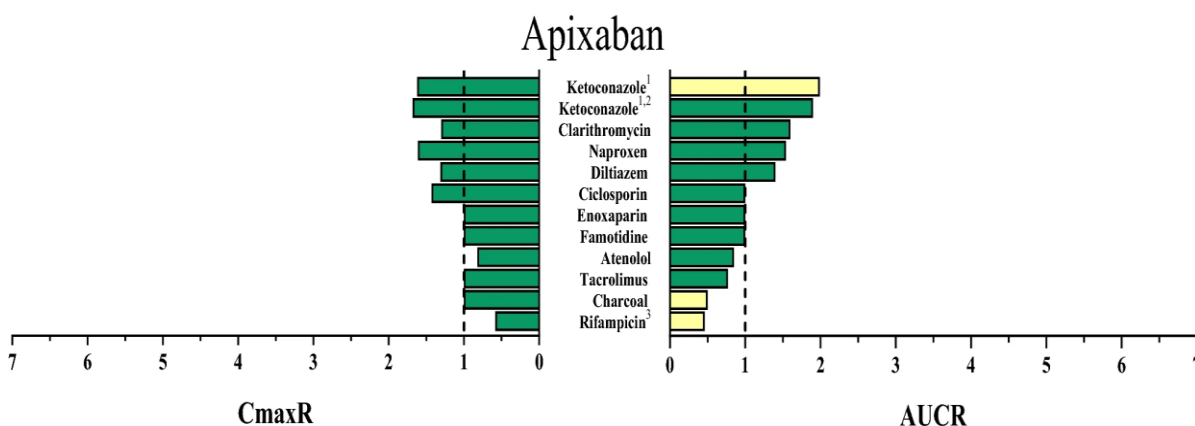
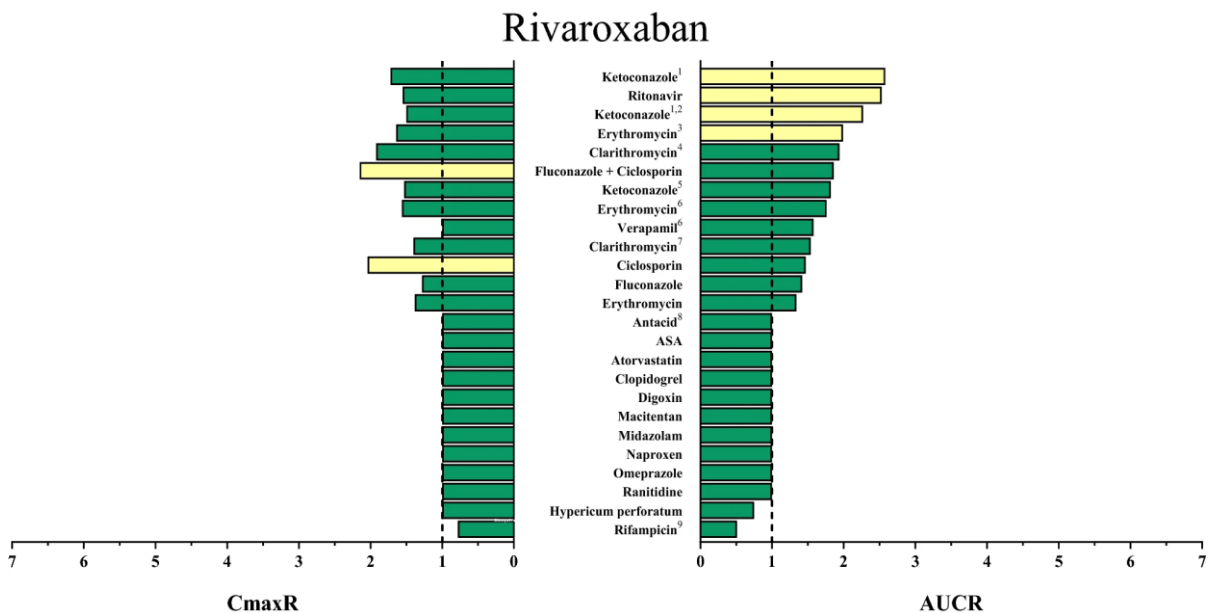


Abbildung 14: Übersicht der DDIs mit Apixaban

Quelle: [60]



Zu den Faktor-Xa-Antagonisten gehört unter anderem auch der Wirkstoff Rivaroxaban, bei dem sich genau wie bei Apixaban, die DDIs aus den pharmakologischen Eigenschaften ergeben (siehe 2.4.2.1). Rivaroxaban ist ebenfalls ein P-gp-Substrat und im Gegensatz zu anderen NO-AKs erfordert die Absorption von Rivaroxaban in einer Dosierung über 10 mg eine Nahrungsaufnahme [86] [67]. Wie bei Apixaban wird Rivaroxaban über das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert und ähnlich wie bei Apixaban hat auch Ketoconazol einen der größten Effekte als DDI auf Rivaroxaban. Dies passiert wahrscheinlich durch eine kombinierte Hemmung der hepatischen Cytochrom-P450-Enzyme und der renalen Effluxtransporter. Dadurch steigt die AUC von Rivaroxaban mit gleichzeitiger Einnahme von Ketoconazol um mehr als das 2,5-fache [129]. Wirkstoffe, die nur einen Eliminationsweg, z.B. Cytochrom-P450-Enzym oder P-gp stark hemmen, erhöhen die Rivaroxaban Konzentration nur in begrenztem Umfang. So führt beispielsweise eine zeitgleiche Verabreichung von Clarithromycin, welches ein starker CYP3A4-Inhibitor, aber nur ein moderater P-gp-Inhibitor ist, zu einer geringen und klinisch irrelevanten Veränderung von AUC und Cmax [66]. Eine Übersicht über die DDIs mit Rivaroxaban ist in Abbildung 15 dargestellt.



**Abbildung 15: Übersicht der DDIs mit Rivaroxaban**

Quelle: [60]



### 2.6.4.2 Wechselwirkungen von Thrombininhibitoren mit anderen Medikamenten

Zur Gruppe der Thrombininhibitoren gehört der Wirkstoff Dabigatran, bei dem wie auch den anderen Wirkstoffen der NOAKs, die DDIs abhängig von seinen pharmakologischen Eigenschaften (siehe 2.4.3) sind. Dabigatran ist anders als die anderen NOAKs kein Substrat des Cytochrom-P450-Enzymsystems und hat ein geringeres Potenzial zu relevanten DDIs mit Medikamenten, die durch Cytochrom-P450 metabolisiert werden [31]. Allerdings ist Dabigatranetexilat, das Prodrug von Dabigatran, ein Substrat des P-gp [86]. Aus diesem Grund wirken sich DDIs in erster Linie auf die Bioverfügbarkeit von Dabigatran aus und starke P-gp-Inhibitoren wie z.B. Verapamil können die intestinale First-Line-Elimination vermindern und somit die Resorption erhöhen [77]. In Abbildung 16 ist eine Übersicht der DDIs mit Dabigatran dargestellt.

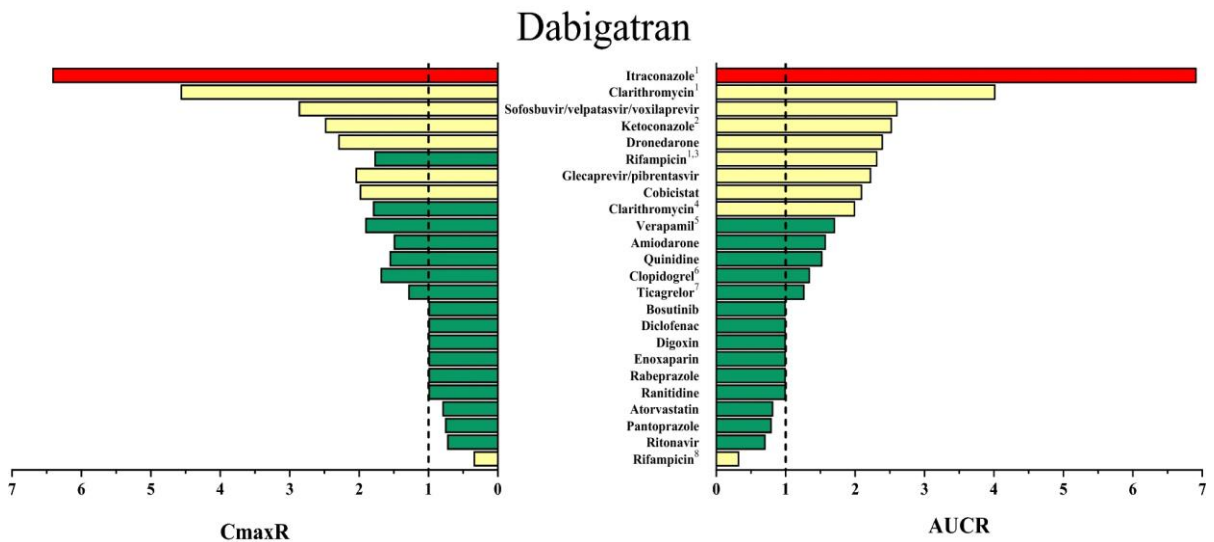


Abbildung 16: Übersicht der DDIs mit Dabigatran

Quelle: [60]

## 2.6.5 Dosisreduktion bei Patienten mit Reduktion der Nierenfunktion

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Arrhythmie bei Patienten mit Chronischer Nierenerkrankung (CKD) und wird mit einem erhöhten Schlaganfall- und Thromboserisiko in Verbindung gebracht [200] [134] [36]. Patienten mit CKD als Vorerkrankung werden immer häufiger mit einem NOAK statt mit einem VKA behandelt. Jedoch kann eine Reduzierung der Nierenfunktion die pharmakokinetischen Eigenschaften eines NOAKs beeinträchtigen. So ist die verminderte Bindung an Plasmaproteine bei CKD verantwortlich für einen höheren Anteil freier NOAK-Konzentration im Blutplasma. Außerdem kann die Biotransformation bei CKD durch Beeinträchtigung der Reduktions- und Hydrolysereaktionen unterschiedlich beeinflusst werden [157] [3]. Bei einer Niereninsuffizienz sind die tubulären und glomerulären Funktionen vermindert, infolgedessen ist die Arzneimittelausscheidung reduziert und die Halbwertszeit der NOAKs wird verlängert [179]. Um die verminderte renale Ausscheidung der NOAKs ausgleichen zu können, werden diese in verringerter Dosierung bzw. Häufigkeit verabreicht umso eine Arzneimittelakkumulation zu verhindern [65]. Die entsprechende Dosierung sollte anhand der GFR angepasst werden, die mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt werden [169].

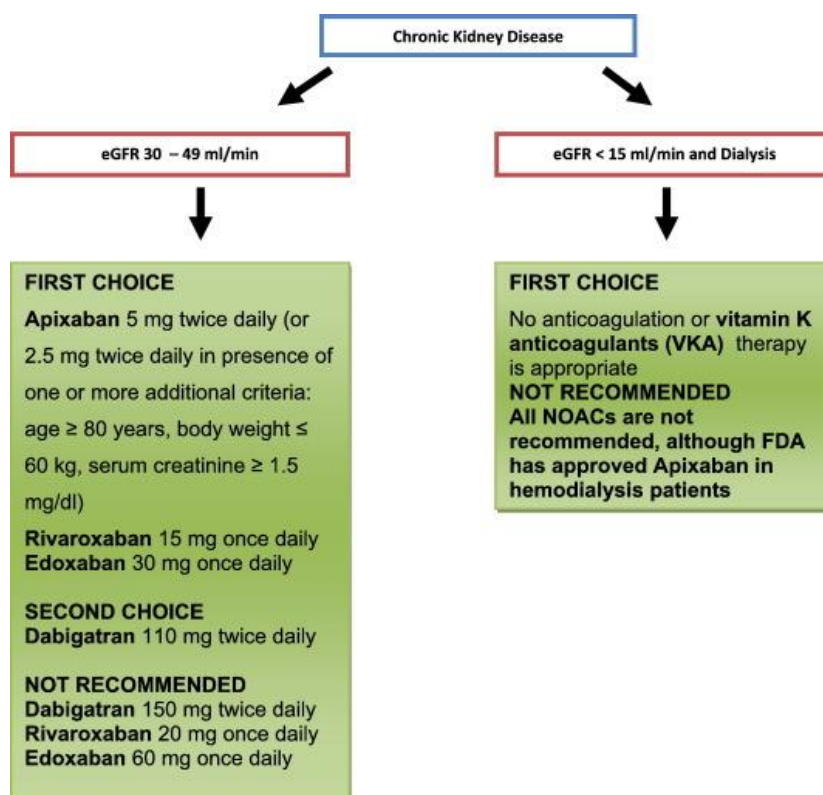
Wirkstoff	Kriterium zur Dosisanpassung	Reduzierte Dosis
Dabigatran	GFR < 50 ml/min/m <sup>2</sup>	110 mg zweimal täglich
Rivaroxaban	GFR < 50 ml/min/m <sup>2</sup>	15 mg einmal täglich
Apixaban	Zwei von drei Kriterien: Lebensalter ≥80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl	2,5 mg zweimal täglich

**Tabelle 10: Übersicht Dosisreduzierung NOAKs zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF und CKD**

Quelle: [47]

Apixaban hat eine renale Elimination von 27 % und ist somit von allen NOAKs am unabhängigsten von der renalen Funktionsleistung [47]. Zudem ist Apixaban der einzige Wirkstoff der NOAKs, der bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. Dialysepflicht zugelassen ist. Im Jahr 2014 änderte die FDA die bisher bestehende Empfehlung zur Dosisreduzierung bei Apixaban, sodass nun eine Dosisreduzierung von 5 mg zweimal täglich auf 2,5 mg zweimal täglich für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nötig ist, wenn diese älter als 80 Jahre sind oder ein Körpergewicht unter 60 kg haben (siehe Tabelle 10) [87]. Rivaroxaban wird etwa zu 33% renal ausgeschieden und kann bis zu einer GFR > 15 ml/min angewendet werden. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min) oder Erhaltungsdialyse ist derzeit nicht empfohlen, da bei der High-Flux-Hämodialyse nur eine sehr geringe Menge Rivaroxaban entfernt wird [186]. Laut Leitlinie wird eine Reduzierung der täglichen Dosis von 20 mg Rivaroxaban auf 15 mg bei einer GFR zwischen 49 ml/min und 15 ml/min empfohlen [47]. Dabigatran ist mit einer renalen Elimination von > 80 %, das am stärksten renal abhängige Medikament. So ist die Behandlung mit Dabigatran bei einer GFR < 30 ml/min kontraindiziert und es wird eine Reduzierung der zweimal täglich Applikation von 150 mg oral auf 110 mg bei einer GFR zwischen 50 und 30 ml/min empfohlen [47]. Obwohl das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten bei CKD im Stadium 4 (GFR zwischen 15 und 30 ml/min) mit VHF nicht definiert ist, empfehlen die American Heart Association (AHA) und American College of Cardiology (ACC)-Leitlinien VKA als Goldstandard-Therapie bei CKD Patienten im Stadium 4 (GFR zwischen 15 und 30ml/min/m<sup>2</sup>), im Stadium 5 (GFR < 15ml/min) sowie bei Dialysepatienten, da alle NOAKs unterschiedlich gut renal verwertet werden [120]. In

den jüngsten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Antikoagulation bei Patienten mit VHF wird anerkannt, dass bei Patienten mit mäßiger chronischen Niereninsuffizienz (GFR 30-49 ml/min) NOAKs im Vergleich zu VKA als sicher und wirksam angesehen werden können [61] [81] [83] [50]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem CKD (GFR < 20 ml/min) bzw. Dialysepatienten sollten jedoch weiterhin VKAs gegenüber NOAKs bevorzugt werden. Laut der endgültigen ESC-Leitlinie können Patienten mit CKD im Stadium III (GFR zwischen 30 und 49 ml/min/m<sup>2</sup>) und VHF, als Therapie der ersten Wahl Apixaban 5 mg zweimal täglich erhalten bzw. 2,5 mg zweimal täglich, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl. Alternativ gibt es auch die Möglichkeit zur Behandlung mit Rivaroxaban 15 mg einmal täglich bzw. Edoxaban 30 mg einmal täglich. Als Therapie der zweiten Wahl könnte Dabigatran 110 mg zweimal täglich verwendet werden. Die Anwendung von Dabigatran zweimal 150 mg täglich, Rivaroxaban 20 mg einmal täglich bzw. Edoxaban 60 mg einmal täglich sollte in diesem Stadium der CKD vermieden werden [50].



**Abbildung 17: Übersicht Empfehlung ESC-Leitlinie zum Einsatz von Antikoagulantien bei Patienten mit CKD**

Quelle: [50]

## 2.6.6 Antidotbehandlung bei NOAKs

Bei einer Komplikation durch Überdosierung bzw. Akkumulation von NOAKs kann es von einem asymptomatischen Verlauf bis hin zu einer lebensbedrohlichen Blutung kommen (siehe 2.6.3.1). Bei nicht schwerwiegenden Blutungsereignissen ist die routinemäßige Umkehr von NOAKs nicht empfohlen [181]. In solchen Fällen wird das Absetzen des jeweiligen NOAKs empfohlen bis die Hämostase wiederhergestellt ist. Allerdings sollten individuelle Patientencharakteristika, die Art der Blutung und Intensität der Antikoagulation berücksichtigt werden [181]. Mittlerweile gibt es sowohl für die Faktor-Xa-Antagonisten als auch die Thrombininhibitoren ein spezifisches Antidot [43]. Für den direkten Thrombininhibitor Dabigatran ist seit 2015 Idarucizumab als Wirkstoff zur Umkehrung der antikoagulativen Wirkung von Dabigatran zugelassen. Idarucizumab ist ein monoklonales Antikörperfragment, das spezifisch an Dabigatran bindet und eine viel höhere Affinität zu Dabigatran als zu Thrombin hat [33]. Die Applikation von Idarucizumab erfolgt in Form von intravenösen Boli zu jeweils 2,5 g und im Abstand von höchstens 15 Minuten, was einer Gesamtdosis von 5 g entspricht [33]. Mehrere Studien belegen die Sicherheit und Wirksamkeit von Idarucizumab. In einer großen Kohortenstudie wurden 503 mit Dabigatran behandelte Patienten Idarucizumab verabreicht. Nach ca. 4 Stunden lag der mittlere Prozentsatz der Umkehrung bei ca. 100 %. Ein Wiederauftreten des Dabigatranspiegels nach 12 Stunden wurde bei 114 Patienten (23 %) festgestellt, von diesen hatten 10 Patienten eine wiederkehrende oder anhaltende Blutung. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die kurze Halbwertszeit (ca. 10,5 Stunden) zurückzuführen [33]. Zu thrombotischen Komplikationen kam es bei 24 Patienten (4,8 %) innerhalb von 30 Tagen und bei 34 Patienten (6,8 %) innerhalb von 90 Tagen [145]. Die Erstlinientherapie für schwerwiegende Dabigatran-bedingte Blutungen ist somit Idarucizumab. Falls dieses nicht verfügbar sein sollte, kann der Einsatz von PPSB in Betracht gezogen werden [181]. PPSB kann jedoch auch wirksam sein, wenn es zusätzlich zur intravenösen Gabe von Idarucizumab verabreicht wird bei Patienten, bei denen der Gerinnungshemmer unbekannt ist oder lebensbedrohliche Blutungen trotz adäquater Idarucizumabgabe persistieren [33] [88].

Seit 2019 gibt es durch die EMA zugelassen ein spezifisches Antidot zur Umkehrung der gerinnungshemmenden Wirkung der Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban. Dieser Wirkstoff heißt Andexanet alfa und es handelt sich um eine rekombinierte modifizierte Version des menschlichen, aktivierten Gerinnungsfaktor X [117]. Andexanet alfa bindet die Faktor-Xa-Antagonisten und hemmt so die gerinnungshemmende Wirkung und die Hämostase kann wiederhergestellt werden [118]. Die Applikation von Andexanet alfa erfolgt in Form von intravenöser Bolusgabe als Niedrigdosis- oder Hochdosistherapie, je nachdem wann die letzte Einnahme des Faktor-Xa-Antagonisten erfolgt ist und in welcher Dosierung. Die niedrig dosierte Therapie besteht aus einem intravenösen Bolus von 400 mg, der mit einer Geschwindigkeit von 30mg/min verabreicht wird, gefolgt von einer Infusion, welche mit einer Geschwindigkeit von 4mg/min über insgesamt 120 Minuten appliziert wird. Die Hochdosistherapie besteht aus einem intravenösen Bolus von 800 mg, der mit einer Geschwindigkeit von 30 mg/min verabreicht wird, gefolgt von einer Infusion mit 8mg/min über 120 Minuten [146]. Die Niedrigdosistherapie ist empfohlen, wenn die letzte bekannte Verabreichung von Rivaroxaban  $\leq 10$  mg bzw. Apixaban  $\leq 5$  mg erfolgte. Außerdem sollte die Niedrigdosistherapie erfolgen, wenn der Zeitpunkt der letzten Einnahme nicht bekannt ist bzw. innerhalb der letzten 8 Stunden erfolgte. Die Empfehlung für eine Hochdosistherapie ist gegeben, wenn die letzte Verabreichung von Rivaroxaban  $> 10$  mg bzw. Apixaban  $> 5$ mg erfolgte. Diese Empfehlung gilt auch für den Zeitraum der letzten bekannten Verabreichung von 8 Stunden bzw. für einen unbekanntem Einnahmezeitraum. Es gibt keine Empfehlung zur Hochdosistherapie, wenn die letzte bekannte Einnahme eines Antikoagulans länger als 8 Stunden zurückliegt [146]. In einer multizentrisch, prospektiven, offenen Ein-Gruppen-Studie mit 352 Patienten, die Apixaban bzw. Rivaroxaban erhielten und bei denen lebensbedrohliche Blutungen auftraten, wurde Andexanet alfa als Bolus und anschließend als zweistündige Infusion verabreicht. Nach 12 Stunden hatten 82 % der Patienten wieder eine suffiziente Hämostase, nach einem Monat traten bei 10 % Thromboembolien auf und 14 % der

Patienten starben [42]. Als Erstlinientherapie bei lebensbedrohlichen Blutungen unter Rivaroxaban oder Apixaban ist die spezifische Umkehrung der gerinnungshemmenden Wirkung mittels Andexanet alfa empfohlen. Ist das gerinnungshemmende Medikament allerdings nicht bekannt, kann eine Therapie mit PPSB eine sinnvolle Alternative zur Wiederherstellung der Hämostase sein [43].

## **2.7 Ziele und Fragestellung der vorliegenden Studie**

Die orale Antikoagulation mit NOAKs im Vergleich zu Marcumar nimmt immer mehr zu [78]. Dies liegt zum einen an ihrem breiten Einsatzgebiet zur Behandlung und Prophylaxe von VTE und zur Schlaganfallprävention bei VHF, als auch an ihrer nachgewiesenen guten Wirksamkeit bzw. dem günstigen Blutungsprofil im Vergleich zu VKAs [13] [26] [65] [69] [139] [151]. Zu den Eigenschaften, die für die breite Verwendung von NOAKs sprechen gehören ihre minimalen DDIs mit anderen Arzneimitteln und der Wegfall eines routinemäßigen Gerinnungsmonitoring [44]. Jedoch zeigt sich, dass in manchen klinischen Situationen eine Einschätzung der Gerinnungssituation, z.B. im Blutungsfall, erforderlich sein kann. Die vorliegende prospektive, multizentrische, unkontrollierte, klinische Studie wurde bei Patienten mit oraler Antikoagulation durchgeführt, umso die Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels (INR, HTAI, Päparat kalibrierte Anti Xa Aktivität) aus dem therapeutischen Bereich durch akut auftretende und häufig interkurrierende Erkrankungen im klinischen Alltag festzustellen. Ziel der Studie war es, die Stabilität des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich bei der Einnahme von NOAKs im Vergleich zur Einnahme von Marcumar bei Patienten mit einem akut auftretenden Krankheitsbild zu erfassen. Die Ergebnisse wissenschaftlich zu untersuchen und auszuwerten, um dadurch eine fundierte Aussage über die Sicherheit, Stabilität und Wirksamkeit der verschiedenen Medikamente treffen zu können.

### 3 Methodik

Unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Klaus Faßbender von der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg wurden die Daten im Rahmen einer klinischen Studie im Zeitraum von Juli 2018 bis September 2021 gesammelt. Hierbei handelte es sich um eine prospektive, multizentrische, unkontrollierte Beobachtungsstudie für Patienten mit einer akut aufgetretenen, internistischen Erkrankung, die eine orale Antikoagulation dauerhaft einnahmen, in Form von Marcumar bzw. eines NOAKs. Als primärer Endpunkt ergab sich die Abweichung der jeweiligen Wirkstoffspiegel (INR, HTIA, Präparat kalibrierte Anti-Xa-Aktivität) vom therapeutischen Bereich der einzelnen Präparate. Patienten mit einer Lage des Wirkstoffserumspiegels unterhalb des therapeutischen Bereiches wurden ausgeschlossen. Sekundäre Endpunkte waren interkurrierende Erkrankungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

#### 3.1 Patientenpopulation und beteiligte Kliniken

Das Studienmodell war multizentrisch aufgebaut, sodass mehrere Kliniken des Saarlandes an der Datenerhebung beteiligt waren. Dies war zum einen das Marienhaus Klinikum St. Elisabeth in Saarlouis, das Caritas Klinikum Saarbrücken (CTS) und die Klinik für Innere Medizin des UKS. Die Patientenpopulation umfing dabei eine Zahl von 749 Patienten, die sich aufgrund einer akuten Erkrankung bzw. Exazerbation aus dem Fachbereich Innere Medizin in ärztliche Behandlung begaben und zu diesem Zeitpunkt eine medikamentöse Antikoagulation einnahmen, in Form von Marcumar bzw. eines NOAKs. In die Auswertung wurden 410 Patienten eingeschlossen, da bei den restlichen Patienten ein Ausschlusskriterium vorlag bzw. der Wirkstoffserumspiegel des jeweilig eingenommenen Präparates unterhalb des therapeutischen Bereiches lag.

#### 3.2 Einschlusskriterien

Für die Teilnahme an der Studie waren folgende Einschlusskriterien erforderlich:

Patienten aus der Notaufnahme des UKS in Homburg (ZNA), dem Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Saarlouis und dem CTS
Zum Zeitpunkt der Aufnahme muss der/die Patient/-in mindesten 18 Jahre alt sein
Schriftliche Einwilligung durch den/die Patienten/-in oder einen gesetzlichen Vertreter
Akute Erkrankung bzw. Exazerbation einer vorbestehenden Erkrankung des Patienten aus dem Bereich der Inneren Medizin (Beginn < 48 h)
Der Patient muss im Rahmen einer antikoagulativen Therapie eines der folgenden Präparate zu sich nehmen: Marcumar, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran

**Tabelle 11 Einschlusskriterien der Studie**

#### 3.3 Ausschlusskriterien

In der Studie galten folgende Ausschlusskriterien:

Schwangerschaft
Alter < 18. Lebensjahr
Pausierung der medikamentösen Antikoagulation für > 24 h
Fehlen der schriftlichen Einwilligung
Lage des jeweiligen Wirkstoffspiegels unterhalb des therapeutischen Bereiches

**Tabelle 12 Ausschlusskriterien der Studie**

## 3.4 Studienkonzept

### 3.4.1 Studientyp

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-interventionelle prospektive Anwendungsbeobachtung.

### 3.4.2 Datenerfassung und Durchführung der Studie

Die Studie wurde an drei Standorten des Saarlandes durchgeführt. Alle Patienten, die in die Notaufnahme kamen, eine antikoagulative Dauertherapie mittels Marcumar oder eines NOAKs einnahmen und schriftlich ihr Einverständnis erteilten, wurden durch unser Studienteam rekrutiert. Die Probanden bekamen zu der Routineblutentnahme eine zusätzliche Entnahme eines Blutserumröhrchens, eines Ethylendiamintetraacetat-Blutröhrchen (EDTA-Blutröhrchen) und eines Citratröhrchens. Diese zusätzlich entnommenen Blutproben wurden durch die örtlichen Labore zentrifugiert und das Blutserum abpipettiert. Anschließend wurde das so gewonnene Blutserum tiefgefroren bei  $-70^{\circ}\text{C}$ . Gemeinsam mit den Probanden und unter Ansicht aller vorliegenden Untersuchungsbefunde (z.B. EKGs, mitgebrachte Arztbriefe, Dauermedikationspläne) wurde ein Source Data Form Bogen (SDF) *siehe 3.4.3* ausgefüllt und die Patienten körperlich untersucht. Diese Fragebögen dienten auch der späteren Dokumentation einer möglichen Änderung der antikoagulativen Therapie, die aus den Entlassungsbriefen der Patienten entnommen wurde. Die eingefrorenen Blutproben wurden im Zentrallabor des UKS zusätzlichen Untersuchungen unterzogen. Bei allen Patienten, die einen Faktor-Xa-Antagonisten (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) einnahmen, wurde eine zusätzliche chromogene Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität mit auf das jeweilige Präparat kalibrierten Tests vorgenommen. Hierbei wurde der Plasmaprobe eines Patienten exogener Faktor Xa hinzugefügt, der dann einen Komplex bildete. Dieser wurde durch Zugabe eines Substrates gespalten und erzeugte eine Farbe. Diese Farbinintensität war umgekehrt proportional zur Anwesenheit des Faktor-Xa-Antagonisten. Bei Patienten, die einen direkten Thrombininhibitor (Dabigatran) einnahmen, wurde eine zusätzliche Bestimmung der Thrombinzeit (TZ) und Plasmakonzentration des HTAI durchgeführt zur Konzentrationsbestimmung des Dabigatrans im Blutplasma. Grenzen der jeweiligen therapeutischen Bereiche der NOAKs wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Bei den Probanden, die Marcumar als antikoagulative Therapie einnahmen wurde die routinemäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter durchgeführt. Diese umfasste den Quick-Wert, INR-Wert und Partielle Thromboplastinzeit (PTT-Zeit).

### 3.4.3 Source Data Form (SDF)

In den SDF-Bögen wurden folgende Daten gesammelt. (siehe Anhang)

Demografische Daten
Anamnese und Vorerkrankungen
Aufnahme- und Entlassungsdiagnose
Befunde und klinische Scores (ADL Score nach Barthel, GCS, mRS, CHA2DS2-VASc-Score, HAS-BLED-Score)
Antikoagulationsanamnese und Änderung der Medikation während des Klinikaufenthaltes
Aufnahmelaboruntersuchung
Alkohol- und Tabakkonsum

**Tabelle 13 Übersicht und Inhalt SDF Bögen**

**Abkürzungen:** ADL-Score nach Barthel=Activities of Daily Living Score nach Barthel, GCS= Glasgow Coma Scale, mRS= modifizierte Rakin Scale

### 3.5 Endpunkte

Als wesentliche Endpunkte wurden in dieser Arbeit Veränderungen, das heißt Entgleisungen der Gerinnungsparameter gesehen. Dabei wurden die Routine Gerinnungsparameter gemessen und bei allen Patienten, die einen Faktor-Xa-Antagonisten (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) einnahmen, erfolgte zusätzlich eine Anti-Xa-Aktivitätsbestimmung mit speziell auf das jeweilige Präparat kalibrierten Tests. Hierbei unterschied sich der therapeutische Bereich der einzelnen Faktor-Xa-Antagonisten je nach Dosierung und Einnahmefrequenz.

<b>Faktor-Xa-Antagonist</b>	<b>Einnahmezeit</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Therapeutischer Bereich</b>
Apixaban	Bergspiegel (3-4 h nach Einnahme)	2 x 2,5mg	123 (69-221) ng/ml
	Bergspiegel (3-4 h nach Einnahme)	2 x 5 mg	171 (91-321) ng/ml
	Talspiegel (vor der nächsten Gabe)	2 x 2,5 mg	79 (34-162) ng/ml
	Talspiegel (vor der nächsten Gabe)	2 x 5 mg	103 (41-230) ng/ml
Rivaroxaban	Bergspiegel (2-4h nach Einnahme)	1 x 2,5 mg	47 (13-123) ng/ml
	Bergspiegel (2-4h nach Einnahme)	1 x 10 mg	101 (7-273) ng/ml
	Bergspiegel (2-4h nach Einnahme)	1 x 20 mg	215 (22-535) ng/ml
	Talspiegel (vor der nächsten Gabe)	1 x 2,5 mg	9,2 (4,4-18) ng/ml
	Talspiegel (vor der nächsten Gabe)	1 x 10 mg	14 (4-51) ng/ml
	Talspiegel (vor der nächsten Gabe)	1 x 20 mg	32 (6-239) ng/ml
Edoxaban	Bergspiegel (1-2 h nach Einnahme)	1 x 30 mg	84 (60-120) ng/ml
	Bergspiegel (1-2 h nach Einnahme)	1 x 60 mg	170 (120-250) ng/ml
	Talspiegel (vor der nächsten Gabe)	1 x 30 mg	12 (4-20) ng/ml
	Talspiegel (vor der nächsten Gabe)	1 x 60 mg	22 (10-40) ng/ml

**Tabelle 14: Übersicht der therapeutischen Bereiche der spezifischen Anti-Xa-Aktivitäten der Faktor-Xa-Antagonisten: Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban**

*Quelle: [141] [27] [114]*



Bei Probanden, die ein Thrombininhibitor (Dabigatran) einnahmen, wurde zusätzlich die TZ bestimmt. Diese galt als erhöht ab einem Wert von mehr als 120 Sekunden. Außerdem wurde eine Bestimmung des HTIA vorgenommen zur quantitativen Bestimmung des Dabigatran im Blutplasma. Hier unterschied sich der therapeutische Bereich je nach Dosierung und Frequenz der oralen Einnahme von Dabigatran.

Thrombininhibitor	Einnahmezeit	Dosierung	Therapeutischer Bereich
Dabigatran	Bergspiegel (2h nach Einnahme)	2 x 110 mg (2-0-0)	70,8 (35,2-162) ng/ml
	Bergspiegel (2h nach Einnahme)	2 x 150 mg (1-0-1)	175 (117-275) ng/ml
	Talspiegel (vor der nächsten Gabe)	2 x 110 mg (2-0-0)	22 (13,0-35,7) ng/ml
	Talspiegel (vor der nächsten Gabe)	2 x 150 mg (1-0-1)	91 (61-143) ng/ml

**Tabelle 15: Übersicht des therapeutischen Bereiches der Plasmakonzentration des Thrombininhibitors Dabigatran ermittelt durch HTIA**

*Quelle: [32]*

Als sekundäre Endpunkte werteten wir die interkurrierende Erkrankungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Als interkurrierende Erkrankungen wurde zwischen Infektionen, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Kardiovaskulären Ereignissen, Blutungsereignissen, Kardialen Dekompensationen, Gastrointestinalen Erkrankungen (GIT-Erkrankungen), Verschlechterungen des Allgemeinzustandes, Exsikkosen und sonstigen Erkrankungen unterschieden. Diese wurden nochmal in metabolisch relevante Erkrankungen (Infekte, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, GIT-Erkrankungen, Exsikkose) und nicht metabolisch relevante Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Kardiovaskuläres Ereignis, Blutungen) eingeteilt. Bei den Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten lag ein besonderes Augenmerkmal auf folgenden Dauermedikationen Antimykostatika (Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Prosaconazol), Antiepileptika (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin), Nicht Steroidale Antirheumatika (Aspirin, Ibuprofen, Paracetamol), Ciclosporine, Antiarrhythmika (Chinidin, Amiodaron, Verapamil), Rifampicin, Gichtmittel (Febuxostat, Allopurinol) und Johanniskraut.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die Statistische Analyse erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics Version 23.0.0.3 für Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Es wurden deskriptive Statistiken mit relativen Häufigkeiten zur Lage im therapeutischen Bereich der einzelnen Präparate durchgeführt. Zudem wurden Chi-Quadrat-Tests und Pearsons Chi-Quadrat-Tests ausgeführt, um den Zusammenhang zwischen der Lage im therapeutischen Bereich und der Einnahme der verschiedenen Antikoagulantien bzw. Auftreten der interkurrierenden Erkrankungen darzustellen. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem  $p < 0,05$  angenommen.

### **3.7 Ethik und Überwachung der Studie**

Auf Grundlage des Studienprotokolls, der Patienteninformation und der schriftlichen Einwilligungserklärung (siehe Anhang) wurde die Studie am 14.07.2014 durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes zugelassen und auch nachträgliche Änderungen zur Studie am 11.10.2019 genehmigt. Ein weiteres unabhängiges Monitoring erfolgte durch das Interdisziplinäre Zentrums Klinischer Studien (IZKS) der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Baselinecharakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden in die Auswertung 410 Patienten eingeschlossen, von denen 204 (49,8 %) weiblich und 206 (50,2 %) männlich waren.

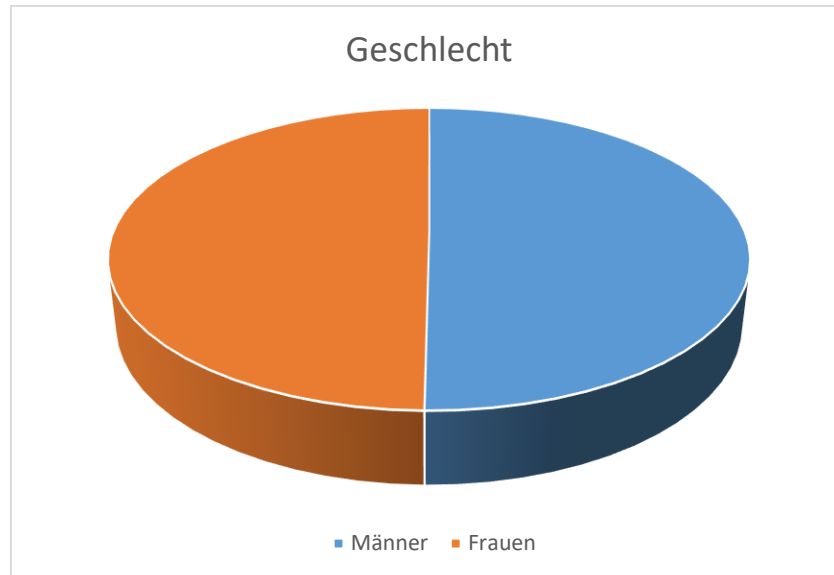


Abbildung 18: Aufteilung nach Geschlecht

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 77 Jahren und variierte zwischen 40 und 100 Jahren. Die Altersaufteilung war wie folgt:

26 Patienten waren jünger als 60 Jahre (6,3 %),

204 Patienten (49,8 %) waren zwischen 60 und 80 Jahren alt und

180 Patienten (43,9 %) waren älter als 80 Jahre.

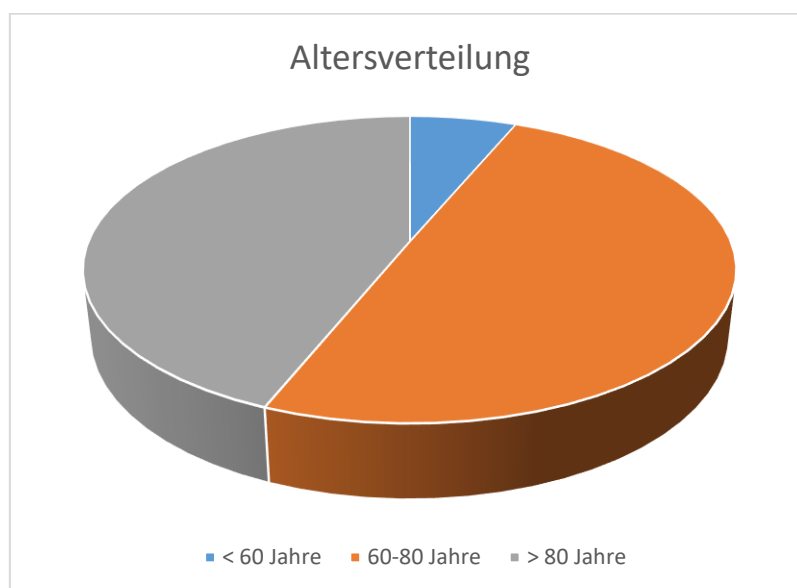
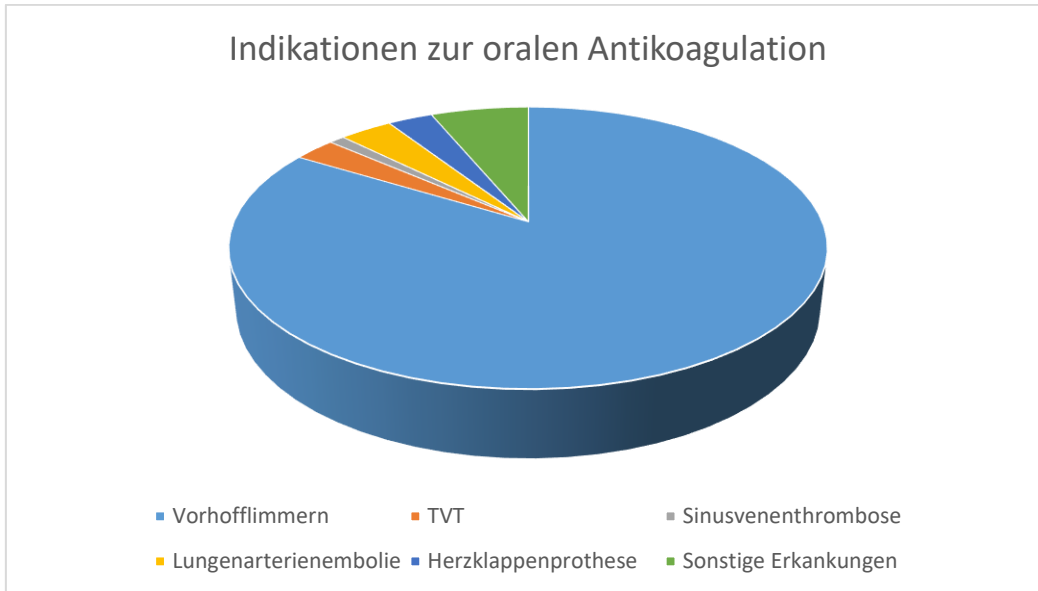


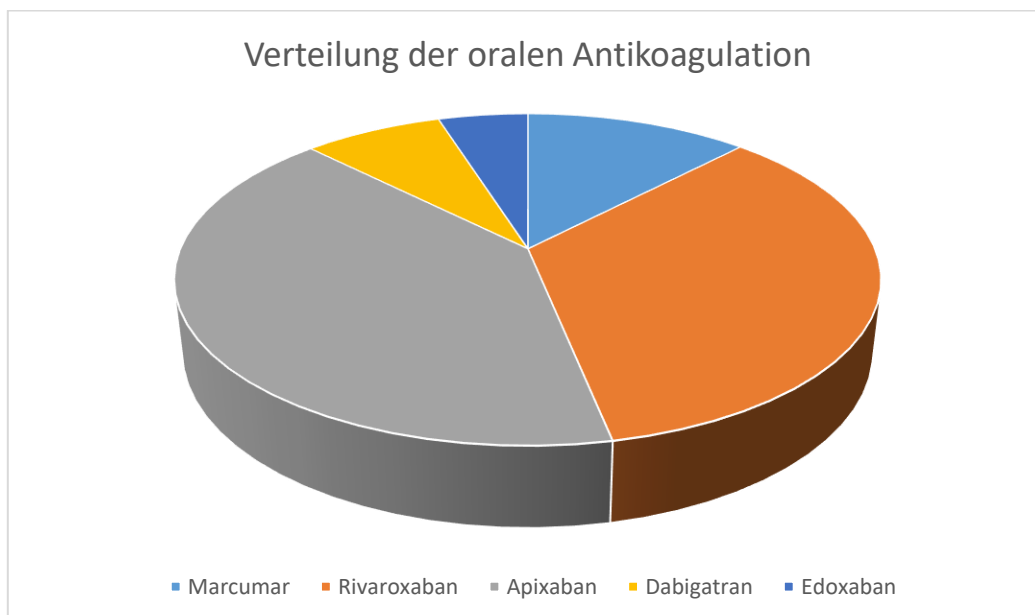
Abbildung 19: Altersverteilung im Patientenkollektiv

Von den in die Studie aufgenommenen Patienten nahmen die meisten Patienten eine orale antikoagulative Therapie zu sich aufgrund einer Herzrhythmusstörung in Form eines VHF (343 Patienten, ca. 83,7 %). Die anderen Gründe für eine antikoagulative Therapie waren wie folgt: TVT (11 Patienten, ca. 2,7 %), Sinusvenenthrombose (4 Patienten, 1 %), Lungenarterienembolie (14 Patienten, ca. 3,4 %), Herzklappenprothese (12 Patienten, 2,9 %), Andere Erkrankungen (26 Patienten, 6,3%).



**Abbildung 20: Indikation zur oralen Antikoagulation**

Von diesem Patientenkollektiv nahmen wiederum 50 Patienten Marcumar (12,2 %), 142 Patienten Rivaroxaban (34,6 %), 167 Patienten Apixaban (40,7 %), 31 Patienten Dabigatran (7,6 %) und 20 Patienten Edoxaban (4,9 %) ein.



**Abbildung 21: Verteilung der oralen Antikoagulation**

## 4.2 Klinische Präsentation des Patientenkollektivs

Von den 410 Patienten präsentierten sich bei Aufnahme in die Notaufnahme 56 Patienten (13,7 %) mit einer Infektionserkrankung, 22 Patienten (5,4 %) mit Niereninsuffizienz, 16 Patienten (3,9 %) mit Leberinsuffizienz, 158 Patienten (38,5 %) mit einem kardiovaskulären Krankheitsbild, 25 Patienten (6,1 %) mit einem Blutungsereignis, 80 Patienten (19,5 %) mit kardialer Dekompensation, 19 Patienten (4,6 %) mit Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, 7 Patienten (1,7 %) mit Reduktion des Allgemeinzustandes bzw. Exsikkose und 27 Patienten (6,6 %) mit sonstigen Erkrankungen als führendes Krankheitsbild. Eine Abweichung zwischen Aufnahme- und Entlassungsdiagnose ergab sich bei 69 Patienten (16,8 %).

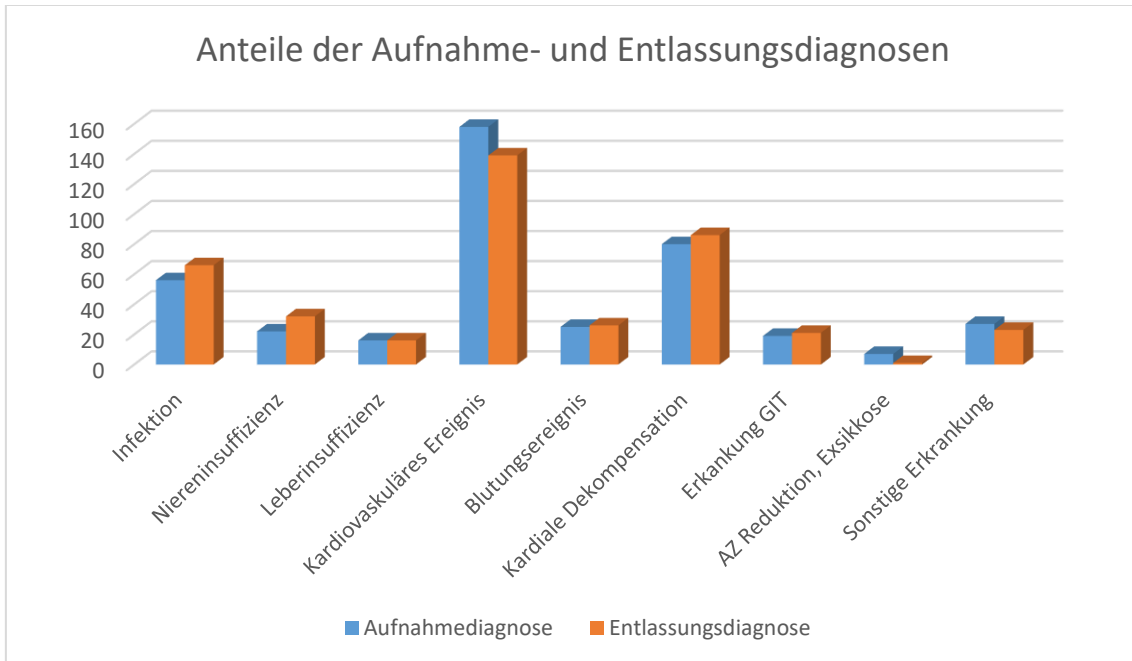


Abbildung 22: Anteile der Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen

### 4.3 Darstellung der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich der Antikoagulantien

Um die Abhängigkeit der verschiedenen Faktoren, wie z.B. Art der eingenommenen Antikoagulation, interkurrierende Erkrankungen und Wechselwirkung eingenommener Medikamente darzustellen, wurden hauptsächlich Chi-Quadrat-Test und Fischer Exakt Test durchgeführt um diese zu bestätigen oder zu verwerfen.

#### 4.3.1 Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und der Einnahme unterschiedlicher Antikoagulantien

Es zeigte sich nach Durchführung eines Chi Quadrat Tests, dass zwischen der Lage des jeweiligen Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Einnahme, der in der Studie erfassten, unterschiedlichen Antikoagulantien (Marcumar, Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban) ein signifikanter Zusammenhang bestand,  $p < 0,001$ .

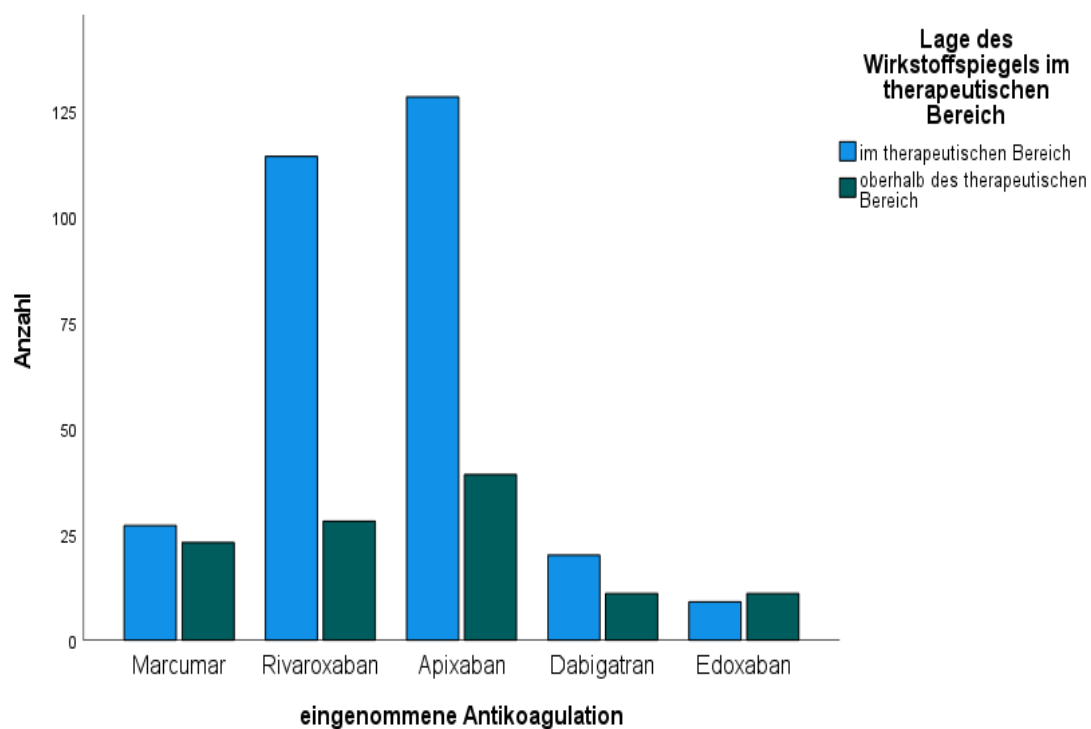


Abbildung 23: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der eingenommenen Antikoagulation

#### 4.3.1.1 Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und der Einnahme von Marcumar vs. NOAKs

Das folgende Ergebnis untermauert nochmals deutlich den Unterschied der Stabilität der Wirkstoffspiegel im therapeutischen Bereich zwischen Marcumar und NOAKs. Aus diesem geht hervor, dass es einen stark signifikanten Zusammenhang zwischen der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Einnahme von Marcumar oder NOAK,  $p = 0,002$ , gab. Hierbei war der prozentuale Anteil der Patienten, die oberhalb des therapeutischen Bereiches lagen, in der Gruppe der Patienten, die Marcumar eingenommen hatten, mit 46 % wesentlich höher als bei Patienten, die ein NOAK eingenommen hatten. Hier lag der prozentuale Anteil bei 24,7 %.

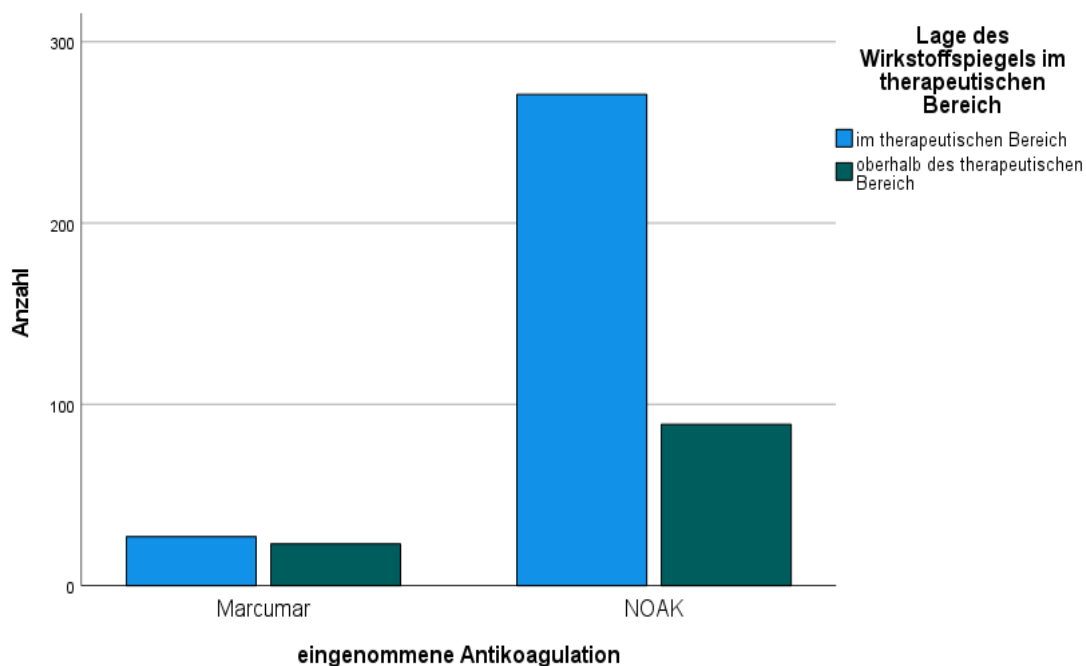
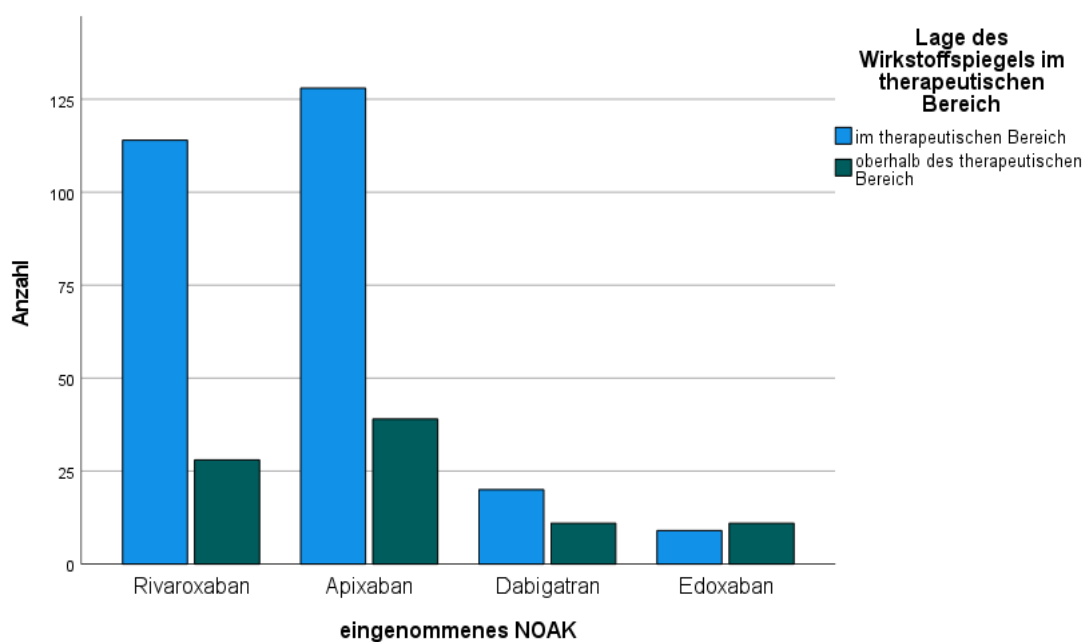


Abbildung 24: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Einnahme von Marcumar vs. NOAKs

#### 4.3.1.2 Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und der Einnahme von verschiedenen NOAKs

Nun erfolgte nochmal eine isolierte Untersuchung der NOAK einnehmenden Patienten. Diese Gruppe umfasste  $n = 360$  Patienten. Hierbei zeigte sich, dass es einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen der Einnahme der verschiedenen NOAKs (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran und Edoxaban) in Bezug auf die Stabilität des Wirkstoffspiegels zur Lage im therapeutischen Bereich gab. Die Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban lagen mit jeweils 80,3 % und 76,6 % dabei wesentlich häufiger im therapeutischen Bereich und lassen damit eine geringere Anfälligkeit zur Abweichung der Wirkstoffspiegel vermuten.



**Abbildung 25: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und Einnahme des jeweiligen NOAK**

In einer gesonderten Betrachtung der Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban, die sich als besonders wirkstabil hervorgetan haben, zeigte sich in einer Patientengruppe  $n = 309$ , dass es keinen signifikanten Unterschied ergab, ob Rivaroxaban oder Apixaban eingenommen wurde in Bezug auf Abweichungen des Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich,  $p = 0,263$ .



### 4.3.2 Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und häufig interkurrierender Erkrankungen

In den durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich in der Gruppe des gesamten Testkollektivs (n = 410) ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lage des Wirkstoffspiegels des jeweiligen Präparates im therapeutischen Bereich und der Art der akut interkurrierenden Erkrankung,  $p < 0,001$ . Hierbei zeigte sich, dass Patienten, die aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses oder kardialer Dekompensation stationär aufgenommen werden mussten, wesentlich häufiger eine ideale Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich hatten als z.B. Patienten, die aufgrund einer Niereninsuffizienz stationär behandelt werden mussten.

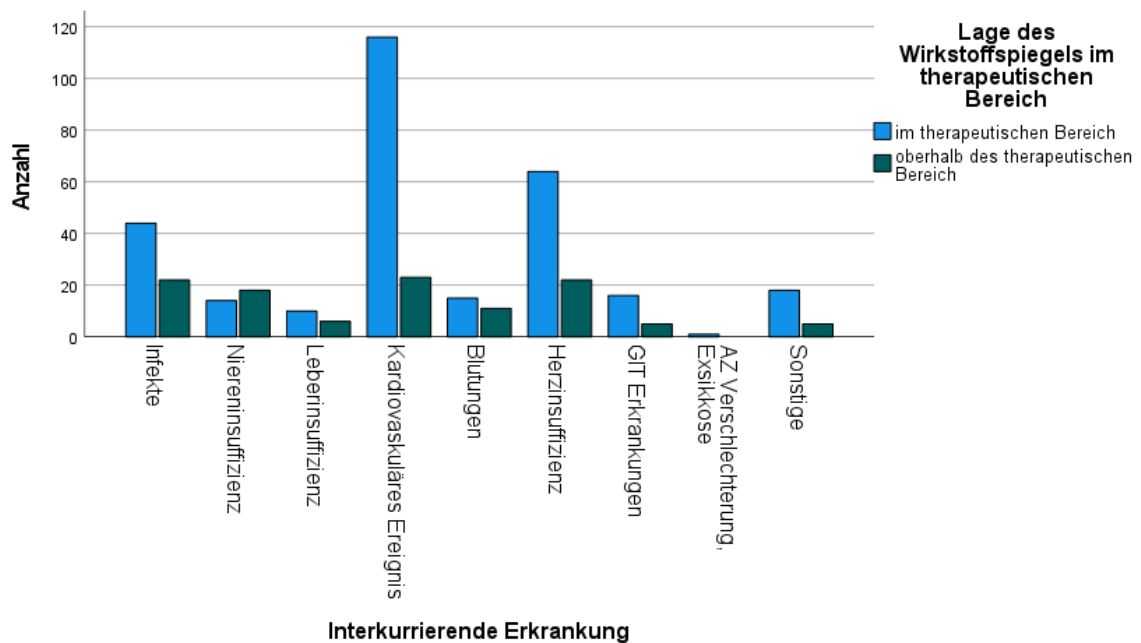
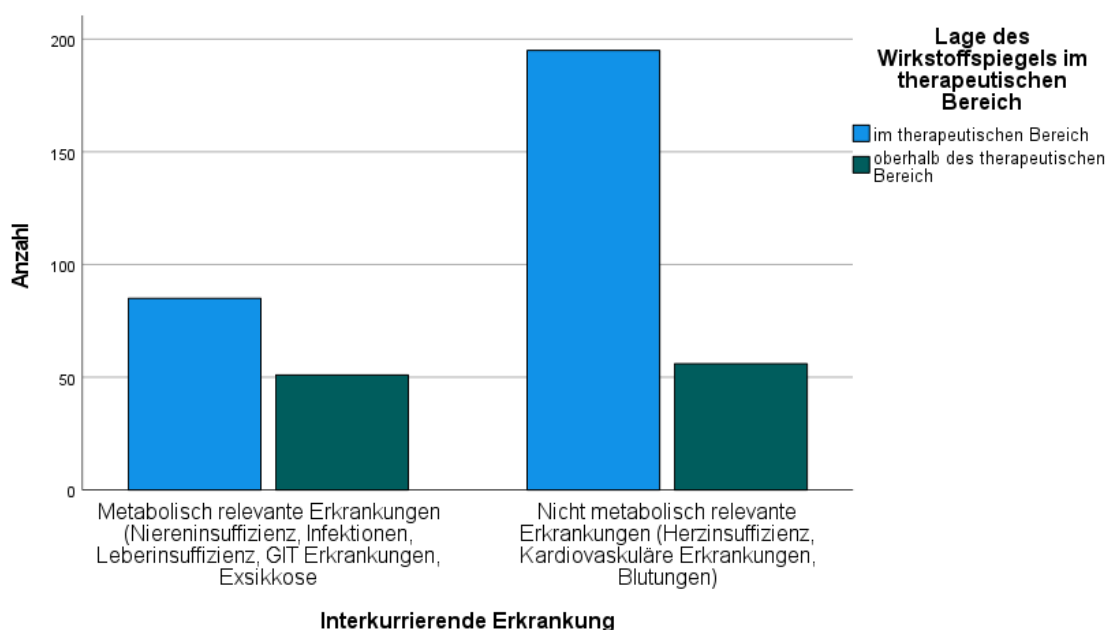


Abbildung 26: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und Art der interkurrierenden Erkrankung

#### 4.3.2.1 Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und interkurrierender metabolisch relevanter Erkrankungen vs. nicht metabolisch relevanter Erkrankungen

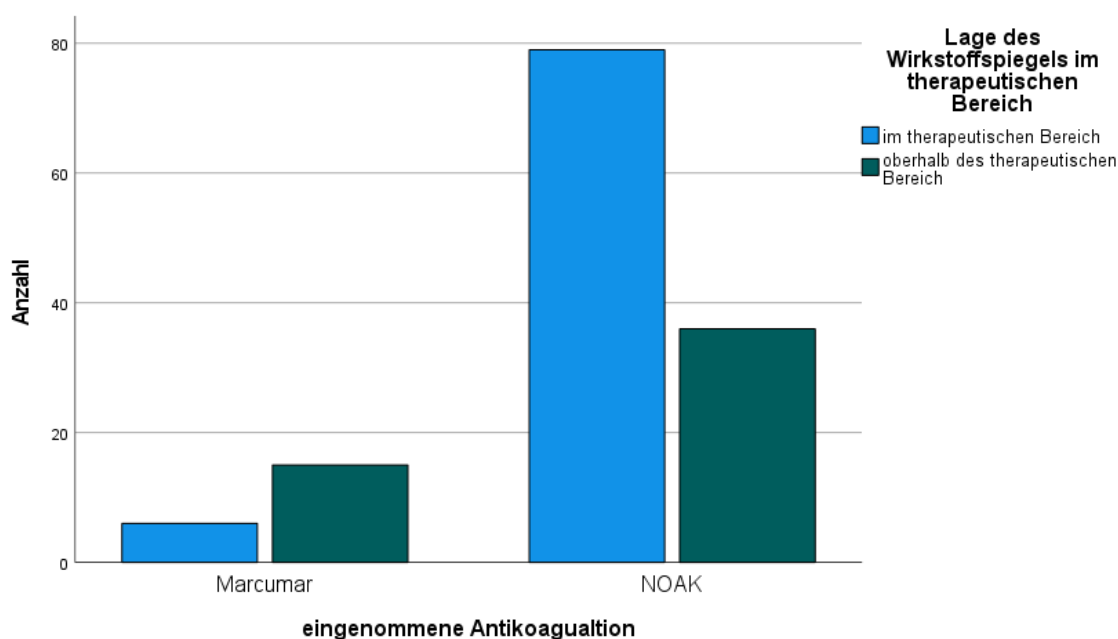
Um eine bessere Übersicht über die Auswirkung der interkurrierenden Erkrankungen zu bekommen, erfolgte eine Einteilung in metabolisch relevante Erkrankungen und nicht metabolisch relevante Erkrankungen. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich in Bezug auf das Vorliegen einer metabolisch relevanten Erkrankung bzw. einer nicht metabolisch relevanten Erkrankung,  $p = 0,001$ . Dabei war der Anteil der Patienten, deren Wirkstoffspiegel oberhalb des therapeutischen Bereiches lag und die eine metabolisch relevante Erkrankung hatten, mit 37,5 % wesentlich höher als bei den Patienten mit einer nicht metabolisch relevanten Erkrankung 22,3 %.



**Abbildung 27: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und dem Vorliegen einer metabolisch relevanten bzw. nicht metabolisch relevanten Erkrankung**

#### 4.3.2.2 Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich bei metabolisch relevanten Erkrankungen und der Einnahme von Marcumar vs. NOAK

Nach der Feststellung einer Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und dem Vorliegen einer metabolisch relevanten Erkrankung, erfolgte nun eine gesonderte Untersuchung der metabolisch relevant erkrankten Patienten,  $n = 136$ . Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Einnahme von Marcumar im Gegensatz zu einem NOAK. In der Gruppe der Patienten, die Marcumar einnahmen lagen nur 28,6 % im therapeutischen Bereich, wohingegen in der Gruppe der Patienten, die ein NOAK einnahmen, 68,7 % im therapeutischen Bereich lagen.



**Abbildung 28: Balkendiagramm zur Abhängigkeit der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Einnahme von Marcumar vs. NOAK**

In einer hier ergänzend durchgeführten Analyse der Gruppe der NOAK-Patienten, die an einer metabolisch relevanten Erkrankung litten ( $n = 115$ ), zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,216$ ) zwischen der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Art des eingenommenen NOAKs (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban).

### **4.3.3 Abhängigkeit der Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels in Bezug auf die Lage im therapeutischen Bereich und häufig eingenommenen Medikamenten**

In Bezug auf die Einnahme einer Begleitmedikation wie z.B. Antimykotika, Antiepileptika NSAR, Natriumkanalblocker, Betablocker, Ciclosporine, Kaliumkanalblocker, Calciumantagonisten, Rifampicin oder Urostatika zeigte sich nur in der Gruppe der Patienten, die ein Calciumantagonisten einnahmen ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Einnahme eines Calciumantagonisten ( $p = 0,027$ ). In gesonderter Analyse dieser Patientengruppe ( $n = 8$ ), die ein Calciumantagonisten einnahmen, ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und der Einnahme von Marcumar oder NOAK ( $p = 0,09$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der erhobenen Ergebnisse

Seit es im Jahr 2008 zur Erstzulassung von NOAKs kam, haben sich inzwischen vier verschiedene Präparate auf dem Markt etabliert: Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran und Edoxaban. Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel unternommen in einer prospektiven, klinischen Studie, die Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels vom therapeutischen Bereich durch häufig interkurrierende Erkrankungen im klinischen Alltag, darzustellen. Hierbei war der Wirkstoffspiegel in der Gruppe der Marcumar einnehmenden Patienten durch den INR-Wert, in der Gruppe der Dabigatran einnehmenden Patienten durch den HTIA und in der Gruppe der Patienten, die Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban eingenommen haben, durch die medikamentenspezifische Anti-Xa-Aktivität repräsentiert. Desweiteren wurden zusätzliche Faktoren evaluiert, die mit Abweichung des Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich assoziiert sind. Zentrale Erkenntnisse dieser Studie sind:

1. Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs zwischen der Stabilität des jeweiligen Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich und Art der eingenommenen Antikoagulantien (Marcumar, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran)
2. Signifikant geringere Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich bei Patienten, die ein NOAK einnahmen im Vergleich zu Patienten mit einer Marcumar Therapie
3. In der Gruppe der Patienten, die ein NOAK einnahmen, gab es vor allem bei denen, die Rivaroxaban oder Apixaban als Dauertherapie einnahmen, weniger Abweichungen der Wirkstoffspiegel aus dem therapeutischen Bereich, wobei es keinen signifikanten Unterschied ergab, ob Rivaroxaban oder Apixaban eingenommen wurde.
4. Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs bzgl. der Art der interkurrierenden Erkrankung und Abweichungen der jeweiligen Wirkstoffspiegel aus dem therapeutischen Bereich. Hierbei zeigten sich deutlich häufiger Abweichung im Falle einer metabolisch relevanten Erkrankung.
5. Im Falle einer metabolisch relevanten Erkrankung kam es im direkten Vergleich in der Gruppe der Marcumar Patienten signifikant häufiger zu einer Abweichung des Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich als in der Gruppe der NOAK-Patienten.
6. In Bezug auf Medikamentenwechselwirkung ergab die Studie ausschließlich in der Gruppe der Patienten, die ein Calciumantagonisten (Verapamil) einnahmen einen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf Abweichungen der Wirkstoffspiegel aus dem therapeutischen Bereich. Hierbei zeigte sich kein Unterschied, ob Marcumar oder NOAK eingenommen wurde.

Einer der wichtigsten zu beachtenden Faktoren, der bei der vorliegenden als auch in anderen Studien entscheidend war, war die Zeitspanne zwischen Einnahme der jeweiligen Antikoagulation und der Blutentnahme sowie der Übermittlung des jeweiligen antikoagulativen Präparates an das entsprechende Labor [10]. Unter Beachtung all dieser Faktoren zeigten sich die oben aufgezählten Studienergebnisse.

Übereinstimmend mit den uns vorliegenden Studien war auch in unserer Studienpopulation die Hauptindikation zur Einnahme einer oralen Antikoagulation das Vorliegen eines VHF (83,7 %).

Wir untermauern mit den Ergebnissen unserer Studie im Wesentlichen, die in der Literatur bereits bestehenden großangelegten Studien (ENGAGE AF-TIMI 48, ROCKET AF, ARISTOTLE, RE-LY) der NOAKs. Im Einzelnen zeigten die Wirkstoffe (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) im Vergleich zu Marcumar eine deutlich bessere Zuverlässigkeit in Bezug auf Verhütung thromboembolischer Ereignisse [41, 65, 70, 70, 138]. Dies beruht auf der Vermutung, dass eine stabile Lage des Wirkstoffspiegels des jeweiligen Präparates im therapeutischen Bereich mit signifikant weniger thromboembolischen Ereignissen sowie Blutungskomplikationen verbunden ist [94, 158, 161, 161]. Im Falle einer Therapie mit Marcumar ist der entsprechende Laborwert zum therapeutischen Monitoring und damit zur Verhütung eines thromboembolischen Ereignis oder einer Blutung, der INR-Wert. Studien zeigten, dass wenn dieser sich dosisadjustiert bei VHF im Bereich zwischen 2,0 und 3,0 befand, dies bei Patienten mit einer 64 % reduzierten Eintrittswahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls verbunden war, im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo einnahmen [35]. In der Beobachtungsstudie von Nelson zeigte sich ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bei suprathérapeutischer Lage des INR [131]. In der Vergleichsgruppe der NOAKs war der Referenzwert zur laborchemischen Bestimmung der Lage im therapeutischen Bereich im Falle der Faktor-Xa-Antagonisten (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) die Anti-Xa-Aktivitätsbestimmung mit speziell auf das jeweilige Präparat kalibrierten chromogenen Tests. Bei Patienten, die eine antikoagulative Therapie in Form eines oralen Thrombininhibitors (Dabigatran) einnahmen, war der HTIA der entsprechende Wert zur quantitativen Bestimmung der Dabigatrankonzentration im Blutplasma. Bei allen NOAKs spielt die Berücksichtigung der entsprechenden Zeitspanne zwischen Einnahme der Antikoagulation und Zeitpunkt der Blutentnahme eine entscheidende Rolle [10][161, 163].

Bei der durchgeführten Studie stellte sich heraus, dass in der Patientengruppe der NOAK einnehmenden Patienten deutlich weniger Abweichungen des jeweiligen Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich zu verzeichnen waren, als in der Patientengruppe der Marcumar einnehmenden Patienten. Jedoch waren insbesondere bei den Patienten, die einen der Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban oder Apixaban einnahmen, besonders wenige Abweichungen des Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich zu registrieren. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied, ob Rivaroxaban oder Apixaban eingenommen wurden.

Damit stimmen wir in einigen Punkten mit den Studienergebnissen der Literatur überein. Die Metaanalyse von Danilo Menicelli umfasst insgesamt ein Patientenkollektiv von 605 771 Patienten aus 35 Studien und beschäftigt sich mit der Wirksamkeit der verschiedenen NOAKs sowie ihrem Sicherheitsprofil [126]. Übereinstimmend mit unseren Studienergebnissen bestätigte die Studie, dass unter der Therapie mit Rivaroxaban und Apixaban das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses, z.B. eines ischämischen Schlaganfalls oder einer TVT, reduziert ist im Vergleich zu einer Dauertherapie mit Dabigatran. Unter der Vermutung, dass diese Reduktion des thromboembolischen Risikos von Apixaban und Rivaroxaban im Vergleich zu Dabigatran mit einer stabileren Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich zusammenhängt [126]. Zusätzlich ergab diese Studie auch, dass Patienten mit Apixaban in der Dauertherapie als Antikoagulation im Vergleich zu Patienten, die Rivaroxaban oder Dabigatran einnahmen, ein deutlich geringeres Risiko für größere Blutungsereignisse aufwiesen. Hierbei zeigte sich

in dieser Studie, dass im direkten Vergleich zwischen Dabigatran einnehmenden Patienten und Patienten, die Rivaroxaban einnahmen, dass erstere ein vergleichsweise niedrigeres Risiko für Blutungsereignisse aufzeigten [126]. Unter der Annahme, dass ein Blutungsereignis mit einer suprathérapeutischen Lage des Wirkstoffspiegels assoziiert ist, spiegeln unsere Studienergebnisse diese nur zum Teil wider, da in unseren Studienergebnissen bei Patienten, die Apixaban einnahmen deutlich weniger Entgleisungen der Wirkstoffspiegel über den therapeutischen Bereich zu verzeichnen waren. Dies galt auch für Patienten, die Rivaroxaban einnahmen.

Die Metaanalyse von Nathan R. Hill spiegelte diese Ergebnisse teilweise wider. Diese umfasste insgesamt 21 Metaanalysen und 5 Reale Evidenz Studien, dabei war die Stichprobengröße der einzelnen Studien von 13 878 bis 897 748 Patienten erheblich, beschäftigte sich jedoch ausschließlich mit dem direkten Vergleich der zwei am häufigsten verschriebenen Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban in Bezug auf ihre Wirksamkeit und ihr Sicherheitsprofil bei Patienten mit VHF [84]. Auch hier zeigte Apixaban im Vergleich zu Rivaroxaban ein deutlich geringeres Risiko für größere Blutungsereignisse [84]. Jedoch ergab auch diese Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen zwei Faktor-Xa-Inhibitoren in Bezug auf deren Wirksamkeit zur Verhütung thromboembolischer Ereignisse. Dies stimmt unter der Annahme, dass die zuverlässige Verhütung thromboembolischer Ereignisse mit einer stabilen Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich assoziiert ist, mit unseren Ergebnissen überein [84].

In der von uns durchgeführten Studie zeigte sich deutlich der Einfluss von interkurrierenden Erkrankungen und Abweichungen der jeweiligen Wirkstoffspiegel aus dem therapeutischen Bereich, wobei die metabolisch relevanten Erkrankungen, wie z.B. Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz, mit einem höheren Risiko der suprathérapeutischen Entgleisung assoziiert waren als die nicht metabolisch relevanten Erkrankungen. Hierbei war insbesondere im direkten Vergleich in der Gruppe der Patienten, die an einer metabolisch relevanten Erkrankung litten, der Anteil der suprathérapeutischen Entgleisungen der Wirkstoffspiegel bei NOAK einnehmenden Patienten deutlich niedriger als bei Patienten mit einer Marcumar Therapie. Damit bestätigen wir unter anderem das Ergebnis der Metaanalyse von Miho Kimachi. Diese untersuchte bei Patienten, die an einer chronischen Nierenerkrankung litten, die Verhütung von thromboembolischen Ereignissen von NOAK einnehmenden Patienten im Vergleich zu VKA einnehmenden Patienten [98]. In dieser großen Studie, die insgesamt fünf Studien mit einem Gesamtpatientenkollektiv von 12545 Patienten umfasste, zeigte sich übereinstimmend mit unseren Studienergebnissen, dass eine orale Antikoagulation mittels eines NOAK, bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, das Eintreten eines Schlaganfalls oder eines systemisch embolischen Ereignisses reduzierte im Vergleich zu einer VKA Dauertherapie [98]. Zusätzlich ergab sich kein erhöhtes Blutungsrisiko bei NOAK einnehmenden Patienten [98].

Des Weiteren bestätigten wir auch die Studienergebnisse der Metaanalysen von Danilo Menicelli und Yonghui Fu Wenfeng. Diese Studien beschäftigten sich mit der Wirksamkeit und dem Sicherheitsprofil von Patienten, die einen VKA oder ein NOAK zur oralen Antikoagulation bei VHF einnahmen und gleichzeitig eine Lebererkrankung hatten [64, 125]. Die Metaanalyse von Yongui Fu Wenfeng, die sechs Studien und eine Gesamtpatientenpopulation von 41.954 Patienten umfasste, die unter VHF und einer Lebererkrankung litten, erschien zuerst im Jahr 2020 [64]. Aus dieser ging hervor, dass bei Patienten mit einer Lebererkrankung, die ein NOAK einnahmen, das Risiko für größere Blutungen, intrakranielle Blutungen und Todesfällen deutlich reduziert war im Vergleich zu einer VKA-Therapie. Bei Patienten, die an einer Leberzirrhose litten, war

das Risiko für Gastrointestinale Blutungen, größere Blutungen und intrakranielle Blutungen reduziert in der Gruppe der NOAK einnehmenden Patienten [64]. Dies bestätigte zum Teil auch die nachfolgende Metaanalyse von Danilo Menicelli aus dem Jahr 2021, in der insgesamt 12 Studien und 43 532 Patienten mit einer Lebererkrankung oder Leberzirrhose eingeschlossen wurden [125]. Jedoch ergab diese Studie abweichend keine Reduzierung der gastrointestinalen Blutungsereignisse, der Todesfälle oder der thromboembolischen Ereignisse bei Patienten mit Lebererkrankungen, die ein NOAK einnahmen im Vergleich zu VKA einnehmenden Patienten [125]. Unter der Annahme, dass sowohl thromboembolische Ereignisse als auch Blutungskomplikationen mit der Abweichung der Wirkstoffspiegel aus dem therapeutischen Bereich assoziiert sind, bestätigen unsere Untersuchungsergebnisse, die oben aufgezählten großen Metaanalysen zu metabolisch relevanten Erkrankungen wie chronischer Niereninsuffizienz oder Lebererkrankungen [64, 98, 125]. Da auch in unseren Studienergebnissen sich in der Gruppe der Patienten, die an einer metabolisch relevanten Erkrankung litten, ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lage des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich sowie der Einnahme eines NOAK bzw. Marcumar zeigte. Hierbei lagen die Patienten der NOAK-Gruppe mit 68,7 %, fast doppelt so häufig im therapeutischen Bereich im Vergleich zu der Gruppe der Marcumar einnehmenden Patienten (28,6 %).

In Bezug auf den Einfluss einer Begleitmedikation ergab sich in unserer Auswertung lediglich in der Patientengruppe, die einen Calciumantagonisten (Verapamil) einnahmen, ein signifikanter Zusammenhang zu Abweichungen der jeweiligen Wirkstoffspiegel aus dem therapeutischen Bereich. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied, ob ein NOAK oder Marcumar zur oralen Antikoagulation eingenommen wurde.

Eine der großangelegten Studien, die den Einfluss von Antikoagulation und Komedikation von Calciumantagonisten untersucht hat, ist von Phuom Phang und umschließt eine insgesamt Patientepopulation von 48 442 Patienten [142]. In dieser wurde das Auftreten unerwünschter Blutungen bei NOAK einnehmenden Patienten in Komedikation mit den Calciumantagonisten Verapamil und Diltiazem untersucht [142]. Hierbei zeigte sich eine erhöhte Blutungsrate bei Patienten, die mit dem Thrombininhibitor Dabigatran in Komedikation mit Verapamil oder Diltiazem behandelt wurden. In der Gruppe der Patienten, die Rivaroxaban oder Apixaban einnahmen, gab es keine signifikanten Ergebnisse diesbezüglich [142].

Dies bestätigte auch nochmals die neuste Metanalyse von Maxim Gryomonprez aus dem Jahr 2022, in der die Wechselwirkung zwischen mit P-gp und CYP3A4- interagierenden Medikamenten und NOAKs untersucht wurden [72]. Auch in dieser Studie zeigte sich ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Komedikation von Verapamil oder Diltiazem mit einem NOAK zur oralen Antikoagulation [72]. Dieses Ergebnis konnten wir nur ansatzweise bestätigen, insofern in unseren Studienergebnissen lediglich ein Zusammenhang zwischen Abweichungen des Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich und der Einnahme von Verapamil beobachtet werden konnte. Jedoch zeigte sich bei isolierter Betrachtung der Patientengruppe unseres Studienkollektives, die ein Calciumkanalantagonisten (Verapamil) einnahmen, kein signifikanter Unterschied, ob Marcumar oder ein NOAK zur oralen Antikoagulation eingenommen wurde, bei Abweichungen des Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich. Das kann zum einen daran liegen, dass die Patientengruppe, die ein Calciumkanalantagonist einnahm, sehr klein war mit nur acht Patienten und so auch keine Analyse des Einflusses der einzelnen oralen Antikoagulantien möglich war.



## 5.2 Diskussion der Methodik

Diese Studie hat Einschränkungen, auf die ich hinweisen möchte. Es wurde nur eine reduzierte Anzahl an Patienten in die Studie eingeschlossen, was die Aussagekraft der Ergebnisse im Vergleich zu Studien mit einer größeren Stichprobengröße schmälert. Zudem handelte es sich um eine nicht-interventionelle prospektive Anwendungsbeobachtung. Es erfolgte außerdem keine Nachbeobachtung. Die Untersuchung der Patienten erfolgte standardisiert und durch eine kleine Gruppe geschulter Untersucher, so dass das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse minimiert werden konnte und eine große Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet wurde.

Ein großer Vorteil dieser Studie war die Untersuchung des jeweiligen Wirkstoffspiegels der verschiedenen Antikoagulantien unmittelbar nach der stationären Aufnahme der Patienten in der ZNA des jeweiligen Krankenhauses, unabhängig davon mit welcher Art von akuter Erkrankungen der Patient aufgenommen wurde und nicht wie in anderen Studien nur im Blutungsfall oder bei einem thromboembolischen Ereignisses [95, 131, 161]. Außerdem ist bei Patienten mit einer oralen Antikoagulation mittels NOAK kein Monitoring der Gerinnungsparameter nötig sowie die INR-Wertkontrolle bei Marcumar einnehmenden Patienten. Zudem ist eine adäquate Kontrolle der Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) nur mittels einem speziell auf das jeweilige Präparat kalibrierten Faktor-Xa-Aktivität Bestimmung sowie bei Dauertherapie mit einem Thrombininhibitor (Dabigatran) mittels des HTIA möglich [45]. Durch diese speziellen laborchemischen Untersuchungen ist die Anzahl der Studien bezüglich des Monitorings von Patienten, die eine antikoagulative Therapie mit einem NOAK erhalten, gering.

### 5.3 Schlussfolgerung

Abschließend zusammengefasst zeigte unsere Studie zur „Abweichung des therapeutischen Bereiches von Marcumar und neuen oralen Antikoagulantien durch häufig interkurrierende Erkrankungen“, dass es unter Dauertherapie mit einem NOAK im Vergleich zu Marcumar deutlich weniger suprathérapeutische Abweichungen des von dem jeweiligen Präparat abhängigen Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich gab. Insbesondere stellten sich die Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban als besonders wirkstabil heraus, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen zwei Präparaten gab. In Bezug auf den Einfluss von interkurrierender Erkrankungen auf die Stabilität des jeweiligen Wirkstoffspiegels zeigte sich eine signifikant höhere Rate an suprathérapeutischen Entgleisungen bei Patienten mit einer metabolisch relevanten Erkrankung im Vergleich zu Patienten, die an einer nicht metabolisch relevanten Erkrankung litten. Auch in der Gruppe der Patienten, die an einer metabolisch relevanten Erkrankung litten, gab es innerhalb der NOAK-Patienten deutlich weniger Abweichung des jeweiligen Wirkstoffspiegels aus dem therapeutischen Bereich im Vergleich zu denen die Marcumar einnahmen.

Die Antikoagulation mittels NOAKs ist eine sichere Option zur antikoagulativen Therapie, die viele Vorteile mit sich bringt und eine gute Alternative zu Marcumar darstellt. Jedoch bedarf es für die Zukunft weitere Studien, die sich mit dem Monitoring der jeweiligen Wirkstoffspiegel beschäftigt.

## 6 Literatur

1. (<time datetime="2020-04-27T10:02:59Z">Mon, 2020 - 10:02</time>) Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. FDA
2. (1996) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics
3. (2007) Drug Prescribing in Renal Failure, 5th Edition. ACP Press
4. (2009) Effects of age and gender on the single-dose pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of apixaban
5. (2009) Interactions between herbal medicines and prescribed drugs
6. (2022) ChemIDview. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidview/image/435-97-2?size=3>. Zugegriffen: 28. Februar 2022
7. (2022) Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Phenprocoumon. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/phenprocoumon/>. Zugegriffen: 28. Februar 2022
8. (2022) Pradaxa | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa>. Zugegriffen: 01. März 2022
9. (2022) Rivaroxaban. <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Rivaroxaban&oldid=220571545>. Zugegriffen: 04. März 2022
10. (2023) Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622009357?via%3Dihub#as0015>. Zugegriffen: 02. Oktober 2023
11. 2010\_Book\_Pharmakotherapie.pdf. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-10541-8.pdf>. Zugegriffen: 01. März 2022
12. Adderley NJ, Ryan R, Nirantharakumar K, Marshall T (2019) Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016. *Heart* 105(1):27–33. doi:10.1136/heartjnl-2018-312977
13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI (2013) Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 369(9):799–808. doi:10.1056/NEJMoa1302507
14. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (Hrsg) (2017) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker, 12. Aufl. Elsevier, München
15. Aljohani MM, Chinnappan R, Eissa S, Alsager OA, Weber K, Cialla-May D, Popp J, Zourob M (2018) In Vitro Selection of Specific DNA Aptamers Against the Anti-Coagulant Dabigatran Etxilate. *Sci Rep* 8(1):13290. doi:10.1038/s41598-018-31327-3
16. Alvitigala BY, Gooneratne LV, Constantine GR, Wijesinghe RANK, Arawwawala LDAM (2020) Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic assays to monitor clopidogrel therapy. *Pharmacol Res Perspect* 8(6):e00686. doi:10.1002/prp2.686
17. American College of Clinical Pharmacology (2022) ACCP Journals. <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0091270005274550>. Zugegriffen: 02. März 2022
18. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS (2010) Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 71(12):1565–1575. doi:10.4088/JCP.09r05786blu
19. Ansell J (2007) Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 5 Suppl 1:60–64. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02473.x
20. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D (2001) Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 119(1 Suppl):22S-38S. doi:10.1378/chest.119.1\_suppl.22s
21. Arzneimittel-Atlas (2023) Verbrauch. <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/b01-antithrombotische-mittel/verbrauch/>. Zugegriffen: 27. September 2023

22. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, Seifert B, Stricker H, Tsakiris DA, Wuillemin WA (2012) Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res* 129(4):492–498. doi:10.1016/j.thromres.2011.06.031
23. Baglin T (1998) Management of warfarin (coumarin) overdose. *Blood Reviews* 12(2):91–98. doi:10.1016/S0268-960X(98)90020-0
24. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A (2010) Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 104(6):1263–1271. doi:10.1160/TH10-05-0328
25. Bates SM, Weitz JI (2000) The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol* 12 Suppl F:27F-32
26. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S (2010) Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363(26):2499–2510. doi:10.1056/NEJMoa1007903
27. Bayer GmbH Fachinformation Xarelto® 20 mg Filmtabletten
28. Bayer Vital GmbH Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe Xarelto/Rivaroxaban
29. Becker ML, Franken WPJ, Karapinar F, Verzijl-Zeegers R, Schalekamp T, van der Hoeven RTM (2015) Possible drug-drug interaction between high-dose esomeprazole and phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 71(12):1461–1465. doi:10.1007/s00228-015-1912-1
30. Behrends JC (2012) Physiologie. ... 93 Tabellen, 2. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
31. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W (2008) The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 36(2):386–399. doi:10.1124/dmd.107.019083
32. Boehringer Ingelheim Fachinformation Dabigatran (Pradaxa®) bei Vorhofflimmern - pradaxa\_invo.pdf. [https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arsneimitel/info/invo/pradaxa\\_invo.pdf](https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arsneimitel/info/invo/pradaxa_invo.pdf). Zugegriffen: 19. Februar 2021
33. Boehringer Ingelheim (2019) Pradaxabind Fachinformation Idarucizumab
34. Burness CB, McKeage K (2012) Dabigatran etexilate: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Drugs* 72(7):963–986. doi:10.2165/11209080-000000000-00000
35. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, Caterina R de, Sutter J de, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey J-Y, Ponikowski P, Rutten FH (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 12(10):1360–1420. doi:10.1093/europace/euq350
36. Capodanno D, Angiolillo DJ (2012) Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 125(21):2649–2661. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084996
37. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Heddle N, Iorio A, Crowther M (2016) Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 116(5):879–890. doi:10.1160/TH16-04-0266
38. *Circulation* (2021) Dabigatran Etexilate. [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004424?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:cross-ref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004424?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:cross-ref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). Zugegriffen: 26. Februar 2021
39. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, Hernandez AF, Gibson CM (2016) Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 375(6):534–544. doi:10.1056/NEJMoa1601747
40. Comp PC (1993) Coumarin-induced skin necrosis. Incidence, mechanisms, management and avoidance. *Drug Safety* 8(2):128–135. doi:10.2165/00002018-199308020-00003

41. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361(12):1139–1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
42. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ (2019) Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 380(14):1326–1335. doi:10.1056/NEJMoa1814051
43. Crawley RM, Anderson RL (2020) Prevention and Treatment of Bleeding with Direct Oral Anticoagulants. *Drugs* 80(13):1293–1308. doi:10.1007/s40265-020-01345-5
44. Cuker A (2016) Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* 41(2):241–247. doi:10.1007/s11239-015-1282-7
45. Cuker A (2016) Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* 41(2):241–247. doi:10.1007/s11239-015-1282-7
46. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA (2014) Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 64(11):1128–1139. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.065
47. Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, Russo D, Russo L, Di Iorio B, Pascalis A de, Barbera V, Galliani M, Vitaliano E, Campana C, Santoboni F, Bellasi A (2017) Nonvitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 155:38–47. doi:10.1016/j.thromres.2017.04.027
48. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, Kitzmiller JP, Pepi M, Tremoli E, Baldassarre D (2017) Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews* 31(4):193–203. doi:10.1016/j.blre.2017.02.001
49. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR (2005) Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 353(10):1028–1040. doi:10.1056/NEJMra044440
50. Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FWA, Veltekamp R, Lip GYH (2017) Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *European heart journal* 38(12):860–868. doi:10.1093/eurheartj/ehw069
51. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M (2012) Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 130(6):956–966. doi:10.1016/j.thromres.2012.09.004
52. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M, Mullier F (2013) Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 110(2):283–294. doi:10.1160/TH12-12-0898
53. Dowd P, Ham SW, Naganathan S, Hershline R (1995) The mechanism of action of vitamin K. *Annu Rev Nutr* 15:419–440. doi:10.1146/annurev.nu.15.070195.002223
54. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J (2010) Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(10):1885–1889. doi:10.1161/ATVBAHA.110.203604
55. Eliquis, INN-apixaban - eliquis-epar-summary-public\_de.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/eliquis-epar-summary-public\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/eliquis-epar-summary-public_de.pdf). Zugegriffen: 19. Februar 2021
56. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI (2009) Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 48(1):1–22. doi:10.2165/0003088-200948010-00001

57. Fachinfo Macumar
58. Favalaro EJ, Lippi G (2015) Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. *Semin Thromb Hemost* 41(2):208–227. doi:10.1055/s-0035-1546827
59. Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE, Brophy MT (2001) Anaphylactoid reactions to vitamin K. *J Thromb Thrombolysis* 11(2):175–183. doi:10.1023/a:1011237019082
60. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE (2020) Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 59(8):967–980. doi:10.1007/s40262-020-00879-x
61. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM (2011) Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European heart journal* 32(19):2387–2394. doi:10.1093/eurheartj/ehr342
62. Frost CE, Byon W, Song Y, Wang J, Schuster AE, Boyd RA, Zhang D, Yu Z, Dias C, Shenker A, LaCreta F (2015) Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 79(5):838–846. doi:10.1111/bcp.12541
63. FROST C (2009) Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor (abstract). *J Clin Pharmacol* 49:1091–1130
64. Fu Y, Zhu W, Zhou Y, Chen H, Yan L, He W (2020) Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Am J Cardiovasc Drugs* 20(2):139–147. doi:10.1007/s40256-019-00369-x
65. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM (2013) Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369(22):2093–2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
66. Gnoth MJ, Buethorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S (2011) In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 338(1):372–380. doi:10.1124/jpet.111.180240
67. Gnoth MJ, Buethorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S (2011) In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 338(1):372–380. doi:10.1124/jpet.111.180240
68. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou M-H, Laporte S, Siguret V, Lecompte T (2014) Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost* 111(2):240–248. doi:10.1160/TH13-06-0470
69. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365(11):981–992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
70. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365(11):981–992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
71. Gross PL, Weitz JI (2008) New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(3):380–386. doi:10.1161/ATVBAHA.108.162677
72. Grymonprez M, Vanspranghe K, Capiou A, Boussery K, Steurbaut S, Lahousse L (2022) Impact of P-glycoprotein and/or CYP3A4-interacting drugs on effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 88(7):3039–3051. doi:10.1111/bcp.15265
73. Guo L, Yamazoe Y (2004) Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin* 25(2):129–136

74. Hanslik T, Prinseau J (2004) The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs* 4(1):43–55. doi:10.2165/00129784-200404010-00005
75. Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, van Weert HCPM, Lopes RD (2019) Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 33(5):615–623. doi:10.1007/s10557-019-06907-8
76. Hart RG, Boop BS, Anderson DC (1995) Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 26(8):1471–1477. doi:10.1161/01.str.26.8.1471
77. Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P (2013) Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 75(4):1053–1062. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04453.x
78. Häussler B, Höer A (Hrsg) (2021) *Arzneimittel-Atlas 2020. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV, 1. Aufl.* MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin
79. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW (2017) Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 13:325–342. doi:10.2147/VHRM.S121661
80. Herrmann R, Thom J, Wood A, Phillips M, Muhammad S, Baker R (2014) Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost* 111(5):989–995. doi:10.1160/TH13-07-0607
81. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, Eckardt K-U, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E (2011) Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 80(6):572–586. doi:10.1038/ki.2011.223
82. Hescheler J, Speckmann E-J, Köhling R (Hrsg) (2019) *Physiologie. Das Lehrbuch, 7. Aufl.* Elsevier, München
83. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L (2014) Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 129(9):961–970. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
84. Hill NR, Sandler B, Bergrath E, Milenković D, Ashaye AO, Farooqui U, Cohen AT (2020) A Systematic Review of Network Meta-Analyses and Real-World Evidence Comparing Apixaban and Rivaroxaban in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 26:1076029619898764. doi:10.1177/1076029619898764
85. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL (2003) American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 107(12):1692–1711. doi:10.1161/01.CIR.0000063575.17904.4E
86. Hodin S, Basset T, Jacqueroux E, Delezay O, Clotagatide A, Perek N, Mismetti P, Delavenne X (2018) In Vitro Comparison of the Role of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein on Direct Oral Anticoagulants Disposition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 43(2):183–191. doi:10.1007/s13318-017-0434-x
87. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanos F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L (2012) Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal* 33(22):2821–2830. doi:10.1093/eurheartj/ehs274
88. Honickel M, Braunschweig T, Rossaint R, Schöch H, Grottke O (2019) Evaluation of combined idarucizumab and prothrombin complex concentrate treatment for bleeding related to dabigatran in a lethal porcine model of double trauma. *Transfusion* 59(4):1376–1387. doi:10.1111/trf.15117
89. Horn F (2012) *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium, 5. Aufl.* Thieme, Stuttgart, New York, NY

90. Huntington JA, Baglin TP (2003) Targeting thrombin--rational drug design from natural mechanisms. *Trends in Pharmacological Sciences* 24(11):589–595. doi:10.1016/j.tips.2003.09.002
91. Huppelsberg J, Walter K (2013) *Kurzlehrbuch Physiologie*, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
92. Imming C (2006) *Phenprocoumon*. Thieme Gruppe
93. Ishigami J, Grams ME, Naik RP, Coresh J, Matsushita K (2016) Chronic Kidney Disease and Risk for Gastrointestinal Bleeding in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 11(10):1735–1743. doi:10.2215/CJN.02170216
94. J. H. Chesebro, D. O. Wiebers, A. E. Holland, W. T. Bardsley, S. C. Litin, I. Meissner, D. M. Zerbe, G. C. Flaker, R. Webel, B. Nolte, P. Stevenson, J. Byer, W. Wright, D. C. Anderson, R. W. Asinger, S. M. Newburg, S. R. Bundlie, C. C. Farmer, R. McBride (1996) Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *A.M.A Archives of Internal Medicine* 156(4):409–416. doi:10.1001/archinte.156.4.409
95. Jakowenko N, Nguyen S, Ruegger M, Dinh A, Salazar E, Donahue KR (2020) Apixaban and rivaroxaban anti-Xa level utilization and associated bleeding events within an academic health system. *Thromb Res* 196:276–282. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.002
96. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, Lanan F, Xavier D, Husted S, Wallentin L, Alexander JH, Granger CB, Verheugt FWA (2016) Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 353:i2868. doi:10.1136/bmj.i2868
97. Jobski K, Behr S, Garbe E (2011) Drug interactions with phenprocoumon and the risk of serious haemorrhage: a nested case-control study in a large population-based German database. *Eur J Clin Pharmacol* 67(9):941–951. doi:10.1007/s00228-011-1031-6
98. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S (2017) Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 11(11):CD011373. doi:10.1002/14651858.CD011373.pub2
99. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, van Putte B, Vardas P (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal* 37(38):2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
100. Kneiseler G, Canbay A, Gerken G (2012) Rolle der Vitamin-K-Antagonisten aus Sicht des Hepatologen. *Herz* 37(4):395–401. doi:10.1007/s00059-012-3620-2
101. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M (2005) Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 61(12):873–880. doi:10.1007/s00228-005-0043-5
102. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G (2005) Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clinical pharmacology and therapeutics* 78(4):412–421. doi:10.1016/j.clpt.2005.06.011
103. Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W (2008) Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 24(10):2757–2765. doi:10.1185/03007990802361499
104. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, Lufft V, Wand DD, Philipp T, Bruck H (2010) Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 70(5):703–712. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x
105. Lang D, Freudenberger C, Weinz C (2009) In vitro metabolism of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in liver microsomes and hepatocytes of rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 37(5):1046–1055. doi:10.1124/dmd.108.025551



106. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ (2009) Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 361(6):594–604. doi:10.1056/NEJMoa0810773
107. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM (2010) Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 363(26):2487–2498. doi:10.1056/NEJMoa1006885
108. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH (2016) Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 68(13):1452–1464. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.057
109. Le Heuzey J-Y, Ammentorp B, Darius H, Caterina R de, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL, Kirchhof P (2014) Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 111(5):833–841. doi:10.1160/TH13-12-1007
110. Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ (3., überarbeitete Auflage 2019) - OAKVHF.pdf. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/O-AKVHF.pdf>. Zugegriffen: 01. März 2022
111. Lemmer B (2010) Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Springer Berlin / Heidelberg, Berlin/Heidelberg
112. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C (2001) Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 119(1 Suppl):108S-121S. doi:10.1378/chest.119.1\_suppl.108s
113. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C (2001) Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 119(1 Suppl):108S-121S. doi:10.1378/chest.119.1\_suppl.108S
114. Lixiana, INN-edoxaban - lixiana-epar-medicine-overview\_de.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lixiana-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lixiana-epar-medicine-overview_de.pdf). Zugegriffen: 19. Februar 2021
115. Lobraico-Fernandez J, Baksh S, Nemec E (2019) Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Drugs R D* 19(3):235–245. doi:10.1007/s40268-019-0275-y
116. Lousberg TR, Witt DM, Beall DG, Carter BL, Malone DC (1998) Evaluation of excessive anticoagulation in a group model health maintenance organization. *A.M.A Archives of Internal Medicine* 158(5):528–534. doi:10.1001/archinte.158.5.528
117. Lu G, DeGuzman FR, Lakhota S, Hollenbach SJ, Phillips DR, Sinha U (2008) Recombinant Antidote for Reversal of Anticoagulation by Factor Xa Inhibitors. *Blood* 112(11):983. doi:10.1182/blood.V112.11.983.983
118. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, Luan P, Hutchaleelaha A, Inagaki M, Conley PB, Phillips DR, Sinha U (2013) A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 19(4):446–451. doi:10.1038/nm.3102
119. Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H (2010) Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol* 70(2):164–170. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03672.x
120. MAJERUS PW (2001) Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*:1519–1538
121. Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG (1985) The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. *Journal of Biological Chemistry* 260(1):279–287. doi:10.1016/S0021-9258(18)89728-9
122. Marcumar® - 003056. <https://www.fachinfo.de/pdf/003056>. Zugegriffen: 24. Februar 2021
123. Martinez BK, Baker WL, Sood NA, Bunz TJ, Meinecke A-K, Eriksson D, Coleman CI (2019) Influence of Polypharmacy on the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy* 39(2):196–203. doi:10.1002/phar.2213

124. Meinertz T, Gilfrich HJ, Groth U, Jonen HG, Jähnchen E (1977) Interruption of the enterohepatic circulation of phenprocoumon by cholestyramine. *Clinical pharmacology and therapeutics* 21(6):731–735. doi:10.1002/cpt1977216731
125. Menichelli D, Ronca V, Di Rocco A, Pignatelli P, Marco Podda G (2021) Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation* 51(3):e13397. doi:10.1111/eci.13397
126. Menichelli D, Del Sole F, Di Rocco A, Farcomeni A, Vestri A, Violi F, Pignatelli P, Lip GYH, Pastori D (2021) Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 605 771 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 7(F11):f11-f19. doi:10.1093/ehjcvp/pvab002
127. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TSM (2006) Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 114(2):119–125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140
128. Morishima Y, Kamisato C (2015) Laboratory measurements of the oral direct factor Xa inhibitor edoxaban: comparison of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and thrombin generation assay. *Am J Clin Pathol* 143(2):241–247. doi:10.1309/AJCPQ2NJD3PXFTUG
129. Mueck W, Kubitzka D, Becka M (2013) Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 76(3):455–466. doi:10.1111/bcp.12075
130. Müller-Newen G, Petrides PE (2014) Blut – Thrombocyten und Leukocyten. In: Heinrich PC, Löffler G (Hrsg) *Biochemie und Pathobiochemie*, 9. Aufl. Springer, Heidelberg, S 877–892
131. Nelson WW, Wang L, Baser O, Damaraju CV, Schein JR (2015) Out-of-range INR values and outcomes among new warfarin patients with non-valvular atrial fibrillation. *International journal of clinical pharmacy* 37(1):53–59. doi:10.1007/s11096-014-0038-3
132. NJ: Bristol-Myers Squibb Company (2019) Eliquis (apixaban) [prescribing information]
133. NJ: Janssen Pharmaceuticals Inc (2019) Xarelto (rivaroxaban) [prescribing information]
134. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C (2012) Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 367(7):625–635. doi:10.1056/NEJMoa1105594
135. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S (1996) Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The Lancet* 348(9025):423–428. doi:10.1016/s0140-6736(96)01109-9
136. Parikh AM, Spencer FA, Lessard D, Emery C, Baylin A, Linkletter C, Goldberg RJ (2011) Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis* 58(5):746–755. doi:10.1053/j.ajkd.2011.06.021
137. Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, Tillman DJ, Wilkinson DS (2000) Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy* 20(10):1159–1166. doi:10.1592/phco.20.15.1159.34585
138. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365(10):883–891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
139. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365(10):883–891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
140. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Mueck W, Laux V (2010) Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(3):376–381. doi:10.1161/ATVBAHA.110.202978

141. Pfizer Bristol Myers Squibb Fachinformation Eliquis
142. Pham P, Schmidt S, Lesko L, Lip GYH, Brown JD (2020) Association of Oral Anticoagulants and Verapamil or Diltiazem With Adverse Bleeding Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Normal Kidney Function. *JAMA Netw Open* 3(4):e203593. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3593
143. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, Halperin JL, Hankey GJ, Hacke W, Mahaffey KW, Nessel CC, Singer DE, Fox KAA, Patel MR (2016) Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 133(4):352–360. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544
144. Pinto DJP, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, Wong PC, Rendina AR, Luettgen JM, Knabb RM, He K, Xin B, Wexler RR, Lam PYS (2007) Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *Journal of Medicinal Chemistry* 50(22):5339–5356. doi:10.1021/jm070245n
145. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam C-W, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI (2017) Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 377(5):431–441. doi:10.1056/NEJMoa1707278
146. Portola Pharmaceuticals (2018) ndexxa (andexanet alfa) [prescribing information]
147. Pradaxa, INN-dabigatran etexilate - pradaxa-epar-medicine-overview\_en.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/pradaxa-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/pradaxa-epar-medicine-overview_en.pdf). Zugegriffen: 19. Februar 2021
148. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Raskob GE, Berkowitz SD, Wells PS (2013) Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 11(1):21. doi:10.1186/1477-9560-11-21
149. Proietti M, Raparelli V, Olshansky B, Lip GYH (2016) Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial. *Clin Res Cardiol* 105(5):412–420. doi:10.1007/s00392-015-0936-y
150. Prom R, Spinler SA (2011) The role of apixaban for venous and arterial thromboembolic disease. *Ann Pharmacother* 45(10):1262–1283. doi:10.1345/aph.1Q119
151. PubMed (2021) Number needed to treat based on real-world evidence for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonist oral anticoagulants in stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969801/>. Zugegriffen: 11. Februar 2021
152. PubMed (2021) Low-dose oral vitamin K reliably reverses over-anticoagulation due to warfarin - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9657434/>. Zugegriffen: 12. Februar 2021
153. PubMed (2022) Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16372822/>. Zugegriffen: 25. Februar 2022
154. PubMed (2022) Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519351/>. Zugegriffen: 16. März 2022
155. PubMed Central (2021) Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310120/>. Zugegriffen: 19. Februar 2021
156. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D (2009) Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 37(1):74–81. doi:10.1124/dmd.108.023143

157. Reidenberg MM (1977) The biotransformation of drugs in renal failure. *The American Journal of Medicine* 62(4):482–485. doi:10.1016/0002-9343(77)90401-6
158. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L (2014) The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 63(4):321–328. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.104
159. ResearchGate (2021) Figure 1. Chemical structure of apixaban. [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-apixaban\\_fig1\\_273948108](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-apixaban_fig1_273948108). Zugegriffen: 09. März 2022
160. Ridgefield: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, INC., 2015. Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use. Full prescribing information.
161. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM (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. *The Lancet* 385(9984):2288–2295. doi:10.1016/S0140-6736(14)61943-7
162. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, Le Flem L, Rohde G, Martinoli JL (2012) Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 107(2):379–387. doi:10.1160/TH11-06-0391
163. Scaglione F (2013) New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 52(2):69–82. doi:10.1007/s40262-012-0030-9
164. Schimanski CC, Burg J, Möhler M, Höhler T, Kanzler S, Otto G, Galle PR, Lohse AW (2004) Phenprocoumon-induced liver disease ranges from mild acute hepatitis to (sub-) acute liver failure. *J Hepatol* 41(1):67–74. doi:10.1016/j.jhep.2004.03.010
165. Schlienger R, Kurmann M, Drewe J, Müller-Spahn F, Seifritz E (2000) Inhibition of phenprocoumon anticoagulation by carbamazepine. *European Neuropsychopharmacology* 10(3):219–221. doi:10.1016/s0924-977x(00)00056-0
166. Schmitz EMH, Boonen K, van den Heuvel DJA, van Dongen JLJ, Schellings MWM, Emmen JMA, van der Graaf F, Brunsveld L, van de Kerkhof D (2014) Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 12(10):1636–1646. doi:10.1111/jth.12702
167. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ (2009) Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361(24):2342–2352. doi:10.1056/NEJMoa0906598
168. Schwartz JB (2016) Potential Effect of Substituting Estimated Glomerular Filtration Rate for Estimated Creatinine Clearance for Dosing of Direct Oral Anticoagulants. *Journal of the American Geriatrics Society* 64(10):1996–2002. doi:10.1111/jgs.14288
169. Semmler G, Pomej K, Bauer DJM, Balcar L, Simbrunner B, Binter T, Hartl L, Becker J, Pinter M, Quehenberger P, Trauner M, Mandorfer M, Lisman T, Reiberger T, Scheiner B (2021) Safety of direct oral anticoagulants in patients with advanced liver disease. *Liver Int* 41(9):2159–2170. doi:10.1111/liv.14992
170. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M (2015) Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 132(3):194–204. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267
171. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, Saran R, Nallamothu BK (2018) Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and

- Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 138(15):1519–1529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
172. Solbeck S, Meyer MAS, Johansson PI, Meyer ASP, Cotton BA, Stensballe J, Schött U, Ostrowski SR (2014) Monitoring of dabigatran anticoagulation and its reversal in vitro by thrombelastography. *Int J Cardiol* 176(3):794–799. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.084
  173. Solbeck S, Ostrowski SR, Stensballe J, Johansson PI (2016) Thrombelastography detects dabigatran at therapeutic concentrations in vitro to the same extent as gold-standard tests. *Int J Cardiol* 208:14–18. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.148
  174. SpringerLink (2023) Antithrombotische Therapie. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-66303-5\\_9](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-66303-5_9). Zugegriffen: 25. September 2023
  175. Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W (2013) The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther* 51(7):549–561. doi:10.5414/CP201812
  176. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, Rathgen K, Svärd R (2005) Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 45(5):555–563. doi:10.1177/0091270005274550
  177. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R (2008) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 47(1):47–59. doi:10.2165/00003088-200847010-00005
  178. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H, Camm AJ, Antman EM, Ruff CT (2015) Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *European heart journal* 36(33):2239–2245. doi:10.1093/eurheartj/ehv201
  179. Sweeney KG, Gray DP, Evans P, Steele R (1996) Anticoagulation therapy: bleeding and thromboembolic complications. *The Lancet* 348(9039):1456–1457. doi:10.1016/S0140-6736(04)70107-5
  180. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Florido R, Hucker W, Mehran R, Messé SR, Pollack CV, Rodriguez F, Sarode R, Siegal D, Wiggins BS (2017) 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 70(24):3042–3067. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1085
  181. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A (2018) Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb Res* 162:22–31. doi:10.1016/j.thromres.2017.12.003
  182. untitled - a1489.pdf. <https://www.aerzteblatt.de/pdf/104/21/a1489.pdf>. Zugegriffen: 23. Februar 2021
  183. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, Wang J, Zhang D, Yu Z, Dias C, Shenker A, LaCreta F (2016) Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs* 16(2):119–127. doi:10.1007/s40256-015-0157-9
  184. van den Brink DP, Wirtz MR, Neto AS, Schöchl H, Viersen V, Binnekade J, Juffermans NP (2020) Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18(10):2457–2467. doi:10.1111/jth.14991
  185. Vriese AS de, Caluwé R, Bailleul E, Bacquer D de, Borrey D, van Vlem B, Vandecasteele SJ, Emmerechts J (2015) Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 66(1):91–98. doi:10.1053/j.ajkd.2015.01.022
  186. Walenga JM, Adiguzel C (2010) Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 64(7):956–967. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02286.x
  187. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, Frost CA, Maxwell BD, Chen S, He K, Goosen TC, Humphreys WG, Grossman SJ (2010) In vitro assessment of metabolic

- drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 38(3):448–458. doi:10.1124/dmd.109.029694
188. Wang L, He K, Maxwell B, Grossman SJ, Tremaine LM, Humphreys WG, Zhang D (2011) Tissue distribution and elimination of 14C apixaban in rats. *Drug Metab Dispos* 39(2):256–264. doi:10.1124/dmd.110.036442
189. Wang X, Mondal S, Wang J, Tirucherai G, Zhang D, Boyd RA, Frost C (2014) Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 14(2):147–154. doi:10.1007/s40256-013-0055-y
190. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, Song Y, Pursley J, Boyd RA, Frost C (2016) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 56(5):628–636. doi:10.1002/jcph.628
191. Watras MM, Patel JP, Arya R (2016) Traditional Anticoagulants and Hair Loss: A Role for Direct Oral Anticoagulants? A Review of the Literature. *Drugs - Real World Outcomes* 3(1):1–6. doi:10.1007/s40801-015-0056-z
192. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE (2001) A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol* 115(1):145–149. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03070.x
193. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J (1990) Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 86(2):385–391. doi:10.1172/JCI114723
194. Weitz JI, Leslie B, Hudoba M (1998) Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors. *Circulation* 97(6):544–552. doi:10.1161/01.cir.97.6.544
195. Wienen W, Stassen J-M, Priepe H, Ries UJ, Huel N (2007) Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate, on thrombus formation and bleeding time in rats. *Thromb Haemost* 98(2):333–338
196. Wienen W, Stassen J-M, Priepe H, Ries UJ, Huel N (2007) In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 98(07):155–162. doi:10.1160/TH07-03-0183
197. Wijnen JCF, van de Riet IR, Lijfering WM, van der Meer FJM (2014) Metformin use decreases the anticoagulant effect of phenprocoumon. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 12(6):887–890. doi:10.1111/jth.12578
198. Xarelto, INN-rivaroxaban - xarelto-epar-medicine-overview\_de.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xarelto-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xarelto-epar-medicine-overview_de.pdf). Zugegriffen: 19. Februar 2021
199. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM (2012) Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 27(10):3816–3822. doi:10.1093/ndt/gfs416

## **7 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

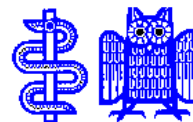
Herrn Prof. Dr. med. Klaus Faßbender danke ich für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Frau Dr. med. Fatma Merzou und dem gesamten Studienteam danke ich für die für die stetige Hilfsbereitschaft und kameradschaftliche Betreuung in all meinen Fragen und Nöten in dieser Zeit.

Zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern danken, die mir das Studium erst ermöglichten und mich jederzeit unterstützten.

## 8 Anhang

# Universitätskliniken des Saarlandes



Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Professor Dr. med. Klaus Faßbender

D-66421 Homburg  
Tel. 06841-162-4103/4104  
Fax.06841-162-4137

## Einwilligungserklärung

### **„Analyse der Genauigkeit der Einstellung von neuen Antikoagulantien und Marcumar bei interkurrierenden Erkrankungen im klinischen Alltag**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Hiermit erkläre ich mich bereit an der o. g. Studie teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Studie informiert worden. Ich habe die vorgelegte Patienteninformation (Version 2 vom 13.09.2019) gelesen und verstanden und hatte ausreichend Gelegenheit meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der

Studienarzt/ärztin oder dem/der geschulten Mitarbeiter/in zu klären.

Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und mir keine Nachteile aus einer Nichtteilnahme entstehen.

Mir ist ebenfalls bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne für mich nachteilige Folgen zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich).

Über meine Rechte bezogen auf Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten entsprechend den Bestimmungen der Datenschutzverordnung (DSGVO) der EU wurde ich ausführlich informiert.

Name des Patienten: \_\_\_\_\_

---

*Ort, Datum, Unterschrift Patient*

---

*Ort, Datum, Name des aufklärenden Arztes/geschulten Mitarbeiters in Druckbuchstaben und Unterschrift*



## Fragebogen

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Untersucher: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

### I. Einschlusskriterien

1. Der Patient hat eine akute Erkrankung (Symptombeginn  $\leq 48$  h)

Ja

Nein

2. Der Patient ist zum Zeitpunkt der Aufnahme  $\geq 18$  Jahre und willigt nach erfolgter Aufklärung zur Teilnahme an der Studie ein, o d e r ein bevollmächtigter Angehöriger ( $\geq 18$  Jahre) willigt nach erfolgter Aufklärung zur Teilnahme an der Studie im Namen des Patienten ein.

Ja

Nein

3. Der Patient nimmt im Rahmen einer antikoagulativen Therapie eines der folgenden Präparate zu sich: Marcumar®; Xarelto®; Eliquis®; Pradaxa®; anderer Faktor Xa Antagonist.

Ja

Nein

## II. Demographische Daten

**1. Geschlecht:**  ♂  ♀

**2. Alter:** \_\_\_\_\_

### 3. Ausbildung

Ohne allgemeinen Schulabschluss

Realschulabschluss

Haupt-(Volks-)schulabschluss

Fachhochschul-/oder Hochschulreife

Berufsausbildung

Studium

### 4. Risikofaktoren:

Rauchen → \_\_ Pack-Years

(Weitere Fragen zu Rauchen siehe Patientenfragebogen)

Hypercholesterinämie

Diabetes

Adipositas

Hypertonus

Alkohol: \_\_\_\_\_

(Weitere Fragen zu Alkoholkonsum siehe  
Patientenfragebogen)

Andere: \_\_\_\_\_

### III. Medizinische Daten

#### 1. Anamnese:

#### 2. Vorerkrankungen:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Keine                              | <input type="checkbox"/> Nephrologisch:_____ |
| <input type="checkbox"/> Kardio-vaskulär:_____              | <input type="checkbox"/> Pulmologisch:_____  |
| <input type="checkbox"/> Endokrinologisch:_____             | <input type="checkbox"/> Neurologisch:_____  |
| <input type="checkbox"/> Gastro-enterologisch:_____         | <input type="checkbox"/> Psychiatrisch:_____ |
| <input type="checkbox"/> Hämato-onkologisch:_____           | <input type="checkbox"/> Orthopädisch:_____  |
| <input type="checkbox"/> Chirurgisch (z.B. Frakturen):_____ | <input type="checkbox"/> Urologisch:_____    |
| <input type="checkbox"/> Dermatologisch_____                | <input type="checkbox"/> Demenz_____         |
| <input type="checkbox"/> Andere:_____                       |  |

#### 3. Symptome die zur Aufnahme führten:

#### 4. Wie ist der Patient in das Klinikum gekommen?

- Allein/Selbständig       In Begleitung       RTW/Rettungsdienst  
 Andere:\_\_\_\_\_

#### 5. Diagnosen

a) Aufnahmediagnose:

b) Entlassdiagnose:

c) Nebendiagnosen:

#### 6. Befunde:

a) ADL-Score *nach Schwab/nach Barthel/nach Lawton und Brody*:\_\_\_\_\_

b) GCS:\_\_\_\_\_

c) mRS\_\_\_\_\_

d) Chad<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score\_\_\_\_\_

e) HAS-BLED \_\_\_\_\_

f) Neurologischer Status

g) Internistischer Status:

h) Chirurgischer Status:

## IV. Antikoagulation

### 1. Antikoagulation Weshalb?

- TVT                                       Vorhofflimmern                                       Sinusvenenthrombose  
 Lungenembolie                                       Herzklappenprothese                                       Gerinnungsstörungen  
 Andere: \_\_\_\_\_

### 2. Antikoagulation seit wann? \_\_\_\_\_

### 3. Welches Präparat?

- Marcumar®     Xarelto®     Eliquis®     Pradaxa®     Andere: \_\_\_\_\_

### 4. Dosierung: \_\_\_\_\_

### 5. Letzte Einnahme \_\_\_\_\_

### 6. Einnahme mit Nahrung                                      Ja                                      Nein

(Weitere Fragen zu Einnahme mit Nahrung siehe Patientenfragebogen)

### 7. Neue orale Antikoagulantien?                                      Ja                                      Nein

- a) Falls NOAK: Beginnend mit NoAk?     Ja     umgestellt von Marcumar  
(wann? \_\_\_\_\_)

## Antikoagulation während des Krankenhausaufenthaltes

### 8. Änderung der Dosierung?                                      Ja                                      Nein

- a) Falls „Ja“: Welche Dosisänderung? \_\_\_\_\_

### 9. Änderung des Präparats?                                      Ja                                      Nein

- a) Falls „Ja“: Wann? \_\_\_\_\_

Umstellung von \_\_\_\_\_ auf \_\_\_\_\_

Dosierung: \_\_\_\_\_

## Medizinische Befunde

### 1. Kardiologische Befunde:

a) EKG:  Sinusrhythmus  Vorhofflattern  Vorhofflimmern  
 Reizbildungsstörung  Reizleitungsstörung  Andere \_\_\_\_\_

b) Andere:

Herzklappenfehler

KHK (CCSI\_IV): \_\_\_\_\_

Herzinsuffizienz (NYHA I-IV): \_\_\_\_\_

Venenthrombose;

Wo?: \_\_\_\_\_

Andere: \_\_\_\_\_

### 2. Labordiagnostik:

*(muss nicht ausgefüllt werden, bitte Aufnahmelabor mit entsprechenden Werten beifügen)*

a) Leberenzyme: ALAT: \_\_\_\_\_ ASAT: \_\_\_\_\_  
GLDH: \_\_\_\_\_  -GT: \_\_\_\_\_  
AP: \_\_\_\_\_ Bilirubin: \_\_\_\_\_  
Direkt: \_\_\_\_\_  
Indirekt: \_\_\_\_\_

b) Nierenwerte: Kreatinin: \_\_\_\_\_ Kreatinin-Clearance: \_\_\_\_\_  
Harnstoff: \_\_\_\_\_ Cystatin C: \_\_\_\_\_  
GFR: \_\_\_\_\_

c) Blutbild: LEUK \_\_\_\_\_ MCV \_\_\_\_\_  
ERY \_\_\_\_\_ MCH \_\_\_\_\_  
HB \_\_\_\_\_ MCHC \_\_\_\_\_  
HKT \_\_\_\_\_ THRO \_\_\_\_\_

d) Entzündung: CRP \_\_\_\_\_ BSG \_\_\_\_\_

e) Andere metabolische Parameter:

Na: \_\_\_\_\_ K: \_\_\_\_\_ Osmolalität: \_\_\_\_\_

Ca: \_\_\_\_\_ Troponine: \_\_\_\_\_ BNP/NT-pro BNP

Blutgase (Astrup): \_\_\_\_\_

f) Gerinnungswerte: Quick: \_\_\_\_\_ INR: \_\_\_\_\_

TZ: \_\_\_\_\_ PTT: \_\_\_\_\_

D-Dimer: \_\_\_\_\_ Anti F-Xa: \_\_\_\_\_

AT: \_\_\_\_\_ Fibrinogen: \_\_\_\_\_

## Soziodemographie

<p>1. Welchen Familienstand haben Sie?</p>	<p><input type="checkbox"/> Verheiratet und lebe mit meinem/ meiner Ehepartner/-in zusammen</p> <p><input type="checkbox"/> Verheiratet und lebe von meinem/ meiner Ehepartner/-in getrennt</p> <p><input type="checkbox"/> Ledig</p> <p><input type="checkbox"/> Geschieden</p> <p><input type="checkbox"/> Verwitwet</p> <p><input type="checkbox"/> keine Angabe</p>
<p>2. Wie ist Ihre jetzige Wohnsituation?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ich lebe permanent mit meinem/r Partner/in zusammen</p> <p><input type="checkbox"/> Ich lebe mit meinem/r Partner/in zusammen, aber nicht permanent (z.B. nur am Wochenende)</p> <p><input type="checkbox"/> Ich lebe allein</p> <p><input type="checkbox"/> Ich lebe permanent mit Verwandten/Bekanntem zusammen</p> <p><input type="checkbox"/> keine Angabe</p>
<p>3. Wie ist Ihre Versorgungssituation?</p>	<p><input type="checkbox"/> Kein Pflegegrad</p> <p><input type="checkbox"/> Pflegegrad 1</p> <p><input type="checkbox"/> Pflegegrad 2</p> <p><input type="checkbox"/> Pflegegrad 3</p> <p><input type="checkbox"/> Pflegegrad 4</p> <p><input type="checkbox"/> Pflegegrad 5</p>
<p>4. Welche Erwerbssituation passt auf Sie zu?</p>	<p><input type="checkbox"/> Vollzeitbeschäftigt (wöchentliche Arbeitszeit von 35 Stunden und mehr)</p> <p><input type="checkbox"/> Teilzeitbeschäftigt (wöchentliche Arbeitszeit von 15 bis 34 Stunden)</p> <p><input type="checkbox"/> Altersteilzeit</p> <p><input type="checkbox"/> auf 450 € Basis</p> <p><input type="checkbox"/> Gelegentlich oder unregelmäßig beschäftigt</p> <p><input type="checkbox"/> In Ausbildung/ noch Schüler</p> <p><input type="checkbox"/> Bundesfreiwilligendienst oder Freiwilliges Soziales Jahr</p> <p><input type="checkbox"/> Mutterschafts-, Erziehungsurlaub, Elternzeit oder sonstige Beurlaubung</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht erwerbstätig (Rentner, Arbeitslose)</p>
<p>5. Wie viele Stunden arbeiten Sie gewöhnlich pro Woche? (nur ausfüllen bei Teilzeit, Vollzeit oder Selbständigkeit)</p>	<p>_____ Arbeitsstunden insgesamt</p>
<p>6. Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie selbst eingeschlossen? (Zu diesem Haushalt zählen alle Personen, die hier gemeinsam wohnen und wirtschaften)</p>	<p><input type="checkbox"/> Eine Person</p> <p><input type="checkbox"/> Zwei Personen</p> <p><input type="checkbox"/> Mehr als zwei Personen, und zwar _____ Personen</p>

<p>7. Wie viele Personen tragen insgesamt zum Einkommen Ihres Haushalts bei? (Denken Sie nicht nur an Arbeitseinkommen, sondern auch an Renten, Pensionen und andere Einkommen)</p>	<input type="checkbox"/> Eine Person <input type="checkbox"/> Zwei Personen <input type="checkbox"/> Mehr als zwei Personen, und zwar _____ Personen
<p>8. Wie hoch ist das durchschnittliche monatliche Nettoeinkommen Ihres Haushalts insgesamt?</p>	<p>_____ €</p>

**Alkohol- und Tabakkonsum**

<p>Wie oft trinken Sie Alkohol?  Ein Glas Alkohol entspricht:  0,3 Liter Bier  0,1 Liter Wein oder Sekt  0,04 Liter Spirituosen</p>	<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Etwa 1 mal pro Monat <input type="checkbox"/> 2-4 mal pro Monat <input type="checkbox"/> 2-3 mal pro Woche <input type="checkbox"/> 4-6 mal pro Woche <input type="checkbox"/> täglich
<p>Wenn Sie an einem Tag Alkohol trinken, wie viel alkoholhaltige Getränke trinken Sie dann typischerweise?</p>	<input type="checkbox"/> 1 oder 2 <input type="checkbox"/> 3 oder 4 <input type="checkbox"/> 5 oder 6 <input type="checkbox"/> 7 oder mehr
<p>Haben Sie jemals Zigaretten, Zigarren, Zigarillos, Pfeife oder andere Tabakprodukte geraucht?</p>	<input type="checkbox"/> ich habe nie geraucht <input type="checkbox"/> ja, ich rauche bis heute <input type="checkbox"/> ja, ich habe früher geraucht
<p>Wenn Sie aktuell rauchen:  In welchem Jahr oder Alter haben Sie mit dem Rauchen begonnen?</p>	<p>_____ Jahr oder _____ Alter</p>
<p>Wenn Sie früher geraucht haben:  In welchem Jahr oder Alter haben Sie mit dem Rauchen begonnen?  In welchem Jahr haben Sie aufgehört zu rauchen?</p>	<p>_____ Jahr oder _____ Alter  _____ Jahr oder _____ Alter</p>
<p>Wenn Sie aktuell rauchen oder früher geraucht haben:  Wie viele Tabakprodukte konsumier(t)en Sie im Schnitt pro Tag?</p>	<p>Zigaretten etwa _____ Stück/Tag  Pfeife _____ Stück/Tag  Zigarren _____ Stück/Tag</p>
<p>Konsumieren Sie harte Drogen?</p>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<p>Wenn Sie harte Drogen konsumieren, wie oft und wie viel?</p>	<p>_____ mal pro Tag/ Woche/ Monat  _____ Menge</p>



## Allgemeines zu den Antikoagulantien

Fühlen Sie sich durch Ihren zuständigen Arzt ausreichend über das für Sie verordnete Medikament zur Blutverdünnung aufgeklärt?

zutreffend  eher zutreffend  weder/noch  eher unzutreffend  unzutreffend

Haben Sie einen NOAK/Marcumar-Ausweis?

ja  
 nein

Wenn ja, führen Sie diesen immer mit?

ja, immer  ja, meistens  nein

Kümmern Sie sich frühzeitig um ein Folgerezept?

ja  
 nein

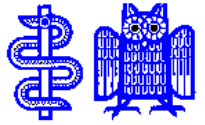
Wenn nein, warum?

---

## Medikamenteneinnahme

Wie werden Ihre Medikamente zur Blutverdünnung vorbereitet?	<input type="checkbox"/> mache ich selbst <input type="checkbox"/> Angehörige <input type="checkbox"/> Pflegekraft
Nehmen Sie die Medikamente zur Blutverdünnung so wie vom Arzt angeordnet ein?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Haben Sie schon einmal vergessen Ihre Medikamente zur Blutverdünnung einzunehmen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, wie oft?	<input type="checkbox"/> ca 1 mal pro Monat <input type="checkbox"/> 2-4 mal pro Monat <input type="checkbox"/> 2-3 mal pro Woche <input type="checkbox"/> 4-6 mal pro Woche <input type="checkbox"/> täglich
Nehmen Sie Ihre Medikamente jeden Tag zur selben Zeit ein?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, zu welchem Zeitpunkt?	_____ Uhr
Nehmen Sie Ihre Medikamente zur Blutverdünnung abhängig mit der Nahrungsaufnahme zu sich?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wann genau?	<input type="checkbox"/> vor dem Essen <input type="checkbox"/> während bis zu 30 Minuten nach dem Essen

	<input type="checkbox"/> unabhängig vom Essen
Haben Sie selbst schon einmal, ohne Rücksprache mit dem Arzt den Zeitpunkt, die Häufigkeit oder die Dosis Ihres Medikamentes geändert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
a) Wenn ja, war dies wenn Sie sich besser gefühlt haben?	<input type="checkbox"/> ja
b) Wenn ja, war dies, wenn Sie sich nach der Einnahme schlechter gefühlt haben?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Kennen Sie die Vorteile der Einnahme dieses Medikaments?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Sind Sie sich der Risiken bewusst, wenn Sie dieses Medikament nicht einnehmen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Kennen Sie die Nebenwirkungen dieses Medikaments?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Haben Sie Bedenken oder Vorbehalte bezüglich dieses Medikaments?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Bei Marcumareinnahme: Gehen Sie regelmäßig zur INR-Kontrolle?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Bei NOAK-Patienten: Werden regelmäßig (halbjährlich Ihre Nieren- und Leberwerte kontrolliert)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Kennen Sie die Ernährungsvorschriften bei Marcumar (z.B.Kohlgemüse)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wissen Sie, dass es wichtig ist auf die Einnahme der blutverdünnenden Mittel hinzuweisen (z.B. Zahnarztbesuch, invasive medizinische Eingriffe)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Hatten Sie schon einmal Nebenwirkungen durch die Einnahme der blutverdünnenden Mittel?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, welche?	
<hr/>	



Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Professor Dr. med. Klaus Faßbender

D-66421 Homburg  
Tel. 06841-162-4103/4104  
Fax.06841-162-4137

## Patienteninformation

### **„Analyse der Genauigkeit der Einstellung von neuen Antikoagulantien und Marcumar bei interkurrierenden Erkrankungen im klinischen Alltag**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

das Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) hat es sich zu Aufgabe gemacht, Patientenversorgung und -behandlung auf höchstem Niveau anzubieten. Um dieses Niveau zu gewährleisten und noch weiter zu verbessern, sind im Rahmen des Forschungsauftrages des UKS unter anderem auch klinische Studien erforderlich. Hierbei benötigen wir Ihre Hilfe und bitten im Folgenden um Ihre Unterstützung.

#### **Worum geht es in der Studie?**

Im Rahmen der Vorbeugung vor Schlaganfällen und anderer vaskulärer Erkrankungen ist die sogenannte antikoagulierende („blutverdünnende“) Therapie eine wichtige Komponente.

In den letzten Jahren haben sich neben dem bekannten Marcumar® auch die sogenannten „Neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) wie Xarelto®, Eliquis®, Lixiana® und Pradaxa® im klinischen

Alltag etabliert.

In dieser Studie soll die mögliche Beeinflussung des Wirkspiegels dieser Medikamente durch unterschiedliche Akuterkrankungen untersucht werden, um so in Zukunft den Patienten eine optimierte Therapie anbieten zu können und um Nebenwirkungen noch besser zu vermeiden.

#### **Wer führt die Studie durch?**

Die Neurologische Klinik ist in Kooperation mit weiteren Kliniken des UKS, dem Marienhaus Klinikum in Saarlouis und dem Caritas Klinikums St. Theresia in Saarbrücken an der Durchführung dieser Studie beteiligt.

#### **Wie wird die Studie durchgeführt?**

Für die Durchführung der Studie werden entweder Reste von bereits bei Ihnen im Rahmen der normalen Diagnostik abgenommenes Blut weiterverwendet, oder eine erneute

Blutprobe entnommen. Die Blutprobe (insgesamt 11 ml) wird über eine Vene mittels einer Kanüle und drei Röhrchen entnommen. Das Verfahren unterscheidet sich somit nicht von der „normalen“ Blutabnahme für die Routinediagnostik. Selten kann es bei solchen Blutentnahmen zu Infektionen sowie Blutergüsse als auch einer Schädigung von Gefäßen oder Nerven kommen.

*Von jedem Patienten erfolgt im Verlauf der Studie nur eine Blutentnahme. Es sind keine weiteren Blutentnahmen oder weitere Maßnahmen notwendig.*

Zur Auswertung ist es jedoch notwendig, einige medizinischen Daten (z.B. Diagnose, Krankheitsverlauf, andere Medikation) zu erheben.



Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Professor Dr. med. Klaus Faßbender

D-66421 Homburg  
Tel. 06841-162-4103/4104  
Fax.06841-162-4137

Alle erhobenen Daten werden pseudonymisiert, d.h. ohne Angaben von Namen, Initialen, Geburtsdatum oder ähnlichem unter Verwendung eines Zahlencodes verschlüsselt. Die Zuordnung der Daten zu Ihrer Person ist daher nur möglich, wenn hierfür der spezielle Schlüssel eingesetzt wird. Auf diesen haben jedoch nur besonders befugte Personen in Ihrem Krankenhaus Zugriff. Außerdem unterliegen alle Projektmitarbeiter der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf den Datenschutz gemäß der europäischen Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) und des überarbeiteten Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG-neu) verpflichtet. Eine Weitergabe Ihrer Daten an weitere Institutionen einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymer Form, d.h. die Daten können nicht mehr einer Person zugeordnet werden. Nach 10 Jahren werden alle Daten gelöscht.

Verantwortlich für die Verarbeitung Ihrer Daten ist folgender Ansprechpartner:

Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Straße  
66424 Homburg  
Telefon: 06841-16 24377  
Email: monika.bachhuber@uks.eu

## **Datenschutz: Kontaktdaten der Studienleitung der Studie**

### **Datenschutzbeauftragte**

Bettina Konrad  
Schlesier Weg 15  
66538 Neunkirchen  
E-Mail: datenschutz@uks.eu

### **Datenschutz-Aufsichtsbehörde**

Landesbeauftragter für Datenschutz  
Fritz-Dobisch-Straße 12  
66111 Saarbrücken  
Tel: 0681/947810

Ihre Teilnahme an der Studie erfolgt vollkommen freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich Ihre Teilnahme an der Studie abbrechen. Die Teilnahme, NichtTeilnahme oder das Abbrechen der Studie wird sich in keiner Weise auf Ihre weitere ärztliche Betreuung und Behandlung auswirken.

Bei Fragen stehen zur Verfügung:

Dr.med. Fatma Merzou  
Tel: 06841-16 24103  
Email: fatma.merzou@uks.eu