

**KBV**

KASSENÄRZTLICHE  
BUNDESVEREINIGUNG

# DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANZIEN

NICHT VALVULÄRES VORHOFFLIMMERN

ERST LESEN  
DANN PUNKTEN:  
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 06/2020 > FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

WirkstoffAktuell

---

## INDIKATION

---

Zur Prophylaxe von kardialen Thromboembolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) stehen neben den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit dem direkten Thrombinhemmer Dabigatran und den Faktor-Xa-Hemmern Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban aus der Gruppe der Xabane vier direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) zur Verfügung. Sie sind zugelassen:

- zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nv-VHF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie symptomatischer Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese<sup>1</sup>.

Literatur: 1–6

---

## EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

---

➤ Bei Patienten mit nv-VHF sollte das Schlaganfall- und Blutungsrisiko abgeschätzt werden (z. B. mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- oder dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und dem HAS-BLED-Score). Die Entscheidung für einen VKA oder ein DOAK sollte sich ebenso wie die Auswahl des DOAK nach der klinischen Gesamtsituation, den Begleiterkrankungen und der Komedikation richten. Risiken und möglicher Nutzen des Antikoagulans sollten individuell für den Patienten abgewogen werden. Hinsichtlich der Dosierungen ist den Vorgaben in den Fachinformationen genau zu folgen und sie nicht davon abweichend zu reduzieren, weil eine Dosisreduktion ohne entsprechende Indikation das Risiko für einen Schlaganfall unnötigerweise erhöht (7).

➤ Bei der Auswahl eines DOAK ist u. a. zu berücksichtigen, dass

- nach den Daten der Zulassungsstudien nur für Apixaban im Vergleich zu Warfarin eine Reduktion der Schlaganfälle/Embolien, schweren Blutungen und der Gesamtmortalität nachgewiesen ist; auch unabhängige Übersichtsarbeiten zeigen einen Vorteil von Apixaban im Vergleich zu anderen DOAK (8;9);
- die Gabe von Dabigatran 2 x 150 mg/d bei einem hohen Risiko für ischämische Schlaganfälle angezeigt sein kann;
- für Rivaroxaban im Vergleich zu VKA keine Vorteile nachgewiesen wurden;
- Edoxaban bei steigender Kreatinin-Clearance im Vergleich zu einem gut eingestellten VKA eine abnehmende Wirksamkeit hat (2;10). Für Edoxaban gibt es im Unterschied zu den anderen DOAK kein zugelassenes Antidot.

➤ DOAK statt VKA sollten eingesetzt werden bei Patienten

- mit einem hohen Risiko für intrazerebrale Blutungen, wenn der Nutzen einer Antikoagulation als grundsätzlich größer eingeschätzt wird als das Risiko einer intrazerebralen Blutung;

- mit stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA;
  - mit einem erhöhten Risiko für spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA;
  - für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes nicht möglich ist;
  - mit neu diagnostiziertem nv-VHF, die akut einer Rhythmisierung oder Ablation zugeführt werden sollen, als Alternative zu parenteralen Antikoagulanzen während und unmittelbar nach der Intervention.
- Nur nach eingehender Prüfung sollten DOAK statt VKA angewendet werden bei
- mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance (CrCl) 30–50 ml/min: Dosisreduktion erforderlich bei Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban, nicht bei Apixaban);
  - zusätzlicher Indikation für eine einfache und vor allem für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung;
  - Multimedikation ( $\geq 5$  Arzneimittel): klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln und DOAK sind bisher nur eingeschränkt bekannt und können wegen der fehlenden Möglichkeit von Laborkontrollen nicht erfasst werden.
- Nicht eingesetzt werden sollten DOAK statt VKA bei Patienten
- deren INR unter bereits bestehender Therapie mit VKA stabil im therapeutischen Bereich liegt (INR  $> 70$  % der Zeit im therapeutischen Bereich);
  - mit unsicherer Adhärenz;
  - mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen (z. B. bei Ulcus ventriculi oder duodeni, Ösophagusvarizen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Divertikulitis);
  - mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl  $< 30$  ml/min);
  - im Fall von Edoxaban mit einer normalen Nierenfunktion (11);
  - die Arzneimittel einnehmen, für die als Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)- und P-Glykoprotein (P-gp)-Wechselwirkungen beschrieben sind, sodass laut Fachinformationen eine gleichzeitige Behandlung kontraindiziert ist oder vermieden werden sollte (darunter Dronedaron, Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Ciclosporin, Carbamazepin, Hypericin) (12);
  - mit einem Antiphospholipid-Syndrom, das die Kriterien eines Hoch-Risiko-Profiles erfüllt, wegen des erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse (13); bei Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom, das die Kriterien eines Hoch-Risiko-Profiles nicht erfüllt, sollte der Einsatz von DOAK in jedem Einzelfall kritisch geprüft werden;
  - mit künstlichen Herzklappen (mit mechanischem und biologischem Herzklappenersatz);
  - bei Patienten mit einer gesteigerten Magen-Darm-Passage oder einer anderweitig gestörten Resorptionskapazität, z. B. nach partieller Gastrektomie, sollten die Plasmaspiegel kontrolliert werden, damit eine Unterdosierung vermieden wird.

<sup>1</sup> Weitere zugelassene Indikationen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

# WIRKUNGSWEISE

## DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANZIEN

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Wirkungsweise	direkter reversibler Thrombinhemmer	direkte reversible kompetitive Hemmer von Faktor Xa		
Halbwertszeit	12–14 Stunden (bei Nierenfunktionsstörungen verlängert)	ca. 12 Stunden	ca. 10–14 Stunden	5–9 Stunden bei Jüngeren, 11–13 Stunden bei Älteren
renale Elimination	ca. 85 %	ca. 27 %	ca. 50 %	ca. 33 % unverändert, ca. 33 % nach Inaktivierung
Wirkungseintritt nach	ca. 2 Stunden	ca. 3–4 Stunden	ca. 1–2 Stunden	ca. 2–4 Stunden
Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen	nach 12 bis $\geq$ 48 Stunden	nach 12–24 Stunden	nach 12–24 Stunden	nach 12–24 Stunden
Monitoring	laut pharmazeutischen Herstellern in der Regel nicht notwendig, aber auch durch in der Praxis verfügbare Tests nicht möglich			

Literatur: 1–6

## WIRKSAMKEIT

### Dabigatran

Für die Zulassung bei nv-VHF liegt eine dreiarmlige, randomisierte Studie (RE-LY), in der 110 mg und 150 mg Dabigatran zweimal täglich mit einer adjustierten Dosis Warfarin verglichen wurden, vor (14;15). Die unterschiedlichen Dosierungen von Dabigatran wurden verblindet gegeben, die Gabe von Warfarin war nicht verblindet. Eingeschlossen wurden 18.113 Patienten mit nv-VHF. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer arteriellen Thromboembolie anderer Lokalisation. Als primärer Sicherheitsendpunkt wurden schwere Blutungen festgelegt.

Unter der höheren Dosierung von Dabigatran (2 x 150 mg/d) traten im Vergleich zu Warfarin statistisch signifikant weniger Schlaganfälle oder Thromboembolien auf (Ereignisse pro Jahr: 1,11 % vs. 1,69 % der Patienten;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit und Überlegenheit). Schwere Blutungen waren insgesamt ähnlich häufig; unter Warfarin traten jedoch mehr intrakranielle Blutungen auf, unter Dabigatran 2 x 150 mg/d dagegen mehr gastrointestinale Blutungen. Die Gesamtmortalität war unter Dabigatran 2 x 150 mg/d tendenziell, aber nicht signifikant geringer als unter Warfarin. Die niedrigere Dosierung von Dabigatran (2 x 110 mg/d) verhinderte Schlaganfälle oder Thromboembolien nicht wirksamer als Warfarin (1,53 % vs. 1,69 % pro Jahr;  $p = 0,34$  für Überlegenheit;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit), schwere Blutungen kamen dagegen signifikant seltener vor (2,71 % vs. 3,36 % pro Jahr;  $p = 0,03$ ). Die INR-Werte unter Warfarin lagen dabei durchschnittlich nur

64 % der Zeit im therapeutischen Bereich. Beim Vergleich der Dabigatran-Dosierungen untereinander zeigte sich unter der höheren Dosierung (2 x 150 mg/d) ein statistisch signifikant vermindertes Risiko für Schlaganfälle (hämorrhagisch oder ischämisch) oder systemische Embolien ( $p = 0,05$ ), schwere Blutungen traten unter Dabigatran 2 x 110 mg/d und unter 2 x 150 mg/d ähnlich häufig auf.

Absolut betrachtet war die Reduktion der Schlaganfälle und Thromboembolien gegenüber Warfarin unter Dabigatran 2 x 150 mg/d mit 0,58 % und der schweren Blutungen unter Dabigatran 2 x 110 mg/d mit 0,65 % pro Jahr gering. Unter beiden Dosierungen lagen die Raten hämorrhagischer Schlaganfälle und intrakranieller Blutungen signifikant niedriger als unter Warfarin. Auch die Gesamtrate schwerer und nicht schwerer, aber klinisch relevanter Blutungen war unter beiden Dosierungen von Dabigatran geringer als unter Warfarin.

### Apixaban

In einer doppelblinden, randomisierten Studie ARISTOTLE wurde Apixaban (2 x 5 mg/d) gegen Warfarin in adjustierter Dosis bei 18.201 Patienten mit nv-VHF und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor getestet (16). Als primärer kombinierter Endpunkt wurde das Auftreten eines Schlaganfalls (hämorrhagisch oder ischämisch) oder einer anderen arteriellen Thromboembolie gewertet. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 1,8 Jahren wurde dieser Endpunkt unter Apixaban signifikant seltener beobachtet als unter Warfarin (1,27 % vs. 1,60 %;  $p = 0,01$  für Überlegenheit;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit), was bei Analyse der einzelnen Endpunktkomponenten auf eine Reduktion der Rate an hämorrhagischen

gischen Schlaganfällen zurückzuführen war. Die Raten der ischämischen Schlaganfälle waren in der Apixaban und in der Warfarin-Gruppe nicht signifikant verschieden. Ebenfalls unter Apixaban signifikant verringert waren die Rate schwerer Blutungen (2,13 % vs. 3,09 %;  $p < 0,001$ ) und die Gesamtmortalität (3,52 % vs. 3,94 %;  $p = 0,047$ ). Die INR-Werte unter Warfarin lagen dabei durchschnittlich nur 62 % der Zeit im therapeutischen Bereich. Die Rate gastrointestinaler Blutungen war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

### Edoxaban

Für die Zulassung bei nv-VHF wurde eine randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie vorgelegt, in die 21.105 Patienten mit nv-VHF eingeschlossen wurden (ENGAGE AF-TIMI 48) (10;17). Die Patienten erhielten in drei Behandlungsarmen Edoxaban 1 x 30 mg/d, 1 x 60 mg/d oder Warfarin. Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Zeit bis zum ersten Schlaganfall (hämorrhagisch und ischämisch) oder bis zur ersten arteriellen Thromboembolie, getestet wurde primär auf Nichtunterlegenheit.

Unter der in Europa zugelassenen hohen Dosierung von 1 x 60 mg/d betrug die Inzidenzrate für Schlaganfälle und Thromboembolien 1,18 % pro Jahr, verglichen mit 1,50 % unter Warfarin (modifizierte Intention-to-Treat-Analyse on treatment). Die Nichtunterlegenheit von Edoxaban in hoher Dosierung konnte nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). In der Studie war bei Nichtunterlegenheit eine Testung auf Überlegenheit geplant, die jedoch negativ ausfiel ( $p = 0,08$  in der Intention-to-Treat-Analyse). Die INR-Werte unter Warfarin lagen durchschnittlich nur 65 % der Zeit im therapeutischen Bereich. Die Gesamtsterblichkeit sank unter Edoxaban in hoher Dosierung statistisch nicht signifikant (3,99 % gegenüber 4,35 %;  $p = 0,08$ ). Unter Edoxaban (hohe Dosierung) kam es seltener zu größeren Blutungen als unter Warfarin (2,75 % gegenüber 3,43 %;  $p < 0,001$ ), gastrointestinale Blutungen traten indes signifikant häufiger auf (1,51 % gegenüber 1,23 %;  $p = 0,03$ ) (17). Bei Frauen traten auch nicht schwere, aber dennoch behandlungsbedürftige Blutungen, intrakranielle Blutungen und schwere Nebenwirkungen seltener auf als unter Warfarin (18). Weitergehende Analysen zeigen, dass die Wirksamkeit von Edoxaban mit ansteigender Kreatinin-Clearance abnimmt: So war bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion das Risiko für einen Schlaganfall oder eine Embolie unter Edoxaban höher als unter Warfarin (Hazard Ratio 1,31; 95 % Konfidenzintervall 0,96–1,79). Dies führte zu einem Warnhinweis in den Fachinformationen, nach dem Edoxaban bei Patienten mit „hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden“ sollte (2;10), eine Zahl wird nicht angegeben. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde hat Edoxaban bei Patienten mit einer  $CrCl > 95$  ml/min nicht zugelassen (11).

### Rivaroxaban

Grundlage der Zulassungserweiterung zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei nv-VHF war eine Studie (ROCKET AF), in der 14.264 Patienten doppelblind und randomisiert entweder Rivaroxaban (20 mg/d) oder Warfarin in

adjustierter Dosierung erhielten (19;20). Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war das Auftreten von Schlaganfällen (hämorrhagisch oder ischämisch) und arteriellen Thromboembolien, primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen. Die mediane Behandlungsdauer betrug ca. 1,5 Jahre (590 Tage). Nach einer Nachbeobachtungszeit von im Median knapp zwei Jahren (707 Tagen) zeigte sich in der Intention-to-Treat-Analyse, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Endpunktes Warfarin nicht unterlegen war (2,1 % vs. 2,4 %;  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit). Die INR-Werte unter Warfarin lagen durchschnittlich nur 55 % der Zeit im therapeutischen Bereich. Sequenziell war in der Studie bei Nichtunterlegenheit eine Testung auf Überlegenheit geplant, die jedoch negativ ausfiel.

Schwere Blutungen waren unter Rivaroxaban und Warfarin insgesamt ähnlich häufig. Intrakranielle und tödliche Blutungen traten unter Rivaroxaban statistisch signifikant seltener auf als unter Warfarin (0,5 % vs. 0,7 %;  $p = 0,02$  bzw. 0,2 % vs. 0,5 %;  $p = 0,003$ ), gastrointestinale Blutungen waren dagegen häufiger (3,2 % vs. 2,2 %;  $p < 0,001$ ). Die Gesamtmortalität unterschied sich unter Rivaroxaban und Warfarin nicht.

---

## FRÜHE NUTZENBEWERTUNG NACH § 35A SGB V

---

Für Dabigatran und Rivaroxaban wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt, weil die Wirkstoffe vor Einführung des AMNOG im Jahr 2011 bereits auf dem Markt waren.

### Apixaban

➤ Der Nutzenbewertung lag die multizentrisch durchgeführte Zulassungsstudie ARISTOTLE (siehe unter Wirksamkeit) zugrunde, in der Apixaban gegen den VKA Warfarin untersucht wurde.

➤ Für Apixaban zeigten sich in der Indikation Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nv-VHF geringe, jedoch statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte Gesamtmortalität und ischämische Schlaganfälle gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin. Ein deutlicherer Vorteil zeigte sich bei den Nebenwirkungen, d. h. bei größeren Blutungen und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen.

➤ In den europäischen Studienzentren fiel dieser Vorteil etwas geringer aus. Bei separater Betrachtung der verschiedenen Regionen bzw. der einzelnen Studienzentren sieht man zum Teil deutliche Unterschiede in den Ergebnissen. Als mögliche Ursache hierfür wurden etwa die Unterschiede in der Qualität der INR-Einstellung diskutiert. Auf konkrete Analysen zum Einfluss der Zeit im therapeutischen Ziel-INR-Bereich (TTR) auf die Ergebnisse hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) verzichtet.

➤ Insgesamt kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nv-VHF ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** vorliegt.

## Edoxaban

➤ Der Nutzenbewertung lag die multizentrisch durchgeführte Zulassungsstudie ENGAGE-AF-TIMI 48 (siehe unter Wirksamkeit) zugrunde, in der Edoxaban gegen den VKA Warfarin untersucht wurde.

➤ Für Edoxaban zeigte sich in der Indikation Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nv-VHF hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Morbidität keine Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber Warfarin. Hinsichtlich der Verringerung von systemischen Embolien und ischämischen Schlaganfällen lag kein signifikanter Unterschied vor. Zwar liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban für den Endpunkt hämorrhagische Schlaganfälle vor (0,7 % vs. 1,3 %; jährliche Ereignisrate 0,3 % vs. 0,5 %), jedoch zeigt sich dieser Vorteil weder in der Gesamtrate der Schlaganfälle noch wirkt er sich auf die Gesamtmortalität aus.

➤ Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Edoxaban signifikant seltener auf als unter Warfarin.

➤ Das Ausmaß der in der Gesamtstudie erhobenen Effekte ist aufgrund des Einflusses der TTR auf die Effektgrößen nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bei Patienten mit gut eingestellten INR-Werten sind die positiven Effekte von Edoxaban im Vergleich mit Warfarin in der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie zum Teil deutlich niedriger bzw. nicht mehr vorhanden. Es ist nicht auszuschließen, dass die bereits in der Gesamtstudie gering ausgeprägte Größenordnung der Vermeidung von schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen im deutschen Versorgungskontext ein gegenüber der Studie noch verringertes Ausmaß hat. Als mögliche Ursache hierfür wurden etwa die Unterschiede in der Qualität der INR-Einstellung in den verschiedenen Studienzentren diskutiert.

➤ Insgesamt kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Edoxaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nv-VHF ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vorliegt.

Literatur: 21–25

---

## NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

---

### KONTRAINDIKATIONEN

#### Dabigatran

➤ akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase

➤ Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt

➤ schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min)

➤ gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Dronedaron

➤ künstliche Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie erfordern

#### Apixaban

➤ akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase

➤ Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko

#### Edoxaban

➤ akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase

➤ Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko

➤ nicht eingestellte schwere Hypertonie

➤ Schwangerschaft und Stillzeit

#### Rivaroxaban

➤ akute, klinisch relevante Blutung und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase

➤ Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko

➤ Schwangerschaft und Stillzeit

### WECHSELWIRKUNGEN

#### Dabigatran

➤ Wirkungsverstärkung durch: Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer (u. a. Acetylsalicylsäure, Daueranwendung von NSAR), Inhibitoren von P-gp (u. a. Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol, Clarithromycin)

➤ Wirkungsabschwächung durch Induktoren von P-gp (z. B. Rifampicin, johanniskrauthaltige Präparate, Carbamazepin, Phenytoin)

➤ gleichzeitige Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) erhöhten das Blutungsrisiko in der RE-LY-Studie in allen Behandlungsgruppen

#### Apixaban

➤ verstärkte Wirkung durch Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp, deswegen gleichzeitige Gabe von Azol-Antimykotika wie z. B. Ketoconazol und HIV-Protease-Inhibitoren wie z. B. Ritonavir nicht empfohlen

➤ verminderte Wirkung durch Induktoren von CYP3A4 und P-gp, wie z. B. Rifampicin

➤ Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und NSAR

#### Edoxaban

➤ verstärkte Wirkung durch P-gp-Inhibitoren, deswegen Dosisreduktion (auf 1 x 30 mg/d) bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol; keine Dosisreduktion notwendig bei gleichzeitiger Gabe von Chinidin, Verapamil oder Amiodaron

➤ gleichzeitige Gabe mit anderen P-gp-Inhibitoren, einschließlich HIV-Protease-Inhibitoren nicht untersucht

➤ verminderte Wirkung durch P-gp-Induktoren möglich, wie z. B. Rifampicin

➤ gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen wegen erhöhtem Blutungsrisiko kontraindiziert, gleichzeitige Gabe von niedrig dosiertem (ASS  $\leq$  100 mg/d) möglich, Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel in der Monotherapie erlaubt (allerdings: vermehrt Blutungen), keine Erfahrungen mit einer dualen Therapie, langfristige gleichzeitige Anwendung mit NSAR nicht empfohlen

### Rivaroxaban

➤ Wirkungsverstärkung durch: Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) und HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir; Inhibitoren von CYP3A4 als auch von P-gp), Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR; Vorsicht auch bei gleichzeitiger Verordnung von Makroliden, Amiodaron und Dronedaron (12;26)

## GERINNINGSTESTS

### Dabigatran

➤ keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten

➤ falls klinisch notwendig:

- adaptierte Thrombinzeit (Hemoclot<sup>®</sup>-Test): erlaubt quantitative Bestimmung des Dabigatran-Spiegels im Plasma
- Ecarin-Gerinnungszeit („Ecarin Clotting Time“, ECT): ermöglicht direkte Messung der Wirkung von direkten Thrombininhibitoren, ist allerdings nicht überall verfügbar
- Thrombinneutralisationstests: ermöglichen präzise Bestimmung der Dabigatran-Wirkspiegel
- aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT): ermöglicht nur grobe Abschätzung der Gerinnungshemmung unter Dabigatran; Sensitivität des aPTT-Tests ist insbesondere bei hohen Dabigatran-Plasmaspiegeln eingeschränkt; für eine präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ist die aPTT ungeeignet; eine aPTT > 80 s kurz vor Einnahme der nächsten Dosis weist aber auf eine Überdosierung hin
- Thrombinzeit: selbst bei geringen Plasmaspiegeln signifikant verlängert, erlaubt qualitative Aussage darüber, ob noch Dabigatran im Plasma vorhanden ist; sie ist z. B. geeignet, um vor elektiven Eingriffen sicher zu sein, dass keine Dabigatran-Wirkung mehr vorhanden ist

➤ nicht geeignete Tests:

- Thromboplastinzeit (INR): Dabigatran kann die Thromboplastinzeit verlängern. Ein dynamischer Messbereich, der eine Bestimmung der Dabigatran-Plasmaspiegel ermöglichen würde, kann nicht erreicht werden. Bei einer Umstellung von Dabigatran auf ein Cumarinderivat sollte berücksichtigt werden, dass in Abhängigkeit vom Dabigatran-Restplasmaspiegel der INR-Wert beeinflusst sein kann. Sicher verwertbare INR-Werte sind nach 2–4 Tagen erreichbar.

### Apixaban

➤ keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten

➤ falls klinisch notwendig: kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test, damit können die Plasmaspiegel mit hoher Präzision gemessen werden und signifikante Unter- oder Überdosierungen erfasst werden; allerdings muss berücksichtigt werden, dass der therapeutische Bereich sehr breit ist

### Edoxaban

➤ keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten

➤ falls klinisch notwendig: kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test

### Rivaroxaban

➤ keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten

➤ falls klinisch notwendig: Anti-Xa-Aktivität

## HINWEISE FÜR DIE PRAXIS

### Dabigatran

➤ vor dem Beginn der Behandlung und mindestens einmal jährlich bzw. bei akuten interkurrenten Begleiterkrankungen sowie bei Patienten  $\geq$  75 Jahre: Nierenfunktion überprüfen!

➤ Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis:

[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/\\_node\\_Wirkstoff.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html)

➤ Dabigatran-Hartkapseln nur in der Originalverpackung aufbewahren, nicht z. B. in Pillenboxen oder Medikamentendispensern (27)

### Apixaban

➤ Apixaban enthält Lactose, deswegen sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen

➤ vor dem Beginn der Behandlung: Leberfunktion überprüfen!

➤ Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/\\_node\\_Wirkstoff.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html)

### Edoxaban

➤ vor dem Beginn der Behandlung: Nieren- und Leberfunktion überprüfen!

➤ Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/\\_node\\_Wirkstoff.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html)

### Rivaroxaban

➤ vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen!

➤ Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/\\_node\\_Wirkstoff.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html)

➤ Rivaroxaban 15 mg und 20 mg sollten mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu gewährleisten (gilt nicht für Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg)

➤ Cave: Bei Umstellung von VKA auf Rivaroxaban wird der INR-Wert auch durch Rivaroxaban-Restplasmaspiegel verlängert

## DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANZIEN

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
eingeschränkte Nierenfunktion	Bei einer CrCl < 30 ml/min wird vom Einsatz aller DOAK abgeraten.			
	laut Fachinformation: CrCl < 30 ml/min: kontraindiziert; CrCl 30–50 ml/min und hohes Blutungsrisiko: 2 x 110 mg/d; CrCl 50–80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	laut Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15–29 ml/min: Dosisreduktion 2 x 2,5 mg/d; CrCl ≥ 30 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	laut Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15–50 ml/min: Dosisreduktion 1 x 30 mg/d; CrCl ≥ 50–80 ml/min: 1 x 60 mg/d; bei hoher Kreatinin-Clearance Gabe nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Thromboserisikos	laut Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15–49 ml/min: 1 x 15 mg/d; CrCl 50–80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich
eingeschränkte Leberfunktion	Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von DOAK so restriktiv wie möglich erfolgen.			
	laut Fachinformation: kontraindiziert bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion	laut Fachinformation kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anwenden (Child-Pugh A oder B)	laut Fachinformation: kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anwenden	laut Fachinformation: kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich zirrhoischer Patienten mit Child-Pugh B oder C
ältere Patienten	Dosisreduktion auf 2 x 110 mg/d erwägen bei Patienten von 75–80 Jahren, empfohlen bei Patienten ≥ 80 Jahre	keine Dosisanpassung erforderlich, solange die konkreten Kriterien für eine Dosisreduktion nicht erfüllt sind (s. o.)	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich
Schwangerschaft und Stillzeit	Anwendung nicht empfohlen	Anwendung nicht empfohlen	kontraindiziert	kontraindiziert
Nebenwirkungen	Blutungen, Dyspepsie, Übelkeit, abnorme Leberfunktionstests, Myokardinfarktrate erhöht	Blutungen	Blutungen, auch schwer und tödlich, besonders Schleimhautblutungen (z. B. nasal, gastrointestinal, urogenital), Erhöhung der Leberwerte, gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Gastritis, Dyspepsie)	Blutungen, Tachykardie, Leberfunktionsstörungen, Einschränkungen der Nierenfunktion

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA)	VKA absetzen, Beginn Dabigatran bei INR $\leq 2,0$	VKA absetzen, Beginn Apixaban bei INR $\leq 2,0$	VKA absetzen, Beginn Edoxaban bei INR $\leq 2,5$	VKA absetzen, Beginn Rivaroxaban bei INR $\leq 2,0$
Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)	Kreatinin-Clearance: $\geq 50$ ml/min: Behandlungsbeginn VKA drei Tage vor Ende der Dabigatran-Behandlung; $\geq 30$ bis $< 50$ ml/min: Behandlungsbeginn VKA zwei Tage vor Ende der Dabigatran-Behandlung, da Dabigatran zu erhöhten INR-Werten führen kann, INR-Test frühestens zwei Tage nach dem Ende der Dabigatran-Behandlung	gleichzeitige Gabe über mindestens zwei Tage, dann INR-Wert bestimmen; gleichzeitige Gabe weiterführen bis INR $\geq 2,0$	Edoxaban in halbierter Dosierung (1 x 30 mg/d bzw. 1 x 15 mg/d) und VKA gleichzeitig bis INR $\geq 2,0$ ; Aufsättigungsdosis von VKA nicht empfohlen! Bestimmung des INR-Wertes kurz vor Einnahme von Edoxaban, um Einfluss von Edoxaban auf INR-Wert zu minimieren	gleichzeitige Gabe mit üblicher Anfangsdosierung des VKA bis INR $\geq 2,0$ ; zuverlässige INR-Bestimmung frühestens 24 Stunden nach letzter Einnahme von Rivaroxaban
Antidot (nur zur Anwendung im Krankenhaus) Indikation	Idarucizumab  Notfalloperationen, dringende Eingriffe; lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutungen	Andexanet alfa  lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen	kein Antidot zugelassen	Andexanet alfa  lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen
Vorgehen bei Blutungen	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, ggfs. Idarucizumab	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, ggfs. Andexanet alfa	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, ggfs. PPSB, Dialyse nicht effektiv	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, ggfs. Andexanet alfa
vor invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen	absetzen, je nach Nierenfunktion und Blutungsrisiko möglichst 1–4 Tage vorher	absetzen, je nach Blutungsrisiko des Eingriffs möglichst 24–48 Stunden vorher	absetzen, möglichst 24 Stunden vorher	absetzen, möglichst 24 Stunden vorher
Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko (z. B. Kataraktoperationen, Koronarangiographie, ambulante zahnärztliche Operationen)	eventuell orale Antikoagulation weiterführen			



# KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) <sup>1</sup>	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr (Euro) <sup>3,4</sup>
-----------	----------	-------------------------------	-----------------------------	---------------------------------------

## Vitamin-K-Antagonisten

Phenprocoumon	Marcoumar® 3 mg <sup>5</sup> Tabletten	3 <sup>6</sup>	3 mg/d <sup>7</sup> (1,5–4,5 mg/d)	66,50 <sup>8</sup> (33,25 <sup>8</sup> –99,75 <sup>8</sup> )
Phenprocoumon	Generikum 3 mg Tabletten	3 <sup>6</sup>	3 mg/d <sup>7</sup> (1,5–4,5 mg/d)	57,62 (28,81–86,43)
Phenprocoumon	Falithrom® 3 mg Filmtabletten	3 <sup>6</sup>	3 mg/d <sup>7</sup> (1,5–4,5 mg/d)	70,85 (35,42–106,27)
Phenprocoumon	Falithrom® 1,5 mg mite Filmtabletten	3 <sup>6</sup>	3 mg/d <sup>7</sup> (1,5–4,5 mg/d)	90,81 (45,41–136,22)
Warfarin-Natrium	Coumadin® 5 mg Tabletten	7,5 <sup>6,9</sup>	2,5–10 mg/d <sup>10</sup>	36,03 <sup>8</sup> –144,10 <sup>8</sup>

## DOAK

Apixaban	Eliquis® 5 mg Filmtabletten	10 <sup>6</sup>	2 x 5 mg/d	921,04 <sup>8</sup>
Dabigatranetexilat	Pradaxa® 150 mg Hartkapseln	300 <sup>6</sup>	2 x 150 mg/d	1089,16 <sup>8</sup>
Edoxaban	Lixiana® 60 mg Filmtabletten	60 <sup>6</sup>	1 x 60 mg/d	849,44
Rivaroxaban	Xarelto® 20 mg Filmtabletten	20 <sup>6</sup>	1 x 20 mg/d	1024,27 <sup>8</sup>

Stand Lauertaxe: 15.10.2020

<sup>1)</sup> nach GKV-Arzneimittelindex (28); <sup>2)</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (FI); <sup>3)</sup> Kostenberechnung bezogen auf die Dosierung der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;

<sup>4)</sup> Kosten für Erhaltungsdosis; <sup>5)</sup> preisgünstiger Import des Originalpräparates Marcoumar®; <sup>6)</sup> oral; <sup>7)</sup> Initialdosis: Tag 1: 6–9 mg/d, Tag 2: 6 mg/d;

<sup>8)</sup> preisgünstiger Import; <sup>9)</sup> parenteral; <sup>10)</sup> Initialdosis: 2,5–5 mg/d.

**Hinweis:** Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

---

# LITERATUR

---

1. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2019.
2. Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Lixiana® Filmtabletten". Stand: Juni 2020.
3. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: August 2020.
4. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 5 mg Filmtabletten". Stand: August 2020.
5. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 110 mg Hartkapseln". Stand: Dezember 2019.
6. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: Dezember 2019.
7. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR et al.: Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2779-2790.
8. Lopez-Lopez JA, Sterne JAC, Thom HHZ et al.: Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017; 359: j5058.
9. Oral anticoagulants in atrial fibrillation. Warfarin or apixaban, depending on the clinical situation. *Prescrire Int* 2019; 28: 159-160.
10. EMA: Lixiana® - Edoxaban: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002629/WC500189047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf) (letzter Zugriff: 19. Oktober 2020). Doc.Ref.: EMA//321083/2015; London, 23. April 2015.
11. Daiichi Sankyo Inc.: Full prescribing information "Savaysa™ (Edoxaban) tablets for oral use": [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206316s002lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316s002lbl.pdf) (letzter Zugriff: 19. Oktober 2020). Stand: September 2015.
12. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al.: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393.
13. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bayer Pharma AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH: Apixaban (Eliquis), Dabigatranetexilat (Pradaxa), Edoxaban (Lixiana/Roteas) und Rivaroxaban (Xarelto): Die Anwendung wird bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse nicht empfohlen: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190523.pdf> (letzter Zugriff: 19. Oktober 2020). Rote-Hand-Brief vom 23. Mai 2019.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
15. EMA: Pradaxa® – Dabigatran etexilate: European Public Assessment Report (Assessment Report – Variation): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000829/WC500110875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf) (letzter Zugriff: 19. Oktober 2020). Doc.Ref.No.: EMA/CHMP/203468/2011; London, 9. Juni 2011.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
17. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Edoxaban - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-903/2015-10-28\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Edoxaban.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-903/2015-10-28_Nutzenbewertung-IQWiG_Edoxaban.pdf) (letzter Zugriff: 19. Oktober 2020). Köln, Auftrag: A15-29, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 334, Stand: 28. Oktober 2015.
19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
20. EMA: Xarelto® – Rivaroxaban): European Public Assessment Report (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000944/WC500120735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf) (letzter Zugriff: 19. Oktober 2020). Doc.Ref.No.: EMA/42547/2012 ; London, 22. September 2011.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apixaban: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/57/#beschluesse> (letzter Zugriff 19. Oktober 2020). Beschlussdatum: 20. Juni 2013.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Edoxaban: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2458/> (letzter Zugriff: 19. Oktober 2020). Beschlussdatum: 21. Januar 2016.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Andexanet alfa: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/#beschluesse> (letzter Zugriff: 19. Oktober 2020). Beschlussdatum: 20. Februar 2020.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Apixaban: <https://www.kbv.de/html/3022.php>. Zuletzt geprüft: 19. Oktober 2020.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Edoxaban: <http://www.kbv.de/html/20544.php>. Zuletzt geprüft: 19. Oktober 2020.
26. Stöllberger C, Finsterer J: Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. Herz 2015; 40 Suppl 2: 140-145.
27. FDA: FDA Drug Safety Communication: Special storage and handling requirements must be followed for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-special-storage-and-handling-requirements-must-be-followed-pradaxa> (letzter Zugriff: 19. Oktober 2020). 29. März 2011.
28. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Berlin: DIMDI, 2020.

## IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung  
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin  
Telefon 030 4005-0, [info@kbv.de](mailto:info@kbv.de), [www.kbv.de](http://www.kbv.de)

**Druck:** Kern GmbH

**Stand:** 17.10.2020

**Fotos:** © iStock: kate\_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

ALLE AUSGABEN ONLINE  
SOWIE INFORMATIONEN  
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:  
[www.wirkstoff-aktuell.de](http://www.wirkstoff-aktuell.de)