



Direkte orale Antikoagulanzen Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien

Bisherige Standardtherapie für die Akutbehandlung tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien ist die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) nach einer initialen Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulan. Auch in der anschließenden Erhaltungstherapie über mindestens drei bis sechs Monate gelten VKA bisher als Standard zur Prophylaxe früher Rezidive tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE). Mit den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban steht eine Alternative mit einem neuen Wirkprinzip sowohl zur Akuttherapie als auch zur Erhaltungstherapie zur Verfügung. Hinsichtlich des Auftretens thromboembolischer Rezidive wurde für einzelne DOAK eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu den VKA gezeigt, hinsichtlich schwerer Blutungen eine Reduktion.

Den praktischen Vorteilen einzelner DOAK einer von Beginn an oralen Behandlung und der fehlenden Notwendigkeit einer Dosisadjustierung stehen fehlende Antidota für die Faktor-Xa-Antagonisten und die Abhängigkeit ihrer Pharmakokinetik von der Nierenfunktion gegenüber.

Bei guter Einstellung der Gerinnungshemmung unter der Therapie mit einem VKA besteht keine Indikation zur Umstellung auf ein DOAK. Direkte Vergleiche zwischen den DOAK liegen nicht vor. DOAK zeigen umso geringere Vorteile, je besser die Patienten auf VKA eingestellt sind.

Indikation

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–5)

Akutbehandlung

- Sofort nach Diagnosestellung einer TVT sollte mit einer Antikoagulation begonnen werden, bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit auch bereits vor endgültiger Sicherung der Diagnose durch eine Bildgebung.
- Dies gilt für die diagnostizierten asymptomatischen wie für die symptomatischen Thrombosen und LE.
- Patienten mit einer Venenthrombose jedweder Lokalisation und Morphologie sollen nicht immobilisiert werden, es sei denn zur Linderung starker Schmerzen.
- Ziel der Initialtherapie ist
 1. die Verhinderung einer LE,
 2. die Verhinderung eines appositionellen Thrombuswachstums,
 3. die Verbesserung der Voraussetzungen für eine Thrombusauflösung durch die körpereigene Fibrinolyse, um das Risiko eines postthrombotischen Syndroms zu verringern.
- Zu Beginn der Antikoagulanzen-therapie sollten ein Basisgerinnungsstatus (INR, PTT, TZ, Fibrinogen, D-Dimere) inklusive Thrombozytenzahl erhoben und die Nierenfunktion bestimmt werden.
- Eine Kontrolle der Thrombozytenzahl zur Erkennung einer heparininduzierten Thrombozytopenie vom Typ II (HIT II) ist nur noch bei längerfristiger Gabe von unfractioniertem Heparin (UFH) erforderlich. Bei akuter HIT II sollen nur die in dieser Situation zugelassenen Antikoagulanzen eingesetzt werden. Bei früherer HIT II können alle Antikoagulanzen mit Ausnahme des auslösenden Heparins gegeben werden. Wurde der Patient innerhalb der letzten 8 Wochen mit Heparinen behandelt, sollte die Thrombozytenzahl am Tag nach Beginn

einer Heparin-Gabe (UFH oder niedermolekulares Heparin (NMH)) kontrolliert werden, um eine Vorimmunsierung durch die vorhergehende Heparin-Gabe auszuschließen.

- Bei Verwendung von VKA zur initialen Antikoagulation soll die Therapie unter Berücksichtigung von Komorbiditäten oder Kontraindikationen parenteral mit einem NMH oder Fondaparinux begonnen werden. Der Beginn der überlappenden Therapie mit einem VKA soll gleichzeitig erfolgen. Sobald der INR-Wert $> 2,0$ liegt, ist eine alleinige Therapie mit einem VKA möglich. Unter engmaschigen Kontrollen des INR-Wertes sollte die Therapie solange optimiert werden bis ein INR von $2,0-3,0$ erreicht ist.
- Die DOAK Apixaban und Rivaroxaban können bereits initial zur Akutbehandlung ohne vorangegangene Therapie mit einem parenteralen Antikoagulans eingesetzt werden. Vor dem Einsatz von Dabigatran oder Edoxaban muss mindestens 5 Tage Heparin verabreicht werden.
- Die Studien belegen für Apixaban und Rivaroxaban gegenüber Enoxaparin/Warfarin eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich symptomatischer venöser thromboembolischer Rezidive. Subgruppenanalysen zeigen, dass bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 28 kg/m^2 thromboembolische Rezidive unter Apixaban seltener auftreten als unter Warfarin. Hinsichtlich der Reduktion schwerer Blutungen im Vergleich zu Warfarin liegen nur für Apixaban konsistente positive Ergebnisse vor; für Rivaroxaban sind sie unterschiedlich (Tabelle 2).
- Für Dabigatran und Edoxaban wurde hinsichtlich der Verhinderung von thromboembolischen Rezidiven Nichtunterlegenheit gezeigt. Eine signifikante Reduktion schwerer Blutungen war nicht nachzuweisen (Tabelle 2).
- Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sollten dosisadjustiert UFH (unter Kontrolle des aPTT) oder NMH (unter Kontrolle des Anti-Xa-Assay) erhalten. Dabigatran ist bei diesen Patienten kontraindiziert, bei $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ auch Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban.

Für Patienten mit Blutungsrisiken sind initial UFH eine Therapieoption, da mit Protamin ein spezifisches Antidot verfügbar ist.

- Patienten mit einer Lungenembolie und hämodynamischer Instabilität sollten initial UFH erhalten. Zeitnah sollte dann eine thrombolytische Arzneimitteltherapie durchgeführt werden.

Erhaltungstherapie

- Nach der initialen Antikoagulation sollte eine Erhaltungstherapie für einen Zeitraum von 3–6 Monaten erfolgen.
- Ziel der Erhaltungstherapie ist die Verhinderung eines frühen Rezidivs einer TVT bzw. LE. VKA sind weiterhin Therapiestandard. Dabei wird die Dosis auf eine INR zwischen $2,0$ und $3,0$ angepasst. In Studien ist als VKA überwiegend Warfarin geprüft worden; die Halbwertszeit ist für Phenprocoumon länger als für Warfarin. Bei einem Einsatz eines DOAK muss beachtet werden, dass für Apixaban und Rivaroxaban eine Dosisreduktion vorgenommen werden muss, für Dabigatran und Edoxaban ist dies nicht erforderlich.
- INR-Selbstmessungen verbessern die Einstellung in den INR-Zielbereich. Sie verringern Rezidive, senken aber nicht das Blutungsrisiko. Das wurde für Patienten mit Vorhofflimmern und mechanischem Herzklappenersatz nachgewiesen und gilt auch für Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE).
- Die DOAK zeigen bezüglich der Wirksamkeit gegenüber VKA eine Nichtunterlegenheit. Bezüglich der Sicherheit zeigt nur Apixaban bei TVT und LE eine signifikante Reduktion schwerer Blutungen, Rivaroxaban nur in der Indikation LE.
- Den praktischen Vorteilen einzelner DOAK einer von Beginn an oralen Behandlung und der fehlenden Notwendigkeit einer Gerinnungskontrolle und Dosisadjustierung sowie dem fehlenden Risiko einer HIT II stehen der Nachteil fehlender Antidota für die Faktor-Xa-Antagonisten und die Abhängigkeit ihrer Pharmakokinetik von der Nierenfunktion gegenüber. Die renale Elimination der DOAK ist wirkstoffspezifisch unterschiedlich; entsprechende Dosisreduktionen oder Kontraindikationen bei eingeschränkter Nierenfunktion sind zu beachten (Tabelle 4).

Verlängerte Erhaltungstherapie

- Nach 3–6 Monaten soll eine Entscheidung über die Beendigung oder Fortführung der Antikoagulation getroffen werden.
- Das geschätzte Rezidivrisiko ist bei Patienten mit temporärem Risikofaktor (z. B. Trauma, OP, Schwangerschaft) geringer als bei fortbestehendem Risiko (z. B. aktive Tumorerkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, TVT oder LE in der Eigen- oder Familienanamnese). Das Rezidivrisiko muss gegen das geschätzte Blutungsrisiko abgewogen werden und ist für Patienten mit TVT und LE zu diesem Zeitpunkt ähnlich groß.

- VKA verursachen bei INR-Zielwerten von 2,0–3,0 bei 1–3 % der Patienten pro Jahr schwere Blutungen. Bei deutlich geringerer Wirksamkeit hat sowohl eine „Low-dose“-VKA-Therapie mit INR 1,5–2,0 als auch eine Therapie mit ASS 100 mg (bei nur leicht erhöhter Blutungsneigung) keinen gesicherten Stellenwert in der Erhaltungstherapie. ASS ist zudem für diese Indikation nicht zugelassen.
- Alle DOAK sind auch für die verlängerte Erhaltungstherapie zugelassen. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban zeigten gegenüber Placebo in der verlängerten Sekundärprophylaxe eine signifikante Reduktion der thromboembolischen Rezidive. Apixaban wies in einer zusätzlich zur Standardprophylaxedosis (2 x 5 mg/d) getesteten niedrigeren Prophylaxedosis (2 x 2,5 mg/d) kein erhöhtes Blutungsrisiko bei erhaltener Wirksamkeit auf. Vergleichende Studien zu einem VKA liegen aber nur für Dabigatran vor. Hinsichtlich der Reduktion des thromboembolischen Rezidivs ist Dabigatran Warfarin nicht unterlegen und zeigt auch keine signifikante Reduktion von schweren Blutungen. Für Edoxaban liegen nur Daten aus einer Post-hoc-Analyse vor. Weder hinsichtlich einer Reduktion des thromboembolischen Rezidivs noch hinsichtlich der Verminderung schwerer Blutungen ergeben sich aus diesen Analysen Hinweise für einen Vorteil von Edoxaban gegenüber Warfarin.

Venenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett

- In der Schwangerschaft soll jeder Verdacht auf eine Venenthrombose so weit abgeklärt werden (primär mittels Sonografie), dass immer eine therapeutische Entscheidung erfolgen kann.
- Bei Indikation für eine Antikoagulation soll diese mindestens 6 Wochen postpartal fortgeführt werden.
- Das Risiko einer TVT ist während einer Schwangerschaft 4-fach erhöht. Die D-Dimere sind bereits physiologisch erhöht. Daher sind bei Thromboseverdacht direkt die Kompressionssonografie bzw. bei Verdacht auf Beckenvenenthrombose die Duplexsonografie indiziert. Bei Verdacht auf isolierte Beckenvenenthrombose kann alternativ eine MR-Phlebografie ohne Kontrastmittel eingesetzt werden.
- Therapie der Wahl ist die Antikoagulation mit NMH. VKA können Embryopathien, Fetopathien und peripartale Blutungen verursachen und sollen daher möglichst nicht eingesetzt werden. In der Stillperiode ist aber Warfarin erlaubt. DOAK sind plazentagängig und können in die Muttermilch übergehen. Wegen unzureichender Erfahrungen sind DOAK in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Bei einer Kontraindikation für Heparine kann Fondaparinux eingesetzt werden. Bei HIT II sind Danaparoid sowie Fondaparinux zugelassen.

- NMH ist bis zum Ende der Schwangerschaft und für 6 Wochen postpartal, mindestens aber 3 Monate in therapeutischer Dosis und danach – je nach Verlauf – ggf. in intermediärer oder prophylaktischer Dosis indiziert. Bei erneuter Schwangerschaft nach früherer VTE wird von Beginn an zu einer prophylaktischen Antikoagulation geraten.

Venenthrombose bei Tumorpatienten

- NMH sind zur Erhaltungstherapie bei Tumorpatienten mit VTE zugelassen und werden in Leitlinien für 3–6 Monate empfohlen, weil sie in Studien verglichen mit VKA zu weniger Blutungen geführt und auch die Prognose der Tumorerkrankung verbessert haben. In den Zulassungsstudien der DOAK zur Therapie von TVT/LE waren Patienten mit aktiven Tumorerkrankungen unterrepräsentiert (< 10 %). Für diese spezifische Patientenpopulation mit erhöhtem Blutungsrisiko sind sie somit nicht ausreichend untersucht worden.
- Art und Dauer der Antikoagulation nach VTE sollten sich nach der Tumorerkrankung und dem Blutungsrisiko richten.
- Die Dosis kann entweder durchgängig therapeutisch erfolgen oder nach 4 Wochen auf drei Viertel der therapeutischen Dosis reduziert werden. Grundsätzlich ist bei tumorassoziierter VTE das Rezidivrisiko höher einzuschätzen als das Blutungsrisiko. Bei Thrombozytopenie < 50.000/mm³ oder erhöhtem Blutungsrisiko anderer Genese ist die NMH-Dosis zu reduzieren.
- Eine verlängerte Erhaltungstherapie nach 3- bis 6-monatiger Heparinisierung ist sinnvoll, solange die Tumorerkrankung weiter aktiv ist und keine Kontraindikationen bestehen. Anstelle von NMH können auch VKA oder DOAK eingesetzt werden, vergleichende Studien jenseits der ersten 6 Monate in dieser Indikation fehlen aber.

Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Da die Wirkstoffe Dabigatran und Rivaroxaban bereits vor Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 in den Markt eingeführt waren, erfolgten keine Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Für Apixaban und Edoxaban hat der G-BA in der Indikation „Therapie und anschließende Prophylaxe der VTE“ jeweils eine frühe Nutzenbewertung durchgeführt, deren Ergebnisse in der Folge dargestellt sind.

Apixaban (6;7)

- Zur Bewertung des Zusatznutzens für die Initialbehandlung mit anschließender Erhaltungstherapie bis längstens 6 Monate nach einer TVT oder LE wurden

die Ergebnisse der Phase-III-Studie AMPLIFY herangezogen. VKA wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Apixaban beim kombinierten Endpunkt „schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ und dem Endpunkt „schwere Blutungen“. Der absolute Unterschied beim Endpunkt „schwere Blutungen“ zugunsten von Apixaban lag bei 1,2 % (0,6 % vs. 1,8 %; ARR 1,2 %; RR 0,31 [95 % Konfidenzintervall (CI) 0,17–0,55]). In allen sonstigen Kategorien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor. Daraus resultierte für die untersuchte Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

- Bei Patienten mit einem BMI über 28 kg/m² zeigte sich zwar ein beträchtlicher Vorteil bei den symptomatischen nicht tödlichen TVT. Ohne die Unterteilung nach BMI war dieser Morbiditätsvorteil jedoch nicht mehr statistisch signifikant.
- Bei Patienten mit einem BMI unter 28 kg/m² zeigte sich in der Summe kein Zusatznutzen. Es traten zwar weniger schwere Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin auf, dafür aber auch mehr symptomatische nicht tödliche LE.
- Für die Langzeitprophylaxe nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung, wenn eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist, waren für die frühe Nutzenbewertung VKA als zVT festgelegt. Die AMPLIFY-Extension-Studie verglich Apixaban in den Dosierungen von 2 x 2,5 mg/d und 2 x 5 mg/d nur mit Placebo. Hier unterschied sich die Rate an schweren Blutungen in beiden Vergleichsarmen statistisch nicht signifikant voneinander bei einem Morbiditätsvorteil zugunsten von Apixaban. Da für den Vergleich mit VKA keine Daten vorlagen, war für den G-BA ein Zusatznutzen nicht belegt.

Edoxaban (8;9)

- Für das Anwendungsgebiet „Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ konnte für Edoxaban gegenüber der zVT Warfarin in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen nicht belegt werden.
- Bezüglich der Unterteilung in Initialbehandlung und Langzeitprophylaxe wurde in der der Bewertung zugrunde liegenden Studie HOKUSAI-VTE zwar unterschieden, welche Patienten aufgrund transienter Risikofaktoren eher für eine zeitlich begrenzte Therapie von 3–6 Monaten in Frage kamen und welche Patienten aufgrund persistierender Risikofaktoren eher für eine längere Prophylaxe (12 Monate) prädisponiert waren. Die Entscheidung über die tatsächliche Behandlungsdauer während der Studie blieb aber den Prüfärzten

vorbehalten und stimmte sehr oft nicht mit der Erstein-schätzung überein. Auswertungen getrennt nach Initialtherapie und Langzeitprophylaxe waren auch wegen unzureichender Studiendaten des Warfarin-Arms nicht möglich. Der G-BA zog daher die Gesamtpopulation der HOKUSAI-VTE-Studie für eine Bewertung des Zusatznutzens heran.

- In den Endpunkten Mortalität (Gesamtmortalität) und VTE-Rezidiv (symptomatische TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) sowie dessen Einzelkomponenten (LE mit oder ohne symptomatische TVT, symptomatische TVT) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Für den Endpunkt schwere Blutungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Edoxaban signifikant seltener als unter Warfarin auf (8,4 % vs. 9,7 %; HR 0,85 [95 % CI 0,74–0,98]; p = 0,026). Die durch die Behandlung mit Edoxaban erzielte absolute Risikoreduktion von 1,3 % wurde als eine im Ausmaß nicht relevante Vermeidung anderer Nebenwirkungen bewertet, sodass anhand der Größenordnung des Effektes für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen gegenüber Warfarin abgeleitet wurde.
- Auf der Basis der vorliegenden Daten unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung wird der Zusatznutzen gegenüber einer Therapie mit VKA als nicht belegt angesehen.

Wirkungsweise

Tabelle 1

	Dabigatran (10;11)	Apixaban (12;13)	Edoxaban (14-16)	Rivaroxaban (17-20)
Wirkungsweise	direkter reversibler Thrombinhemmer	direkte reversible Hemmer von Faktor Xa		
Halbwertszeit	12–14 Stunden (bei Nierenfunktionsstörungen verlängert), regelmäßige Einnahme erforderlich	ca. 12 Stunden, regelmäßige Einnahme erforderlich	ca. 10–14 Stunden, regelmäßige Einnahme erforderlich	5–9 Stunden bei Jüngeren, 11–13 Stunden bei Älteren, regelmäßige Einnahme erforderlich
renale Elimination	ca. 85 %	ca. 27 %	ca. 50 %	ca. 33 % unverändert, ca. 33 % nach Inaktivierung
Wirkungseintritt	nach ca. 2 Stunden	nach ca. 3–4 Stunden	nach ca. 1–2 Stunden	nach ca. 2–4 Stunden
Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen ¹	nach 12 bis ≥ 48 Stunden, abhängig von der Nierenfunktion (siehe u. a. Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen in der Fachinformation (10))	nach 12–24 Stunden		
Monitoring	in der Regel nicht notwendig, aber auch durch üblicherweise eingesetzte Gerinnungstests nicht möglich			

¹Richtwerte; bei Überdosierung oder – wegen der bekannt großen Streuung der Blutspiegel – im Einzelfall auch unter adäquater Dosierung können die Zeiten bis zur Normalisierung auch länger ausfallen.

Wirksamkeit

Tabelle 2: Studien zur Anwendung von DOAK in der Akutbehandlung und Erhaltungstherapie venöser Thromboembolien (21-25)

Studie	Studiendesign	Patienten	Dosis	Dauer	Wirksamkeit	Sicherheit
RE-COVER (Dabigatran)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	2539	Enoxaparin/Dabigatran 150 mg b.i.d. nach 5 Tagen Heparin-gabe vs. Enoxaparin/Warfarin	6 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-rezidiv/assoziierter Todesfall: 2,4 % Dabigatran, 2,1 % Warfarin (HR 1,10; 95 % CI 0,65–1,84); p < 0,001 ¹	schwere Blutungen: 1,6 % Dabigatran, 1,9 % Warfarin (HR 0,82; 95 % CI 0,45–1,48); p = 0,38 ²
RE-COVER II (Dabigatran)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	2589	Enoxaparin/Dabigatran 150 mg b.i.d. nach 5 Tagen Heparin-gabe vs. Enoxaparin/Warfarin	6 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-rezidiv/assoziierter Todesfall: 2,7 % Dabigatran, 2,3 % Warfarin (HR 1,13; 95 % CI 0,69–1,85); p = 0,0002 ¹	schwere Blutungen: 1,2 % Dabigatran, 1,7 % Warfarin (HR 0,69; 95 % CI 0,36–1,32); nicht signifikant ²
EINSTEIN-DVT (Rivaroxaban)	randomisiert, offen, Nichtunterlegenheit	3449	Rivaroxaban 15 mg b.i.d. für 3 Wochen, danach 20 mg/d vs. Enoxaparin/Warfarin	3, 6 oder 12 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-rezidiv: 2,1 % Rivaroxaban, 3,0 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,68; 95 % CI 0,44–1,04); p < 0,001 ¹	schwere Blutungen: 0,8 % Rivaroxaban, 1,2 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,65; 95 % CI 0,33–1,30); p = 0,21 ²
EINSTEIN-PE (Rivaroxaban)	randomisiert, offen, Nichtunterlegenheit	4832	Rivaroxaban 15 mg b.i.d. für 3 Wochen, danach 20 mg/d vs. Enoxaparin/Warfarin	3, 6 oder 12 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-rezidiv: 2,1 % Rivaroxaban, 1,8 % Enoxaparin/Warfarin (HR 1,12; 95 % CI 0,75–1,68); p = 0,003 ¹	schwere Blutungen: 1,1 % Rivaroxaban, 2,2 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,49; 95 % CI 0,31–0,79); p = 0,003 ²
AMPLIFY (Apixaban)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	1196	Apixaban 10 mg b.i.d. für 7 Tage, danach 5 mg b.i.d. vs. Enoxaparin/Warfarin	6 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-rezidiv/assoziierter Todesfall: 2,3 % Apixaban, 2,7 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,84; 95 % CI 0,60–1,18); p < 0,0001 ¹	schwere Blutungen: 0,6 % Apixaban, 1,8 % Enoxaparin/Warfarin (HR 0,31; 95 % CI 0,17–0,55); p < 0,0001 ²
HOKUSAI-VTE (Edoxaban)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	8240	Edoxaban 30 mg/d oder 60 mg/d nach 5 Tagen Heparin-gabe vs. Enoxaparin/Warfarin	3 Monate	symptomatisches venöses Thromboembolie-rezidiv: 3,2 % Edoxaban, 3,5 % Warfarin (HR 0,89; 95 % CI 0,70–1,13); p < 0,001 ¹	schwere Blutungen: 1,4 % Edoxaban, 1,6 % Warfarin (HR 0,84; 95 % CI 0,51–1,21); p = 0,35 ²

¹Test auf Nichtunterlegenheit; ²Test auf Überlegenheit

Tabelle 3: Studien zur Anwendung von DOAK in der verlängerten Erhaltungstherapie venöser Thromboembolien (25-28)

Studie	Studiendesign	Patienten	Dosis	Dauer	Wirksamkeit	Sicherheit
RE-MEDY (Dabigatran)	randomisiert, doppelblind, Nichtunterlegenheit	2615	Dabigatran 150 mg b.i.d. vs. Warfarin	3–36 Monate nach initial 3 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolie-rezidiv/assoziierter Todesfall: 1,8 % Dabigatran, 1,3 % Warfarin (HR 1,44; 95 % CI 0,78–2,64); p = 0,014 ¹	schwere Blutungen: 0,9 % Dabigatran, 1,8 % Warfarin (HR 0,52; 95 % CI 0,27–1,02); p = 0,06 ²
RE-SONATE (Dabigatran)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Nichtunterlegenheit	1343	Dabigatran 150 mg b.i.d. vs. Placebo	3–36 Monate nach initial 3 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolie-rezidiv/assoziierter Todesfall: 0,4 % Dabigatran, 5,6 % Warfarin (HR 0,08; 95 % CI 0,02–0,25); p < 0,001 ¹	schwere Blutungen: 0,3 % Dabigatran, 0 % Placebo (HR nicht verfügbar); p = 1,0 ²
EINSTEIN-EXT (Rivaroxaban)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Nichtunterlegenheit	1196	Rivaroxaban 20 mg/d vs. Placebo	6–12 Monate nach initial 6–12 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolierезidiv: 1,3 % Rivaroxaban, 7,1 % Placebo (HR: 0,18; 95 % CI 0,09–0,39); p < 0,001 ¹	schwere Blutungen: 0,7 % Rivaroxaban, 0 % Placebo (HR nicht verfügbar); p = 0,11 ²
AMPLIFY-EXT (Apixaban)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Nichtunterlegenheit	2486	Apixaban 2,5 mg b.i.d. oder 5 mg b.i.d. vs. Placebo	12 Monate nach initial 6–12 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolie-rezidiv/assoziierter Todesfall: 3,8 % Apixaban 2,5 mg, 4,2 % Apixaban 5 mg, 11,6 % Placebo (HR 0,33; 95 % CI 0,22–0,48; HR 0,36; 95 % CI 0,25–0,53); p < 0,0001 ¹	schwere Blutungen: 0,2 % Apixaban 2,5 mg, 0,1 % Apixaban 5 mg, 0,5 % Placebo (HR 0,49; 95 % CI 0,09–2,64; HR 0,25; 95 % CI 0,03–2,24); nicht signifikant ²
HOKUSAI-EXT (Edoxaban)	Post-hoc-Analyse	3320	Edoxaban 30 mg/d oder 60 mg/d vs. Warfarin	12 Monate nach initial 3 Monaten Behandlung	symptomatisches venöses Thromboembolierезidiv: < 0,1 % Edoxaban, 0,1 % Warfarin (HR nicht verfügbar); p-Wert nicht verfügbar ¹	schwere Blutungen: 0,3 % Edoxaban, 0,4 % Warfarin (HR 0,83; 95 % CI 0,26–2,73); p-Wert nicht verfügbar ²

¹Test auf Nichtunterlegenheit; ²Test auf Überlegenheit

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen¹

Tabelle 4

	Dabigatran (10;11;29)	Apixaban (12;13;29)	Edoxaban (14-16;29)	Rivaroxaban (17-20;29)
eingeschränkte Nierenfunktion	Bei einer CrCl < 30 ml/min kein Einsatz eines DOAK. nach 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	nach Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15–29 ml/min: Anwendung nur mit Vorsicht; CrCl ≥ 30 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	nach Fachinformation: CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15–50 ml/min: Dosisreduktion 1 x 30 mg/d; CrCl ≥ 50–80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich Bei hoher Kreatinin-Clearance Gabe nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Thromboserisikos.	nach 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. kontraindiziert bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion	Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von DOAK so restriktiv wie möglich erfolgen. 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) Patienten mit erhöhten Leberenzymen (Alanin-Aminotransferase (ALT)/ Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2-Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs (upper limit of normal; ULN) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x ULN): Anwendung mit Vorsicht. Vor Beginn der Behandlung mit Apixaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.	Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von DOAK so restriktiv wie möglich erfolgen. kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anwenden Patienten mit erhöhten Leberenzymen (Alanin-Aminotransferase (ALT)/ Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2-Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs (upper limit of normal; ULN) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten ≥ 1,5 x ULN): Anwendung mit Vorsicht. Vor Beginn der Behandlung mit Edoxaban sollten die Leberwerte bestimmt werden.	Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von DOAK so restriktiv wie möglich erfolgen. kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child-Pugh B oder C
ältere Patienten	Dosisreduktion auf 2 x 110 mg/d erwägen bei Patienten 75–80 Jahre, empfohlen bei Patienten ≥ 80 Jahre	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich
Schwangerschaft und Stillzeit	Anwendung nicht empfohlen	Anwendung nicht empfohlen	kontraindiziert	kontraindiziert
relevante 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

¹Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

relevante Wechselwirkungen	kontraindiziert zusammen mit starken P-gp-Inhibitoren wie Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron, Tacrolimus Vorsicht bei leichten bis mäßigen P-gp-Inhibitoren wie Chinidin, Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin und P-gp-Induktoren wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin	gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren nicht empfohlen, z. B. Azol-Antimykotika und HIV-Protease-Inhibitoren Vorsicht bei CYP3A4- und P-gp-Induktoren wie Phenobarbital, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin	P-gp-Inhibitoren: Dosisreduktion auf 1 x 30 mg/d bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol P-gp-Induktoren: Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut	Anwendung mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren nicht empfohlen, z. B. Azol-Antimykotika und HIV-Protease-Inhibitoren Vorsicht bei CYP3A4- und P-gp-Induktoren wie Phenobarbital, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin
Antidot	Idarucizumab	in klinischer Prüfung		
Vorgehen bei Blutungen	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, Idarucizumab, PPSB	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, PPSB, Dialyse nicht effektiv		
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) (30,31)	eventuell orale Antikoagulation weiterführen			
Hinweise für die Praxis	<ul style="list-style-type: none"> vor dem Beginn der Behandlung und mindestens einmal jährlich bzw. bei akuten interkurrenten Begleiterkrankungen sowie bei Patienten ≥ 75 Jahre: Nierenfunktion überprüfen! Patientenausweis ausstellen (www.pradaxa.de) (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017) Dabigatran-Hartkapseln nur in der Originalverpackung aufbewahren, nicht z. B. in Pillenboxen oder Medikamentendispensern Schulungsmaterial für Ärzte: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/dabigatran-pradaxa-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017) 	<ul style="list-style-type: none"> 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: Nierenfunktion überprüfen! Patientenausweis ausstellen (https://www.b-ms.de/patients/risk_minimization_material/Documents/ELIQUIS_Patientenpass.pdf) (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017) Patienten über fehlendes Antidot aufklären Schulungsmaterial für Ärzte: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Wirkstoff/functions/E_node.html;jsessionid=759509154CA3F87C8BD6307709D567CFE_1_cid344 (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017) 	<ul style="list-style-type: none"> vor dem Beginn der Behandlung: Nieren- und Leberfunktion überprüfen! Patientenausweis ausstellen (https://www.daiichi-sankyo.de/fileadmin/daiichi-sankyo-contents/DS_DE/Downloads/2015_08_03_Therapiepass_FINAL.pdf) (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017) Patienten über fehlendes Antidot aufklären Schulungsmaterial für Ärzte: http://www.bfarm.de/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Wirkstoff/functions/E_node.html;jsessionid=759509154CA3F87C8BD6307709D567CFE_1_cid344 (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017) 	<ul style="list-style-type: none"> vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen! Patientenausweis ausstellen (https://www.antithrombose.de/service/broschueren) (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017) Rivaroxaban 15 mg und 20 mg müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu gewährleisten Cave: bei Umstellung von VKA auf Rivaroxaban fälschlicherweise erhöhte INR-Werte nach der Einnahme von Rivaroxaban möglich Patienten über fehlendes Antidot aufklären Schulungsmaterial für Ärzte: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/rivaroxaban-xarelto-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (letzter Zugriff: 11. Oktober 2017)

Kosten

Antikoagulantien				
Wirkstoff	Präparat	DDD ¹	Dosis ^{2,3}	Kosten pro Tag [€] ^{4,5,6}
NM-Heparine				
Certoparin-Natrium	Mono Embolex® 8000 I.E. Therapie Sicherheitsspritze Injektionslösung in Fertigspritze	3000 E. anti-Xa	2 x 8000 I.E. anti-Xa/d s.c.	18,50
Dalteparin-Natrium	Fragmin® 7500 I.E., 15.000 I.E. Injektionslösung in Fertigspritze	2500 E. anti-Xa	2 x 100 I.E. anti-Xa/kg KG/d 1 x 200 I.E. anti-Xa/kg KG/d s.c.	18,26 ^{7,8} 18,62 ^{7,8}
Enoxaparin-Natrium	Clexane® 8000 I.E., 10.000 I.E. Injektionslösung in Fertigspritze	2000 E. anti-Xa	1 x 150 I.E. anti-Xa/kg KG/d 2 x 100 I.E. anti-Xa/kg KG/d s.c.	11,66 ^{7,8} 18,04 ^{7,8}
Enoxaparin-Natrium	Biosimilar (Inhixa®) 8000 I.E., 10.000 I.E. Injektionslösung in Fertigspritze	2000 E. anti-Xa	1 x 150 I.E. anti-Xa/kg KG/d 2 x 100 I.E. anti-Xa/kg KG/d s.c.	11,03 ⁸ 18,47 ⁸
Nadroparin-Kalzium	Fraxiparine® 0,8 ml (7600 I.E.) Injektionslösung in Fertigspritze	2850 E. anti-Xa	2 x 0,7 ml/d (\pm 2 x 6650 I.E. anti-Xa/d) s.c.	17,55 ⁷
Nadroparin-Kalzium	Fraxodi® 19.000 I.E./ml 0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze	2850 E. anti-Xa	1 x 0,7 ml/d (\pm 1 x 13.300 I.E. anti-Xa/d) s.c.	19,89
Reviparin-Natrium	Clivarodi® 17.178 I.E./ml 0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze	1430 E. anti-Xa	> 60 kg: 1 x 0,6 ml/d (\pm 1 x 10.307 I.E. anti-Xa/d) s.c.	18,27
Tinzaparin-Natrium	Innohep® 20.000 I.E./ml 0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze	3500 E. anti-Xa	1 x 175 I.E. anti-Xa/kg KG/d s.c.	11,15 ^{7,8}
UF-Heparine				
Heparin-Kalzium	Generikum 12.500 I.E. Injektionslösung in Ampulle	10.000 E	Bolus: 5000 I.E. Erhaltung: 1000 I.E./h i.v.	8,39 ⁹
Heparin-Natrium	Heparin-Natrium Braun® 25.000 I.E./5 ml Injektions-/Infusionslösung in Durchstechflasche	10.000 E	Bolus: 80 I.E./kg KG Erhaltung: 18 I.E./kg KG/h i.v.	4,74 ^{8,9}
Heparin-Natrium	Generikum 250.000 I.E./10 ml Injektionslösung in Durchstechflasche	10.000 E	Bolus: 5000 I.E. Erhaltung: 1000 I.E./h i.v.	2,72 ⁹
Pentasaccharid				
Fondaparinux-Natrium	Arixtra® 7,5 mg/0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze	2,5 mg	1 x 7,5 mg/d s.c.	14,72 ⁷
Fondaparinux-Natrium	Generikum 7,5 mg/0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze	2,5 mg	1 x 7,5 mg/d s.c.	14,94

Antikoagulanzen				
Wirkstoff	Präparat	DDD ¹	Dosis ^{2,3}	Kosten pro Tag [€] ^{4,5,6}
Vitamin-K-Antagonisten				
Phenprocoumon	Marcoumar® 3 mg ¹⁰ Tabletten	3 mg	Tag 1: 6–9 mg/d Tag 2: 6 mg/d Erhaltung: 1,5–4,5 mg/d p.o.	0,10 – 0,30 ⁷
Phenprocoumon	Generikum 3 mg Tabletten	3 mg	Tag 1: 6–9 mg/d Tag 2: 6 mg/d Erhaltung: 1,5–4,5 mg/d p.o.	0,08 – 0,24
Phenprocoumon	Falithrom® 1,5 mite Filmtabletten	3 mg	Tag 1: 6–9 mg/d Tag 2: 6 mg/d Erhaltung: 1,5–4,5 mg/d p.o.	0,13 – 0,38
Warfarin- Natrium	Coumadin® 5 mg Tabletten	7,5 mg	initial: 2,5–5 mg/d Erhaltung: 2,5–10 mg/d p.o.	0,10 – 0,41 ⁷
DOAK				
Apixaban	Eliquis® 2,5 mg, 5 mg Filmtabletten	10 mg	Tag 1–7: 2 x 10 mg/d Erhaltung: 2 x 5 mg/d 2 x 2,5 mg/d p.o.	2,65 ⁷ 2,65
Dabigatran- etexilat	Pradaxa® 150 mg Hartkapseln	300 mg	2 x 150 mg/d p.o.	3,07 ⁷
Edoxaban	Lixiana® 60 mg Filmtabletten	60 mg	1 x 60 mg/d p.o.	2,52 ⁷
Rivaroxaban	Xarelto® 20 mg Filmtabletten	20 mg	Tag 1–21: 2 x 15 mg/d Erhaltung: 1 x 20 mg/d p.o.	3,01 ⁷

Stand Lauertaxe: 01.10.2017

¹Nach (32); ²Dosierung gemäß Fachinformation (FI) adaptiert nach Angaben der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (2); ³die in den FI angegebenen Therapieschemata sind zu beachten; ⁴Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁵Kosten für Erhaltungsdosis; ⁶Kosten wurden nur für die Therapie venöser thromboembolischer Erkrankungen berechnet; für die Prophylaxe können sich andere Dosierungen und damit andere Kosten ergeben; ⁷preisgünstiger Import; ⁸Berechnung für eine 70 kg schwere Person; ⁹Kosten für Spritzen, Nadeln und Infusionsbesteck nicht enthalten; ¹⁰preisgünstiger Import des Originalpräparates Marcoumar® 3 mg Tabletten.

Für HIT-Patienten steht noch Danaparoid zur Prophylaxe der tiefen Venenthrombosen und zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen zur Verfügung.

Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Detaillierte Informationen zum Anwendungsgebiet und zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen (Prophylaxe oder Therapie von TVT und LE). Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (Langfassung): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf. AWMF-Leitlinien-Register Nr 065/002; Stand: 10 Oktober 2015. Letzter Zugriff: 11. Oktober 2017.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (Kurzfassung): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002k_S2k_VTE_Venenthrombose-Lungenembolie_2017-04.pdf. AWMF-Leitlinien-Register Nr 065/002; Stand: 10 Oktober 2015. Letzter Zugriff: 11. Oktober 2017.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing - clinical guideline: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg144>. Last updated: November 2015.
4. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM et al.: Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 32-67.
5. Konstantinides SV: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3145-3146.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apixaban (neues Anwendungsgebiet): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_BAnz.pdf. 19. Februar 2015.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Apixaban: <http://www.kbv.de/html/14093.php>. Letzter Zugriff: 11. Oktober 2017.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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/downloads/39-261-2458/2016-01-21_AM-RL-XII_Edoxaban_2015-08-01-D-174_BAnz.pdf. 21. Januar 2016.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Edoxaban: <http://www.kbv.de/html/20544.php>. Letzter Zugriff: 11. Oktober 2017.
10. Ingelheim B: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: Februar 2017.
11. Ingelheim B: Fachinformation "Pradaxa® 110 mg Hartkapseln". Stand: Februar 2017.
12. Pfizer BMS: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2017.
13. Pfizer BMS: Fachinformation "Eliquis® 5 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2017.
14. Daiichi-Sankyo: Fachinformation "Lixiana® 15 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2017.
15. Daiichi-Sankyo: Fachinformation "Lixiana® 30 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2017.
16. Daiichi-Sankyo: Fachinformation "Lixiana® 60 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2017.
17. Bayer: Fachinformation "Xarelto® 15-20 mg Filmtabletten Starterpackung". Stand: Juni 2017.
18. Bayer: Fachinformation "Xarelto® 15 mg Filmtabletten". Stand: August 2017.
19. Bayer: Fachinformation "Xarelto® 10 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2017.
20. Bayer: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: August 2017.
21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
23. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al.: Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764-772.
24. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH et al.: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-1297.
25. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
26. Raskob G, Ageno W, Cohen AT et al.: Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol* 2016; 3: e228-236.
27. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-718.
28. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
29. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulanzen Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®). 2. überarbeitete Auflage. Berlin: AkdÄ, September 2016.
30. Merriman E, Tran H: Antiplatelet drugs, anticoagulants and elective surgery. *Australian Prescriber* 2011; 34: 139-143.
31. Oral and Dental Expert Group: Dental management of patients with medical conditions: <http://www.tg.org.au> (Login erforderlich). Therapeutic guidelines: oral and dental Version 2 Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2012. Letzter Zugriff: 11. Oktober 2017.
32. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Berlin 2017.