

Update NOAK: Perioperatives „Switching“, Medikamenteninteraktionen und Adhärenz

J. KOSCIELNY, E. RUTKAUSKAITE, GERINNUNGSAMBULANZ MIT HÄMOPHILIEZENTRUM IM AMBULANTEN GESUNDHEITZENTRUM (AGZ), CHARITÉ, UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Neueste Erkenntnisse erfordern die Aktualisierung früherer Empfehlungen zum perioperativen Einsatz von NOAK (nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen). Auf Grundlage der pharmakokinetischen Profile der NOAK wird in Abhängigkeit von Nierenfunktion, ggf. Leberfunktion sowie individuellem und eingriffsspezifischem Blutungsrisiko der Patienten eine präoperative Pausierung von 24 bis 96 Stunden je nach verwendetem NOAK empfohlen. Für Patienten mit Periduralkatheter gelten ähnliche Intervalle. Elektive Eingriffe sollten entsprechend verschoben werden. Ein bereits präoperativ beginnendes „Bridging“ mit NMH (eigentlich „Switching“) sollte wegen signifikant erhöhter Blutungsrisiken und anderer Komplikationen bei gleichem Thromboembolierisiko unterbleiben. Postoperativ können einige NOAK frühestens nach sechs bis acht Stunden, nach größeren Eingriffen bzw. höherem Blutungsrisiko sogar erst nach 24 bis 72 Stunden wieder verabreicht werden. Bei erhöhtem venösen Thromboembolierisiko oder Schlaganfallrisiko bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern kann in diesem Zeitraum eine postoperative passagere (überbrückende) NMH-Gabe erfolgen.

Medikamenteninteraktionen unter NOAK betreffen meist die Absorption, den Transport und die Elimination der Substanzen. Hierbei sind substanzspezifische Einschränkungen und Empfehlungen zu beachten. Um im klinischen Alltag eine sichere und schnelle Information, auch über NOAK in Kombination mit anderen Medikamenten im perioperativen Management, zu erhalten, sind webbasierte, unabhängige Informationsportale sehr hilfreich.

Die Non-Adhärenz von Medikamenten ist weltweit verbreitet, gefährlich und geht mit hohen Folgekosten einher. Unabhängig von den Zulassungsstudien zu den NOAK (Adhärenz bei der Therapie akuter venöser Thromboembolien zwischen 94 und 99%) liefern erste Register und Metaanalysen ernüchternde Ergebnisse zur Adhärenz und Verbesserung der Adhärenz der NOAK in der Langzeitanwendung.

Orale Antikoagulanzen werden für einen breiten Einsatz bei Langzeitanwendungen genutzt. Zunehmend werden die etablierten Vitamin-K-Antagonisten in den großen internistischen Indikationen (Schlaganfall- und Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern, Behandlung und Prophylaxe von Beinvenenthrombose und Lungenembolie) durch die direkt wirkenden oralen Antikoagulanzen (NOAK) Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran abgelöst bzw. ersetzt. Dabigatran erhielt in der EU im September 2011, Rivoraxaban im Dezember 2011, Apixaban im Januar 2013 und Edoxaban im August 2015 die Arzneimittelzulassung für die genannten Indikationen (1-10).

Durch den breiter werdenden Einsatz steigt die Zahl der NOAK-Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen. Eine präspezifizierte Analyse der RELY-Studie beispielsweise zeigte, dass innerhalb von 24 Monaten nach Therapiebeginn bei ungefähr 25% der Studienteilnehmer unter Dabigatran ein invasiver

Eingriff geplant wurde oder ein Notfalleingriff erfolgte (1).

In der präoperativen Phase stellt sich daher häufig die wichtige Frage nach dem weiteren diagnostischen und therapeutischen Handeln:

- wann und wie lange sollten NOAK im Rahmen eines Eingriffs abgesetzt werden?

Noch nicht für alle NOAK stehen Antidote perioperativ zur Verfügung. Daher existieren unterschiedliche Empfehlungen und/oder Leitlinien zum perioperativen Management mit NOAK (11-22). Diese basieren nicht auf prospektiven (randomisierten) klinischen Studien, aber auf Registerdaten aus dem Klinikalltag (23-28). Die bisherigen Ergebnisse dieser Register zeigen einheitlich klinisch relevante Nachteile von präoperativen „Switching“-Prozeduren.

Weiterhin sind ungefähr 7% der unerwünschten Medikamentenwirkungen auf Medikamenteninteraktionen zurückzuführen; ihre Häufigkeit nimmt exponentiell mit der Zahl der gleichzeitig verabreichten Medikamente zu (29, 30). Um im klinischen Alltag eine sichere und schnelle Information, auch über NOAK in Kombination mit anderen Medikamenten im perioperativen Management, zu erhalten, sind webbasierte, unabhängige Informationsportale sehr hilfreich.

Die Non-Adhärenz von Medikamenten ist weltweit verbreitet, gefährlich und teuer in ihren Folgen. Nach einem WHO-Report verhalten sich in den entwickelten Ländern nur durchschnittlich 50% der Patienten mit chronischen Erkrankungen adhärent (31). Die entstehenden Kosten durch Non-Adhärenz werden für das US-amerikanische Gesundheitssystem auf ca. 300 Mrd. Dollar pro Jahr geschätzt. Das sind etwa 13% der Gesamtkosten des US-Gesundheitssystems (32). Der wesentliche Kostentreiber sind vermeidbare Krankenhausaufenthalte, die auf ca. 100 Mrd.

Dollar zu beziffern sind. In Deutschland werden diese Kosten auf 7,5 bis 10 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (33).

Präoperatives Management von NOAK

Die EHRA (European Heart Rhythm Association) hat für das periinterventionelle und -operative Management von NOAK Empfehlungen publiziert (11), die auch Patienten mit Niereninsuffizienz berücksichtigen. Im Folgenden werden diese und andere Empfehlungen zusammengefasst.

In der Regel erfordert die perioperative bzw. periinterventionelle Phase ein rechtzeitiges Pausieren der NOAK: Dabei ist die im Vergleich zu den NMH normalerweise etwa um den Faktor 2 verlängerte Halbwertszeit zu beachten, da die Elimination der NOAK teilweise über die Nieren stattfindet. Gemäß der Pharmakokinetik der Substanzen sollte bei Patienten mit gesunder Nierenfunktion ein präoperatives Pausieren von 24 Stunden ausreichend sein; dann sind ca. 2 bis 2,5 Halbwertszeiten verstrichen und damit nicht mehr als

25% der Substanzen im Plasma nachweisbar sein.

Tabelle 1: Zeitpunkt der letzten NOAK-Einnahme (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) vor elektiven Eingriffen

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Blutungsrisiko	
	Gering	Hoch
≥80	≥24 h	≥48 h
50-80	≥24 h	≥48 h
30-50	≥24 h	≥48 h
15-30	≥36 h	≥48 h
<15	kontraindiziert	kontraindiziert

Dieses Vorgehen ist für Operationen mit geringem Blutungsrisiko praktikabel (17, 43). Lediglich der Thrombininhibitor Dabigatran mit einer mittleren Halbwertszeit von 13,4 Stunden bei einer physiologischen glomerulären Filtrationsrate (GFR) von > 80 ml/min hat nach 24 Stunden Pause noch keine zwei Halbwertszeiten durchlaufen.

Im Zweifelsfall sollte bei erhöhtem Blutungsrisiko die Therapie 36 bis 48 Stunden

vor der Operation unterbrochen werden. Dieser Zeitrahmen war in der Studie von Healey *et al.* (1), in der als Subgruppenanalyse der RELY-Studie das periinterventionelle Pausieren von Dabigatran untersucht wurde, mit einer signifikant niedrigeren Blutungsrate im Vergleich zum Aussetzen von Warfarin verbunden. Die Empfehlung entspricht der gängigen Praxis bei präoperativer Antikoagulation mit NMH. Die empfohlene 12-stündige Pause bei prophylaktischer (und halbtherapeutischer) Anwendung von NMH ergibt ebenfalls ein Intervall von ca. zwei Halbwertszeiten (17).

Patienten mit Niereninsuffizienz benötigen eine verlängerte Einnahmepause, da alle NOAK zumindest zu einem Anteil von 25% renal eliminiert werden. Je nach Schweregrad der Niereninsuffizienz wird für die Faktor-Xa-Inhibitoren ein Zeitintervall von 48 bis 72 Stunden empfohlen. Dies entspricht ca. vier bis fünf Halbwertszeiten.

Dabigatran, welches zu 80% über die Niere eliminiert wird, wäre in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance für ca. 72 bis

96 Stunden abzusetzen (11, 17, 44). Niereninsuffiziente Patienten sollten perioperativ aufgrund des hohen diagnostischen Graubereichs des Kreatinins eher mit der gemessenen oder berechneten Kreatinin-Clearance überwacht werden.

Zudem kann es präoperativ in dieser Situation ausnahmsweise sinnvoll sein, die Plasmaspiegel der NOAK zu bestimmen: Es eignen sich insbesondere die „diluted thrombin time“ (DTT) für die Spiegelbestimmung von Dabigatran und die Bestimmung der kalibrierten Anti-Xa-Aktivität für die FXa-Inhibitoren (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban). Auch wenn die Plasmaspiegel nicht streng mit dem Blutungsrisiko korrelieren müssen, können diese für die Risikoabschätzung vor Operationen von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko hilfreich sein.

Patienten, für deren postoperative Schmerztherapie die Anlage von Periduralkathetern (PDKs) notwendig ist, bedürfen ebenfalls einer ihrer Nierenfunktion angepassten präoperativen NOAK-Pause;

diese erfolgt weitestgehend nach den genannten Empfehlungen (17, 44).

Tabelle 2: Zeitpunkt der letzten NOAK-Einnahme (Dabigatran) vor elektiven Eingriffen

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Blutungsrisiko	
	Gering	Hoch
≥80	≥24 h	≥48 h
50-80	≥24 - 48 h	≥48 – 72 h
30-50	≥48-72 h	≥96 h
15-30	kontraindiziert	kontraindiziert
<15	kontraindiziert	kontraindiziert

Bei Zweifeln über den letzten Einnahmezeitpunkt kann auch in dieser Situation eine Plasmaspiegelbestimmung für die Entscheidungsfindung hilfreich sein.

Grundsätzlich sollte aus Sicht der Autoren in unklaren Fällen von einer rückenmarksnahen Anästhesie (Spinalanästhesie, Periduralanästhesie [PDA]) Abstand genommen werden, um das Risiko schwerer neurologischer Komplikationen durch spinal-epidurale Hämatom gering zu halten.

Hinzu kommt, dass derzeit in Deutschland ein spezifisches Antidot nur für Dabigatran (Idarucizumab), jedoch nicht für Faktor-Xa-Inhibitoren zugelassen ist. Daher ist neben der chirurgischen Entlastung eine notfallmäßige Reversierung der Antikoagulanzenwirkung noch nicht für alle NOAK möglich. Zudem sind mit der überwachten intravenösen Analgesie (Vollnarkose) schmerztherapeutische Alternativen (PCA) verfügbar. In einer unklaren Gerinnungssituation muss also das Risiko einer rückenmarksnahen Anästhesie/Analgesie nicht eingegangen werden. In den Tabellen 1 und 2 finden sich die Empfehlungen für das perioperative Management aller genannten NOAK. Für Patienten unter NOAK mit rückenmarksnahem Peridural-katheter zur Regionalanästhesie gelten die in Tabelle 3 aufgeführten Intervalle.

Kein präoperatives „Swichting“ von NOAK

Vom in der Praxis (12-14) durchaus üblichen „Bridging“ der präoperativen NOAK-Pause mit NMH (eigentlich „Switching“) wird nachdrücklich abgeraten (11, 18-22, 45, 46), da dieses mit vorhersagbaren Risiken verbunden ist. In der Praxis sollte die unterschiedliche Bedeutung der Begriffe beachtet und diese korrekt verwendet werden.

<p>„Bridging“</p>	<p>Überlappende Überbrückung einer periinterventionellen oralen Antikoagulation mit VKA durch s.c.-Gabe von NMH oder UFH bis zur Wiederaufnahme der ursprünglichen Antikoagulation.</p>
<p>„Switching“</p>	<p>In der Regel ohne Wirkungsüberlappung erfolgreicher Wechsel von einem Antikoagulationsregime (z.B. s.c. NMH) zu einem anderen (z.B. NOAK)</p>

Tabelle 3: Die empfohlenen Zeitintervalle für die Einzelsubstanzen vor bzw. nach neuroaxialen Verfahren – Auszug aus DGAI-Leitlinie

Substanz	Halbwertszeit	Vor Punction**/ Katheterentfernung	Nach Punction/ Katheterentfernung
Dabigatran (max. 1 x 150 - 220mg/d)	14-17h; \$	28-34h	6h
Dabigatran (max. 2 x 150mg/d)#	14-17h; \$	56-85h	6h
Rivaroxaban (1 x 10mg/d)	11-13h; (\$),§	22-26h	4-5,5h
Rivaroxaban (2 x 15mg/d, 1 x 20mg/d)#	11-13h; (\$),§	44-65h	4-5,5h
Apixaban (2 x 2,5mg/d)	10-15h; (\$),§	26-30h	5-7h
Apixaban (2 x 5mg/d)#	10-15h; (\$),§	40-75h	5-7h
Edoxaban (1 x 30mg/d)	10-14h; (\$),§	20-28h	6-7h
Edoxaban (1 x 60 mg/d)#	10-14h; (\$),§	40-60h	6-7h

** unter ASS Gabe sollten zusätzliche Antikoagulanzen 4-5 HWZ vor Punction/ Katheterentfernung pausiert werden, während ASS weitergegeben werden kann.

\$: CAVE: Halbwertszeit wesentlich von der Nierenfunktion abhängig

(\$) = CAVE: Halbwertszeit mäßig von der Nierenfunktion abhängig

\$ = CAVE: Halbwertszeit deutlich von der Nierenfunktion abhängig

§ verlängertes Zeitintervall bei eingeschränkter Leberfunktion möglich

individuelle Risiko-Nutzenabwägung

Aufgrund der Halbwertszeiten der NOAK sind die zu überbrückenden Zeitintervalle in der Regel kurz. Um thromboembolische Komplikationen zu verhindern, ist ein effektiveres Vorgehen als das genannte

Pausieren der NOAK-Therapie bisher nicht nachgewiesen. Eine Gabe unterschiedlicher Antikoagulanzen präoperativ und präinterventionell sollte daher unterbleiben.

Tabelle 4: Perioperative „Major bleedings“ unter NOAK (24, 25, 27, 28, 47)

Antikoagulanz	„switching“	kein „switching“	Signifikanz
Dabigatran (28)	6,5	1,8	p < 0,001
Rivaroxaban (24) (Apixaban)	2,7	0,5	P = 0,010
Dabigatran (27)	-	1,8	
Dabigatran (47)	-	0,6	
Dabigatran (25)	5,0	1,3	p < 0,0001

Neuere Publikationen, in denen die Daten aus den Zulassungsstudien einzelner NOAK analysiert wurden, berichten über keine Senkung der Rate thromboembolischer Komplikationen durch „Switching“, wohl aber von einem signifikant erhöhten Risiko

periinterventioneller Blutungen (Tab. 4): So betrug in der Auswertung von Douketis et al. (47) die Rate größerer Blutungen bei Patienten, die im Dabigatran-Arm ein medikamentöses „Switching“ erhielten 6,5% versus 1,8% (p<0,001) ohne „Switching“.

Die Raten thromboembolischer Ereignisse und schwerer embolischer Komplikationen waren zwischen den Gruppen mit 1,2% und 0,6%, ($p=0,16$) sowie 0,5% und 0,3% ($p=0,46$) nicht unterschiedlich - ein Hinweis dafür, dass die periinterventionelle Therapie mit Dabigatran kein „Switching“ mit Heparinen erfordert. Einschränkend ist jedoch zu beachten, dass der überwiegende Anteil der in dieser Studie untersuchten Operationen und Interventionen aus ambulanten, tageschirurgischen Eingriffen, Zahnoperationen und diagnostischen Prozeduren bestand, so dass eine Generalisierung auf größere operative Eingriffe nicht direkt erlaubt ist.

Die fehlende Notwendigkeit eines präinterventionellen „Switchings“ unterstreichen auch „real life“-Daten aus einem sächsischen Anwendungsregister. Dort wurden die Blutungsraten nach NOAK-Einnahme analysiert (23, 24, 48). Die Mehrheit der hier untersuchten Patienten nahm Rivaroxaban ein. Bei insgesamt 863 Interventionen und kleineren Operationen wurden drei größere Blutungen in der Gruppe der

Patienten ohne „Switching“ mit Heparinen versus sieben größere Blutungen mit „Switching“ (0,5% vs. 2,7%, $p=0,010$) festgestellt.

Für Dabigatran wurde in einer prospektiven Kohortenstudie (27) mit einer hohen Medikationsadhärenz von 77% eine Blutungsrate von 1,8% (95%-Konfidenzintervall: 0,7-3,0; 10 von 541 Patienten) beobachtet. Die einzige thromboembolische Komplikation war eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA) (0,2%; 95%-Konfidenzintervall: 0-0,5). Die letzte Dabigatran-Gabe war in dieser Untersuchung 24, 48 oder 96 Stunden präoperativ (46%, 37% und 6%) erfolgt. Bei 40% der Patienten betrug die erste postoperativ verabreichte Dosis von Dabigatran 75 mg.

In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie wurden Patienten unter Dabigatran und elektiver Operation einem standardisierten Unterbrechungsprotokoll unterzogen und laboranalytisch überwacht. Dabei zeigten sich perioperativ geringe Blutungs- und TIA-Raten von jeweils 0,6% (28).

Daten aus dem ORBIT-AF-Register (25) bestätigten ebenfalls die deutlich höhere Blutungsinzidenz und weitere Komplikationen des „Switchings“ in der Patientengruppe mit Dabigatran (7% vom Gesamtkollektiv unter oraler Antikoagulation). Majorblutungen kamen häufiger bei Patienten mit „Switching“ im Vergleich zu Patienten ohne „Switching“ vor (5,0% versus 1,3%, adjustierte OR 3,84, $p < 0,0001$). Die Inzidenz von Myokardinfarkten, ischämischen Hirninfarkten oder systemischen Embolien, größeren Blutungen, Hospitalisation oder Tod innerhalb von 30 Tagen war signifikant häufiger in der Gruppe mit „Switching“ (13% versus 6,3%, adjustierte OR 1,94, $p = 0,0001$).

In einer Subgruppen-Analyse der Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE) wurde der Effekt einer Unterbrechung der Antikoagulation (>24 Stunden bis zu 7 Tage Pause) versus keiner Unterbrechung (≤ 24 Stunden) untersucht. Dabei war kein Unterschied in der Rate größerer Blutungen zwischen den Gruppen vor diagnostischen Interventionen und kleineren Opera-

tionen (1,58% vs. 1,65% (OR 1,023, 95% KI:0,639-1,636) zu verzeichnen (43). Bei den diagnostischen Interventionen und kleineren Operationen handelte es sich jedoch überwiegend um Endoskopien des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts sowie Zahnextraktionen und Operationen am Auge, so dass eine Verallgemeinerung auf andere operative Eingriffe, die eine höhere chirurgische Invasivität haben, nicht möglich ist.

Zudem traten interessanterweise thromboembolische Komplikationen (Schlaganfall, systemische Embolien, Myokardinfarkt) in einem Risiko-adjustierten Vergleich der Gruppen „ohne Unterbrechung“ in der Warfarin-Gruppe signifikant öfter auf (43). Die Untersuchung legt demnach die Schlussfolgerung nahe, dass die fortgeführte Antikoagulation mit Apixaban (Unterbrechung weniger als 24 Stunden) bei kleineren Operationen und diagnostischen Interventionen nicht mehr Blutungen verursacht als eine längere Antikoagulationspause. Für Edoxaban fehlen noch perioperative Registerdaten.

Postoperatives Management von NOAK

Die postoperative Wiederaufnahme der Antikoagulation mit NOAK erfolgte in den zitierten Studien in der Regel am OP-Tag abends oder am 1. bis 2. postoperativen Tag. Dieses Vorgehen kann für die Mehrheit der Operationen, vor allem bei denen ohne erhöhtes Blutungsrisiko, sicher empfohlen werden.

Die postoperativen Zeitintervalle für NOAK unterscheiden sich von denen zur Thromboseprophylaxe nach elektiver Hüft- und Knie-TEP. Denn die Dosierungen der NOAK zur Thromboseprophylaxe nach elektiver Hüft- und Knie-TEP sind deutlich geringer als die Dosierungen, die z.B. bei Vorhofflimmern oder bei Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien erforderlich sind.

Bei Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko, liegenden PDKs für die postoperative Schmerztherapie oder bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz scheint eine spätere Wiederaufnahme der NOAK-Therapie angezeigt (49). Dies kann mit

einem kurzzeitigen Wechsel der postoperativen Thrombose- bzw. Schlaganfallprophylaxe auf ein NMH („Switching“) erreicht werden. Vor allem Patienten mit Peridural-kathetern, welche postoperativ meist für drei bis fünf Tage verbleiben, sollten die NOAK-Einnahme erst nach Entfernung des PDK wieder beginnen.

Vergleicht man die Empfehlungen zum perioperativen Management einer Antikoagulationsbehandlung für Patienten unter VKA und NOAK, so scheint ein „Bridging“ von VKA zumindest vor Operationen und Interventionen mit Blutungsrisiko indiziert, während wahrscheinlich für NOAK aufgrund der kurzen Unterbrechungsintervalle ein „Switching“ nicht erforderlich ist. Dies gilt mit Einschränkung, so lange umfassendere Daten aus der „real life“-Anwendung von NOAK bei Operationen und Interventionen mit einem erhöhten Blutungsrisiko noch fehlen. Möglicherweise stellt dies aber einen wichtigen Unterschied im Management zwischen VKA und NOAK generell dar. Zukünftig könnte dies insgesamt auch das präoperative

Management von Patienten unter therapeutischer Antikoagulation mit NOAK vereinfachen.

Für die postoperative Phase kann ein kurzzeitiger Wechsel („Switching“) auf NMH oder UFH, wie es seit vielen Jahren für VKA bekannt ist und praktiziert wird, vor allem bei Risikokonstellationen, z.B. akuter perioperativer Verschlechterung von Nieren- oder Leberfunktion, perioperativen Blutungen, großen Wundflächen, etc., indiziert sein (15, 16). Für die Mehrzahl der Interventionen und Patienten jedoch wird ein Wiederbeginn der NOAK-Einnahme am ersten oder zweiten Tag nach dem Eingriff die postoperative Antikoagulation einfacher und standardisierter zu gestalten sein.

Perioperative OP-Verschiebung und NOAK

Muss ein operativer Eingriff bei einem mit NOAK behandelten Patienten aus organisatorischen, medizinischen oder anderen Gründen länger als 24 bis 48 Stunden

verschoben werden, finden sich in den aktuellen Leitlinien keine weiteren Angaben zum präoperativen Antikoagulationsmanagement. Die genannten Empfehlungen sind dann nicht mehr gültig (11, 17). In solchen Fällen sollte ein möglichst verlässlicher Operationszeitpunkt vereinbart werden, um das Antikoagulationsmanagement nach dem OP-Zeitpunkt und dem individuellen Blutungs- und Thromboembolie- bzw. Schlaganfallrisiko ausrichten zu können. Bei Bedenken wegen möglicher thromboembolischer Risiken bei einer längeren Antikoagulationspause kann ggf. überbrückend NMH gegeben werden.

Medikamenteninteraktion von NOAK

Die meisten Patienten erhalten in der Regel mehrere Medikamente, welche bei gleichzeitiger Verabreichung zu Interaktionen führen können. Hat dies negative Auswirkungen für die therapeutische Anwendung (synergistische als auch antagonistische Medikamenteneffekte), handelt

es sich um Medikamenteninteraktionen. Diese Interaktionen treten bei der Absorption, beim Transport, bei der Elimination und bei der Verteilung der Substanzen auf. Für die NOAK sind insbesondere Absorption, Transport und Elimination von großer Bedeutung (50-56).

Einige NOAK sind gleichzeitig Substrate von CYP3A4 und dem P-Glykoprotein-Transporter, die auch als Inhibitoren von den in verschiedenen Zelltypen ablaufenden Transportvorgängen wirken. Hierbei geht in der Regel die Wirkungsbeeinflussung von einem Co-Medikament aus und die NOAK sind in der „Opferrolle“. Dadurch hat sich eine neue Dimension von Interaktionsmöglichkeiten eröffnet (50-56). Ungefähr sieben Prozent der unerwünschten Medikamentenwirkungen sind auf Medikamenteninteraktionen zurückzuführen, und ihre Häufigkeit nimmt exponentiell mit der Zahl der gleichzeitig verabreichten Medikamente zu (29-30). Um im klinischen Alltag eine sichere und schnelle Information zu erhalten, sind die folgenden

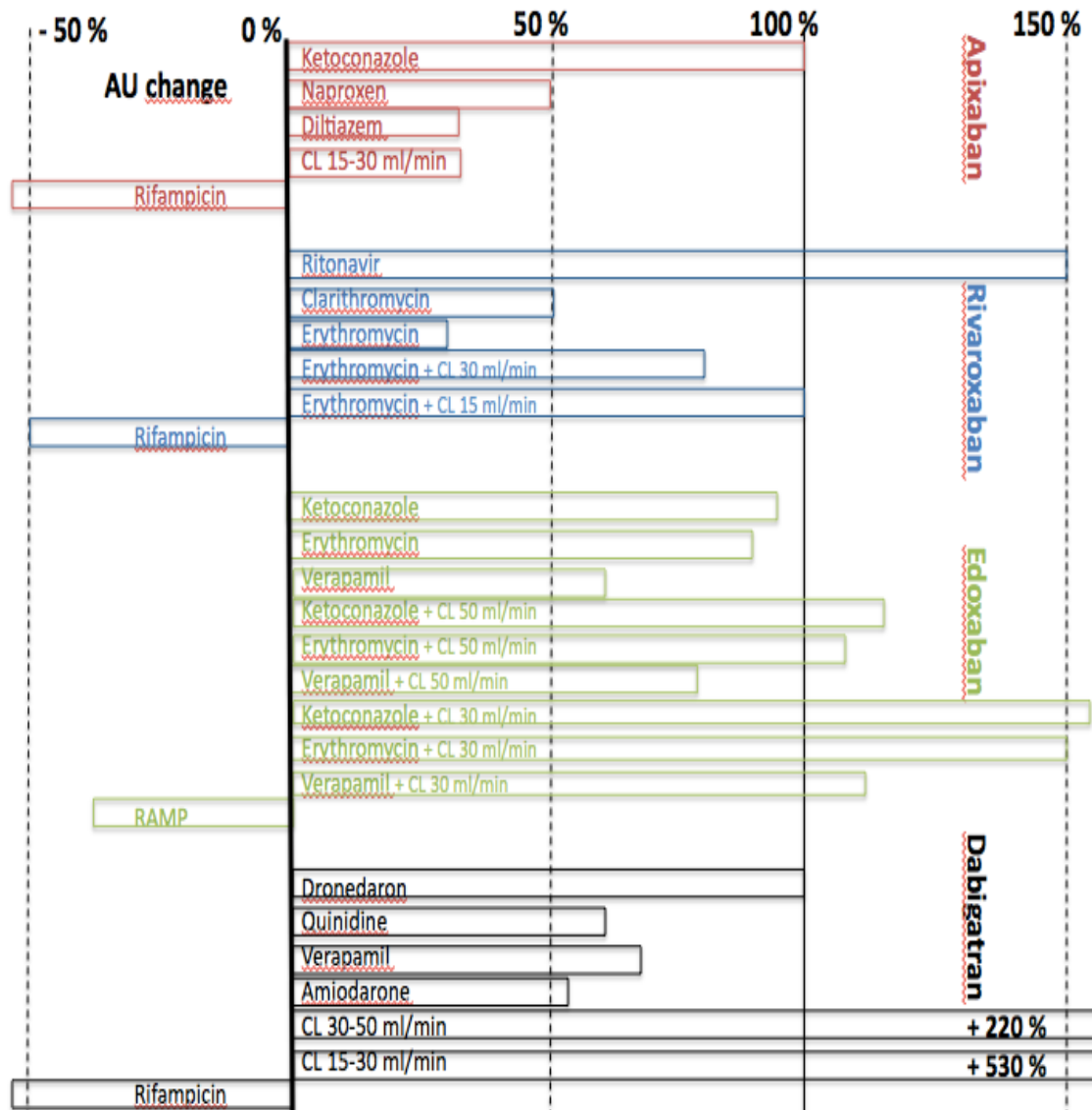
webbasierten unabhängigen Informationsportale sehr hilfreich: **www.dosing.de** oder **www.wechselwirkungscheck.de**

Aus pharmakologischer Sicht ist die Exposition eines Medikaments im Steady State entscheidend. Hierbei wird das Ausmaß einer Kumulation bestimmt: Wie viel höher ist die Konzentration im Steady State als nach der ersten Dosis (50-56)? Die Abbildung gibt eine orientierende Übersicht.

Abbildung: Exposition des Medikaments im Steady State als prozentuale Konzentrationsänderung (AU) im Vergleich zur ersten Dosis (nach 50-56)

RAMP: Receptor activity-modifying protein (cellular transport)

CL: Creatininclearance in ml/min



Dabigatran

Dabigatran hat ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (19, 53, 54). Es wird nicht über CYP-450-Enzyme metabolisiert und hat keinen Einfluss auf diese. Dabigatranetexilat ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoprotein-Hemmern ist eine erhöhte Dabigatran-Plasmakonzentration zu erwarten. Die Anwendung von Dabigatran ist daher bei gleichzeitiger Behandlung mit Amiodaron, Verapamil, Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron sowie anderen Antikoagulanzen kontraindiziert.

Ausgenommen ist die Umstellung der Antikoagulationstherapie oder die Gabe von unfraktioniertem Heparin in Dosen, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (19, 53, 54).

Die Anwendung von Dabigatran wird bei gleichzeitiger Behandlung mit nicht-retardierten P-Glykoprotein-Induktoren,

welche die Bioverfügbarkeit und damit die Plasmaspiegel verringern (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut oder Wirkstoffe mit P-Glykoprotein-Interaktionen wie Posaconazol, Tacrolimus, Proteasehemmern einschließlich Ritonavir) nicht empfohlen (53).

Eine Dosisanpassung sollte bei gleichzeitiger Einnahme von P-Glykoprotein-Hemmern, z.B. Verapamil, erfolgen: Dosisreduktion von Dabigatran von 2 x 150 mg auf 2 x 110 mg tgl. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern, NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika), SSRI (selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren), SSNRI (selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren), P-Glykoprotein-Hemmern (z.B. Amiodaron) und weiteren Arzneimitteln, welche die Hämostase beeinträchtigen können, ist eine Dosisanpassung von Dabigatran in Erwägung zu ziehen (54).

Da keine Wechselwirkungen mit der Nahrung vorliegen, erfordert Dabigatran unter Beachtung der genannten Arzneimittelinteraktionen keine routinemäßige La-

borüberwachung der Gerinnungshemmung (19).

Rivaroxaban

Rivaroxaban unterliegt dem Metabolismus des CYP3A4-Systems und ist Substrat des P-Glykoprotein-Transporters, so dass es bei paralleler Anwendung von Inhibitoren dieser Enzymsysteme zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln kommen kann. Um das Blutungsrisiko nicht zu erhöhen, wird daher bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir) erhalten, die Anwendung von Rivaroxaban nicht empfohlen (20, 51, 52).

Die simultane Gabe von Rivaroxaban und anderen starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) kann die Plasmakonzentration von Rivaroxaban senken; die gleichzeitige Einnahme mit starken

CYP3A4-Induktoren sollte deswegen vermieden werden (51). Sofern dennoch eine Anwendung erfolgt, ist der Patient engmaschig auf Zeichen und Symptome einer Thrombose zu überwachen.

Bei paralleler Gabe von Rivaroxaban und 500 mg Naproxen wurde keine klinisch relevante Verlängerung der Blutungszeit gemessen. Auch wenn bei gleichzeitiger Gabe von Rivaroxaban und Acetylsalicylsäure (500 mg) oder Clopidogrel (300 mg Anfangsdosis, gefolgt von 75 mg Erhaltungsdosis) keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet wurden (52), empfiehlt die EMA bei Patienten mit Rivaroxaban und gleichzeitiger Einnahme von NSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure) plus Thrombozytenaggregationshemmern wegen des erhöhten Blutungsrisikos einen vorsichtigen Gebrauch (20, 51, 52).

Da keine Wechselwirkungen mit der Nahrung vorliegen, erfordert Rivaroxaban unter Beachtung der genannten Arzneimittelinteraktionen keine routinemäßige La-

borüberwachung der Gerinnungshemmung (20). Zur besseren Resorption sollte die Einnahme jedoch zusammen mit der Nahrung erfolgen.

Apixaban

Der Einsatz von Apixaban wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken CYP3A4- und P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und mit HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir) erhalten (21, 56). Diese Arzneimittel können die Apixaban-Spiegel in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren, die die Apixaban-Ausscheidung vermindern (z.B. schwere Nierenfunktionsstörung mit GFR 15-30 ml/min), um den Faktor 2 oder mehr erhöhen. Hingegen kann die gleichzeitige Einnahme von Apixaban und starken Induktoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition bis ca. 50% führen. Pati-

enten, die mit starken Induktoren von sowohl CYP3A4 als auch P-Glykoprotein behandelt werden, sollte Apixaban nicht zur Behandlung von venösen Thromboembolien einnehmen (56). Bei derartigen Medikamentenkombinationen wird zwar keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich, diese Medikamentenkombination sollte aber mit Vorsicht angewendet werden.

Auf Grund des erhöhten Blutungsrisikos ist die gleichzeitige Anwendung mit anderen Antikoagulanzen kontraindiziert. Dies gilt vor allem für Patienten mit akutem Koronarsyndrom und sogenannter „Triple“-Antikoagulation mit ASS und Clopidogrel (21, 56).

Da keine Wechselwirkungen mit der Nahrung vorliegen, erfordert Apixaban unter Beachtung der genannten Arzneimittelinteraktionen keine routinemäßige Laborüberwachung der Gerinnungshemmung (21).

Edoxaban

Edoxaban wird vorwiegend im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert (22, 50, 55). Somit besteht bei Medikamenten oder Krankheitszuständen, welche die Magenentleerung beschleunigen und die Darmmotilität steigern, die Möglichkeit einer verringerten Wirkstofffreisetzung und Resorption von Edoxaban. Edoxaban ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein. In pharmakokinetischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und P-Glykoprotein-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil zu erhöhten Edoxaban-Plasmakonzentrationen, weshalb die Tagesdosis auf 30 mg reduziert werden sollte (50). Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Chinidin, Verapamil oder Amiodaron erfordert nach den klinischen Daten keine Dosisreduktion.

Die Anwendung von Edoxaban zusammen mit anderen P-Glykoprotein-Inhibitoren einschließlich HIV-Proteasehemmern ist bisher nicht untersucht.

In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 war die gleichzeitige Gabe von Thienopyridinen (z.B. Clopidogrel) als Monotherapie erlaubt und führte vermehrt zu klinisch relevanten Blutungen (9, 22); allerdings war das Blutungsrisiko unter Edoxaban geringer als unter Warfarin. Zur Anwendung von Edoxaban zusammen mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie oder mit Fibrinolytika liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, so dass diese nach Einschätzung der Autoren nur mit größter Vorsicht und klinischer Überwachung erfolgen sollte.

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Einnahme von NSAR und Edoxaban vermehrt zu klinisch relevanten Blutungen (9, 22, 50). Die langfristige Anwendung dieser Kombination wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und anderen Antikoagulanzen ist wegen des erhöhten Blutungsrisikos kontraindiziert. Niedrig dosierte ASS (≤ 100 mg) hatte weder nach Einmalgabe noch im Steady State einen Einfluss auf die Edoxaban-Spitzen- oder -Gesamtexposition

(55). Edoxaban kann folglich zusammen mit niedrig dosierter ASS ($\leq 100\text{mg/Tag}$) verabreicht werden.

Da keine Wechselwirkungen mit der Nahrung vorliegen, erfordert Edoxaban unter Beachtung der genannten Arzneimittelinteraktionen keine routinemäßige Laborüberwachung der Gerinnungshemmung (9, 22, 50).

Adhärenz von NOAK

Unabhängig von den Zulassungsstudien der NOAK (Adhärenz bei der Therapie akuter venöser Thromboembolien zwischen 94 und 99%) liefern erste Register und Metaanalysen ernüchternde Ergebnisse zur Adhärenz und Verbesserung der Adhärenz der NOAK in der Langzeitanwendung (34-42):

In eine große Metaanalyse wurden 101.801 Patienten (18 randomisierten kontrollierten Studien) eingeschlossen (34). Die Raten der diskontinuierlichen Einnahme von NOAK unterschieden sich nicht signifikant zu den Vergleichstherapien der

Venenthrombose (risk ratio [RR], 0,91; 95% CI, 0,74-1,13; $p=0,40$) oder den Vergleichstherapien (Warfarin, ASS) zur Prophylaxe des ischämischen Hirninfarkts bei Patienten mit nicht-valvulären Vorhofflimmern (RR, 1,01; 95% CI, 0,87-1,17; $p=0,92$). Eine Verbesserung der Adhärenz durch die orale Form der Antikoagulation ist in den Studien nicht erkennbar.

Beispielsweise nehmen nur 50% der Patienten, die wegen Vorhofflimmern orale Antikoagulanzen erhalten, ihre Medikamente der Verschreibung gemäß ein (35). Für die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ist das nicht neu: Die Adhärenz gilt bei diesen Antikoagulanzen traditionell als eines der Hauptprobleme. Doch ist sie bei den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) unter den Bedingungen der realen Versorgung wirklich wesentlich besser?

In einer Registerauswertung analysierte die Dresdner Forschungsgruppe Daten von 1.775 Patienten, die Rivaroxaban zur Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern ($n=1.200$) oder wegen venöser

Thromboembolien (n=575) einnahmen, hinsichtlich der Adhärenz der Patienten (36). Demnach ereigneten sich unter Rivaroxaban lediglich 13,6 Therapieabbrüche pro 100 Patientenjahre – ein Wert, der deutlich unter dem von 23,7% in der Zulassungsstudie liegt (2). Noch deutlicher fiel der Unterschied zu Alltagspatienten mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) aus, von denen in früheren Studien rund 30% im ersten und weitere 10% im zweiten Behandlungsjahr die Einnahme abbrachen (37, 38).

Für Dabigatran wurde bei 4.863 US-Veteranen mit Vorhofflimmern eine Adhärenz zur antikoagulatorischen Therapie von nur 72,2% gemessen (39). Dieser Wert variierte zwischen den 67 untersuchten medizinischen Einrichtungen stark. Unterschiedliche Begleitfaktoren scheinen hierfür verantwortlich zu sein: die Auswahl der in die Berechnung eingeschlossenen Patienten, ein Angebot zur Schulung und vor allem eine strukturierte Nachsorge. In Einrichtungen ohne solche Angebote liegt

die Adhärenz teilweise unter 50% und stellt damit ein relevantes Sicherheitsrisiko für die Patienten dar.

Aus einem dänischen Register mit 2.960 Patienten gehen ähnliche Einflussfaktoren für eine bessere Adhärenz zur Antikoagulationsbehandlung mit Dabigatran hervor (40). Mehr als 75% der Patienten zeigten eine Adhärenz von über 80% im ersten Jahr. Die höchsten Adhärenzwerte waren mit höherer Morbidität und häufigerem Arztkontakt verbunden.

Eine aktuelle US-amerikanische Versorgungsforschungsstudie hat dies genauer anhand einer Datenbank eines großen amerikanischen Versicherungsträgers ermittelt (41). Für die Untersuchung wurden insgesamt knapp 65.000 Datensätze analysiert. Alle Patienten hatten Vorhofflimmern und begannen zwischen 2010 und 2014 erstmals mit einer oralen Antikoagulation. Diese war überwiegend indikationsgemäß verordnet worden: Neun von zehn Patienten hatten einen CHA₂DS₂-VASc-Score von über eins. Zum Einsatz kamen Vitamin-K-Antagonisten (59% der Patien-

ten), Rivaroxaban (19%), Dabigatran (16%) und Apixaban (6%). Der mediane Follow-up-Zeitraum betrug 1,1 Jahre.

Innerhalb dieses Zeitraums zeigten bei Behandlung mit NOAK 47,5% der Patienten eine gute Adhärenz, definiert als Einnahme der Behandlung gemäß Beipackzettel an mindestens acht von zehn Tagen. Dieser Wert war zwar signifikant besser als bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (40,2 %, $p < 0,001$), zeigt jedoch auch eine enttäuschend niedrige Adhärenz für NOAK.

Zudem lieferte die Untersuchung Ergebnisse zu den medizinischen Folgen einer suboptimalen Adhärenz bei oraler Antikoagulation: Besonders problematisch war eine schlechte Adhärenz erwartungsgemäß bei Patienten mit hohem Risiko, konkret einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score von vier oder darüber. Patienten aus dieser Gruppe, die im Follow-up-Zeitraum in Summe mehr als einen Monat lang ihre Medikamente nicht verschreibungsgemäß einnahmen, wiesen ein mindestens doppelt so hohes Schlaganfallrisiko auf wie jene,

die nur an weniger als sieben Tagen eine Non-Adhärenz zeigten. Dabei stieg das Schlaganfallrisiko mit dem Ausmaß der Non-Adhärenz an. Bei Patienten mit niedrigerem Risiko ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score 2 oder 3) war das Schlaganfallrisiko dagegen erst dann signifikant erhöht, wenn sie aufsummiert mehr als sechs Monate ihre Medikamente nicht vorschriftsmäßig einnahmen.

Insgesamt bestätigten die Daten, dass die Adhärenz bei Patienten unter Antikoagulation aufgrund von Vorhofflimmern oder tiefer Beinvenenthrombose bzw. Lungenembolie für die Prognose im Zweifel wichtiger ist als die Art der Antikoagulation. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass neue Interventionen dringend notwendig sind, um die Medikationsadhärenz zu verbessern, z.B. durch mobile Kommunikation über soziale Netzwerke, E-Mails, SMS, Angebote zur Schulung und vor allem eine strukturierte Nachsorge, deren Effekt in entsprechenden Versorgungsstudien zukünftig untersucht werden muss.

In diesem Zusammenhang bleibt die Qua-

lität der vorliegenden Versorgungsstudien problematisch. In einer Metaanalyse von 182 Studien, die verschiedene Ansätze zur Verbesserung der Adhärenz untersuchte, fand heraus, dass nur 17 Studien (9,3%) ausreichend hohen Qualitätsansprüche aufwiesen (42). Es wurden in der Regel Kombinationen verschiedener Interventionsmöglichkeiten wie die Unterstüt-

zung durch Apotheker oder Familienmitglieder untersucht. Nur bei fünf dieser Studien war eine Verbesserung der Gesundheit der Patienten feststellbar. Die derzeitige Studienlage ist sehr ernüchternd und weist keine allgemeingültigen Empfehlungen zur Verbesserung der Adhärenz auf.

Literatur

1. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: Results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation* 2012; 126: 343–348.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Prevention of stroke and systemic embolism using the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365 (11): 981–992.
4. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
5. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287 – 1297.
6. Turpie AGG, Lassen MR, Eriksson BI et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011; 105: 444–453.
7. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
8. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29-38.

9. Giugliano RP. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation et al. N Engl J Med 2013; 363: 2093–104.
10. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369:1406-1415.
11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association (EH-RA) Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015; 17(10):1467-1507
12. Pernod G, Albaladejo P, Godier A et al.; Working Group on Perioperative Haemostasis. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. Arch Cardiovasc Dis. 2013; 106(6-7):382-393
13. Eisele R et al. Perioperatives Gerinnungsmanagement bei oraler Antikoagulation. Chirurg 85, 2014, 513-519.
14. Giebl A, Gürtler K. Neue orale Antikoagulanzen in der perioperativen Medizin. Anaesthesist 2014; · 63:347–364.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Registernr 003/001 Klasse S3; 2015.
16. von Heymann C, Koscielny J. Update: Patienten unter oraler Antikoagulation mit VKA oder NOAK - Perioperatives „Bridging“ oder „Switching“? Anästh Intensivmed. 2016; 57:316-331

17. Waurick K, Riess H, Van Aken H et al. S1-Richtlinie: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation. 3. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Anästh Intensivmed 2014;55:464-492.
18. Sporbeck B, Bechara FG, Häfner HM et al. S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2015; 13:346-357
19. EMA – Dabigatran.
www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR__Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
20. EMA – Rivaroxaban.
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
21. Pfizer – Apixaban. http://www.pfizer.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/Eliquis_5mg_FI_01.pdf
22. EMA – Edoxaban.
http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150619132091/anx_132091_de.pdf
23. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. Blood. 2014; 124(6):955-962
24. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. Eur Heart J. 2014; 35(28):1888-1896.

25. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, Sherwood MW, Chang P, Piccini JP, Ansell J; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcome Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*. 2015; 131(5):488-494
26. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AGG, the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016; 37(14):1145-1153
27. Schulman S et al. Perioperative Management of Dabigatran: A Prospective Cohort Study. Periop Dabigatran Study Group. *Circulation*. 2015 Jul 21;132(3):167-73.
28. Douketis JD et al. Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. *J Thromb Haemost*. 2016 Jan;14(1):89-97.
29. Mallet L et al. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370(9582):185-91.
30. Far E et al. Validation of a transparent decision model to rate drug interactions. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2012;13:7.
31. WHO: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. ISBN 92 4 154599 2. 2003; 1-209.
32. NEHI (New England Healthcare Institute). (2009). Thinking Outside the Pillbox: A System-wide Approach to Improving Patient Medication Adherence for Chronic Disease.
http://www.nehi.net/publications/44/thinking_outside_the_pillbox_a_systemwide_approach_to_improving_patient_medication_adherence_for_chronic_disease. Last accessed October 2011.

33. Gräf M. Die volkswirtschaftlichen Kosten der Non-Compliance: Eine entscheidungsorientierte Analyse. Gesundheitsökonomie Band 56. Bayreuth, P.C.O.-Verlag, 2007.
34. Chatterjee S et al. Treatment Discontinuations With New Oral Agents for Long-term Anticoagulation: Insights From a Meta-analysis of 18 Randomized Trials Including 101,801 Patients. *Mayo Clinic Proceedings* 2014; 89, Issue 7, Pages 896–907.
35. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost.* 2013 Feb;11(2):390-394.
36. Beyer-Westendorf J et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace.* 2015 Apr;17(4):530-538.
37. Gomes T et al. Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2012; 172(21): 1687-1689.
38. Gallagher AM et al. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost* 2008; 6(9): 1500-1506.
39. Shore S, Ho MP, Lambert-Kerzner A, et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA* 2015; 313:1443-1450.
40. Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13:495-504.
41. Yao X et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 23;5(2), 1-12.
42. [Nieuwlaat R](#), [Wilczynski N](#) et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Interventions*

- for enhancing medication adherence. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2014 Nov 20;(11), 1-732.
43. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014; 124: 3692-3698.
 44. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. 'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 409-419.
 45. Koscielny J, Beyer-Westendorf J, von Heymann C, Braun J, Klamroth R, Lindhoff-Last E et al. [Risk of bleeding and haemorrhagic complication with rivaroxaban--periprocedural management of haemostasis]. *Hamostaseologie* 2012; 32: 287-293.
 46. Spannagl M, Bauersachs R, Debus ES, Gawaz M, Gerlach H, Haas S et al. [Dabigatran therapy--perioperative management and interpretation of coagulation tests]. *Hamostaseologie* 2012; 32: 294-305.
 47. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thrombosis and haemostasis* 2015; 113: 625-632.
 48. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Forster K, Gelbricht V, Michalski F, Kohler C et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis and haemostasis* 2015; 113: 1247-1257.
 49. Kessler P, Steinfeldt T, Gogarten W, Schwemmer U, Buttner J, Graf BM et al. [Peripheral regional anesthesia in patients under general anesthesia: risk assessment with respect to parasthesia, injection pain and nerve damage]. *Anaesthesist* 2013; 62: 483-488.
 50. Salazar DE. et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;107(5):925-936.

51. Mueck W. et al. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76:455-466.
52. Moore KT et al. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol* 2014 Dec;54(12):1407-1420.
53. Lehr T. et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;52(9):1373-1378.
54. Stangier J et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Apr;49(4):259-268.
55. Mendell J. et al. The Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Edoxaban in Healthy Adults. *Clinical Drug Investigation* July 2015, Volume 35, [Issue 7](#), 447–453.
56. Chang M. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016 May;56(5):637-645.

Wir danken den Autoren!

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny
Gerinnungsambulanz mit Hämophiliezentrum
im ambulanten Gesundheitszentrum (AGZ)
Universitätsmedizin Berlin, Charité,
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1, Durchgang Luisenstr. 13, D-10117 Berlin (Germany)
Tel. + 49 30 – 450525181, Fax. +49 30 – 450525913
E-mail: juergen.koscielny@charite.de

Schlüsselwörter

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, Switching, Medikamenteninteraktionen, Adhärenz