

# Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

Leitlinie des Instituts für Hausarztmedizin, Zürich (IHAMZ)

Andrea Rosemann<sup>1</sup> und die Leitliniengruppe des IHAMZ:

Oliver Senn<sup>1</sup>, Stefan Neuner-Jehle<sup>1</sup>, Stefan Markun<sup>1</sup>, Giuseppe Pichierri<sup>1</sup>, Thomas Rosemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Hausarztmedizin Universitätsspital Zürich (IHAMZ), Zürich

**Zusammenfassung:** Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) werden aufgrund ihres vorteilhaften Nutzen-Risiko-Profiles gegenüber Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt empfohlen zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern sowie Therapie und Sekundärprävention der venösen Thromboembolie. Die vorliegende Leitlinie gibt Hinweise zum praktischen Einsatz der DOAKs, deren Vor- und Nachteilen und Limitationen. Sie basiert auf Empfehlungen internationaler Guidelines (ESC, EHRA, DGA) und adaptiert diese für das hausärztliche Setting in der Schweiz.

**Schlüsselwörter:** DOAKs, Vorhofflimmern, venöse Thromboembolie

## New/direct oral anticoagulants (DOAK)

**Abstract:** Due to their advantageous benefit-risk-profile, direct oral anticoagulants (DOACs) are preferred over vitamin-K-antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation as well as therapy and secondary prevention of venous thromboembolism. This guideline provides information on the practical use of DOACs, their advantages and disadvantages and limitations. It is based on recommendations from international guidelines (ESC, EHRA, DGA) and adapts them for the general practitioner setting in Switzerland.

**Keywords:** DOAKs, atrial fibrillation, venous thromboembolism

## 1. DOAK-Substanzen im Überblick<sup>1-11</sup>

Mit Einführung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) steht eine Alternative zu Vitamin K-Antagonisten (VKA) für die Prävention resp. Behandlung von arteriellen und venösen Thromboembolien (VTE) zur Verfügung. Da die „Neuen“ nun auch schon einige Zeit im Einsatz sind, etabliert sich zunehmend der Begriff „Direkte orale Antikoagulantien“ (DOAK). Die DOAK sind direkte Gerinnungsinhibitoren, d. h. sie binden rasch, hochspezifisch und reversibel an ihr «Target», den aktivierten Gerinnungsfaktor F. IIa (Thrombininhibitor Dabigatran) oder F. Xa (Direkte F. Xa-Inhibitoren / DXI, «-xabane»). In klinischen Studien zeigten sich die DOAK in der Wirksamkeit den VKA nicht unterlegen, bei höherer Sicherheit (geringere Blutungsraten) und einfacherer Anwendbarkeit werden die DOAK mittlerweile gegenüber VKA in den Guidelines sowohl für die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern (IA-Empfehlung)<sup>12</sup> als auch für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen und/oder Lungenembolien<sup>13</sup> bevorzugt empfohlen.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht zu den DOAKs mit deren Indikationen und Dosierungsempfehlungen. Eine strukturierte Wegleitung zur Auswahl und Dosisfindung der einzelnen Substanzen abhängig von Therapieindikation/GFR/Alter/Gewicht/Komedikation bietet auch das online-DOAK-Tool easyDOAC ([www.easydoac.de](http://www.easydoac.de)).

### Vorteile von DOAK:

- Feste Dosis, kein Therapiemonitoring
- Rascher Wirkbeginn (innerhalb 2–4 h) und rasches Ende der Wirksamkeit, damit
  - günstig bei zu erwartender kurzer Therapiedauer (z. B. bei VTE mit Antikoagulation ≤ 3 Monate) sowie für Patienten, bei denen wegen anderer Interventionen häufige Therapieunterbrüche nötig sind
  - kein perioperatives Bridging erforderlich

- Im Vergleich zu VKA weniger Medikamenteninteraktionen
- Keine Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln
- Weniger zerebrale Hämorrhagien.

### Nachteile von DOAK:

- Im Gegensatz zu VKA keine Zulassung zum Einsatz bei künstlichen Herzklappen
- Hoher Preis
- Limitierter Einsatz bei Niereninsuffizienz
- Im Fall von Complianceproblemen: schon wenige Stunden nach einer vergessenen Einnahme steigt das Thrombose-risiko stark an.<sup>6</sup>

## 2. Pharmakonetik und DOAK-Einsatz bei Niereninsuffizienz und Lebererkrankung

### Hinweis zur Tabletten-Einnahme:

Die Pharmakinetik der einzelnen DOAKs (Tabelle 2) hat Auswirkung auf deren Einnahmemodus und Dosierung bei Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion.

- Rivaroxaban 15 mg bzw. 20 mg Tabletten sind zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen, in der 2.5- und 10 mg-Dosierung kann die Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.
- Für alle anderen DOAK ist keine Mahlzeitenabhängige Einnahme zu berücksichtigen.

### DOAK und Niereninsuffizienz<sup>12-14</sup>

- Bei terminaler Niereninsuffizienz (GFR <15 ml/min) sind sämtliche DOAKs nicht empfohlen, da dieses Patientenkollektiv in den Zulassungsstudien ausgeschlossen war und hierüber keine Daten vorliegen.
- Der Thrombininhibitor Dabigatran ist bereits bei einer GFR <30 ml/min kontraindiziert, bedingt durch seine vorwiegend renale Ausscheidung. Da es bei mittel-

**Tabelle 1:** In der Schweiz zugelassene DOAK und deren Indikationen

Präparat	Indikation	Dosierung in initialer Therapiephase	Erhaltungsdosis	Dosisreduktion bei		Kontraindikation bei GFR
<b>Apixaban (Eliquis®)</b>	Nichtvalvuläres VHF	-	2 x 5 mg	falls 2 der 3 Kriterien zutreffen: • Kreatinin i. S. $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ • Alter $\geq 80$ J. • Gewicht $\leq 60$ kg	2 x 2,5 mg	GFR < 15 ml/min
	VTE-Prophylaxe*	12–24 h postoperativ 1. Gabe	2 x 2,5 mg	<i>Vorsicht bei GFR 15–29 ml/min**, jedoch bis GFR 15 ml/min keine Dosisreduktion nötig</i>		
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	2 x 10 mg für 7 d	2 x 5 mg			
<b>Dabigatran (Pradaxa®)</b>	Nichtvalvuläres VHF	-	2 x 150 mg	• GFR $\leq 50$ ml/min oder • Alter $\geq 80$ J.	2 x 110 mg	GFR < 30 ml/min
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	NMH/Fondaparinux od. UFH mind. 5 d vor DOAK-Therapie	2 x 150 mg			
<b>Edoxaban (Lixiana®)</b>	Nichtvalvuläres VHF	-	1 x 60 mg	• GFR $\leq 50$ ml/min oder • Gewicht $\leq 60$ kg oder • Komedikation P-gp-Inhibitoren: Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin, Verapamil	1 x 30 mg	GFR < 15 ml/min
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	NMH/Fondaparinux od. UFH mind. 5 d vor DOAK-Therapie	1 x 60 mg			
<b>Rivaroxaban (Xarelto®)</b>	Nichtvalvuläres VHF	-	1 x 20 mg	GFR $\leq 50$ ml/min	1 x 15 mg	GFR < 15 ml/min
	VTE-Prophylaxe*	6–10 h postoperativ 1. Gabe	1 x 10 mg	<i>Vorsicht bei GFR 15–29 ml/min**, jedoch bis GFR 15 ml/min keine Dosisreduktion nötig</i>		
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	Wo 1–3 höhere Dosis: 2 x 15 mg → ED ab Wo 4: 1 x 20 mg	1 x 20 mg			
	KHK oder periphere arterielle Gefässerkrankung (PAVK, Karotisstenose) mit hohem Ischämierisiko	-	2x 2.5 mg kombiniert mit 1x ASS 100mg			

\*Die Zulassung zur Thromboseprophylaxe ist beschränkt auf orthopädische Eingriffe wie elektive Hüft- oder Knieersatz-OP.

\*\*Bei schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten, v.a. bei Komedikation mit Arzneimitteln, die DOAK-Plasma-Spiegel erhöhen können (-> Kapitel 9, Tab. 8 Interaktionen).

schwerer Niereninsuffizienz im Rahmen einer akuten Erkrankung oder Polypharmazie rasch zu einem Abfall der Kreatininclearance kommen kann, verzichten viele Schweizer Gerinnungsspezialisten bereits bei einer GFR <40 ml/min auf den Einsatz von Dabigatran. Eine GFR <50 ml/min bedarf einer Dosisreduktion von 2x150 auf 2x110mg bis zum Erreichen o.g. Limitatio bei weiterer Einschränkung der Nierenfunktion.

- Direkte F. Xa-Inhibitoren (DXI) können auch bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR 15–29 ml/min) eingesetzt werden, zu beachten gilt
  - Dosisreduktion von/bei
    - Apixaban von 2x5mg auf 2x2.5mg, bei Indikation Vorhofflimmern mit Kreatinin i.S  $\geq 133\mu\text{mol/l}$  + ein weiteres Kriterium (Alter  $\geq 80$  J. und/oder Gewicht  $\leq 60$  kg)
    - Edoxaban von 1x60mg auf 1x30mg, bei Indikation Vorhofflimmern oder VTE-Therapie mit GFR  $\leq 50$  ml/min
    - Rivaroxaban von 1x20mg auf 1x15mg, bei Indikation Vorhofflimmern mit GFR  $\leq 50$  ml/min.

- In der Indikation VTE-Therapie und -Prophylaxe ist bei Behandlung mit Apixaban und Rivaroxaban bei schwerer Niereninsuffizienz keine Dosisreduktion nötig, es ist jedoch erhöhte Vorsicht geboten. Die Patienten müssen sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen und Anämie überwacht werden, insbesondere bei Komedikation mit Arzneimittel, die zu erhöhten DOAK-Plasma-Spiegeln führen (-> Kapitel 9, Tab. 6 Interaktionen).

### DOAK und Lebererkrankung

- Lebererkrankungen können die hepatische Clearance beeinträchtigen und sind mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden.
- Vor Beginn einer DOAK-Therapie wird eine Baseline-Bewertung<sup>14</sup> empfohlen mit der Evaluation von
  - Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für Blutungen und Thromboembolien
  - relevanten Komedikationen
  - Leber- und Nierenfunktion, Hämatogramm, INR, aPTT.

Tabelle 2: Absorption und Metabolismus, adaptiert nach EHRA Practical Guide 2021<sup>14</sup>

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Substanzgruppe</b>	F.IIa-Inhibitor	Direkte F. Xa-Inhibitoren / DXI		
<b>Bioverfügbarkeit</b>	3-7%	50%	62%	15mg/20mg: 66% ohne, 100% mit Nahrung
<b>Absorption mit Nahrung</b>	Kein Effekt	Kein Effekt	klinisch nicht relevant (+ 6-22%)	+39%
<b>Elimination renal / nicht-renal</b>	80% / 20%	27% / 73%	50% / 50%	35% / 65%

- Der Child-Pugh-Score, validiert zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose<sup>15</sup> und deren Prognose, wird zur Beurteilung des Einsatzes von DOAKs bei Leberfunktionseinschränkung verwendet (Abb. 1). Bei einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, die mit einer klinisch manifesten Koagulopathie sowie klinisch relevanten Blutungsrisiken wie bei einer Leberzirrhose im Child Pugh-Stadium C vergesellschaftet ist, ist eine DOAK-Behandlung kontraindiziert, bei Rivaroxaban wird bereits im Child-Pugh-Stadium B vom Einsatz abgeraten.

### 3. DOAK und Vorhofflimmern

- Eine Antikoagulation mit VKA bei Vorhofflimmern (VHF) kann das relative Schlaganfallrisiko gegenüber Placebo um 64 % verringern und das absolute Risiko pro Jahr um 2,7 % senken – das entspricht einer relativ niedrigen NNT von 37 pro Jahr, um einen Schlaganfall zu verhindern<sup>16</sup>.
- DOAK erwiesen sich in den grossen randomisierten Studien (RCTs) ARISTOTLE (Apixaban), RE-LY (Dabigatran), ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban) und ROCKET AF (Rivaroxaban) gegenüber VKA als mindestens gleichwertig bis überlegen bezüglich Schlaganfall und systemischer Embolie. Das günstigere Nutzen-Risiko-Profil mit Reduktion von zerebrovaskulären Ereignissen um 19 % (absolute Risikoreduktion = 0,8 %) entsprechend einer grossen Metaanalyse bei insgesamt 71'683 Patienten<sup>17</sup>, ist v.a. durch die Verhinderung von hämorrhagischen Schlaganfällen ( $p < 0,0001$ ) zu erklären.
- DOAKs wird zur Antikoagulation bei VHF in den aktuellen Guidelines<sup>12</sup> gegenüber VKA der Vorzug gegeben (IA).

- Wichtig ist dabei eine adäquate Dosierung der DOAKs. «Real-World»-Daten weisen darauf hin, dass im Versorgungsalltag Fehldosierungen, zumeist Unterdosierungen (z.B. aus Angst vor einer Blutung) häufig sind und dadurch die in den Zulassungsstudien belegte Überlegenheit nicht erreicht wird<sup>18,19</sup>. Off-Label-Unterdosierungen erhöhen das Risiko für Schlaganfälle, systemische Embolien, Hospitalisation und Mortalität, jedoch ohne Benefit hinsichtlich Abnahme des Blutungsrisikos<sup>12</sup>.

Eine Metaanalyse aus über 100 Beobachtungsstudien im Zusammenhang mit einer unangemessenen DOAK-Dosierung bei Vorhofflimmern<sup>18</sup> zeigte, dass die Off-Label-Unterdosierung mit einem Null-effekt auf die Schlaganfallergebnisse und Blutungsraten verbunden war, jedoch die Gesamtmortalität signifikant erhöhte (HR=1,28, 95%-KI 1,10-1,49;  $p=0,006$ ). Eine Überdosierung führte zu erhöhtem Risiko für schwere Blutungen (HR=1,41, 95%-KI 1,07-1,85;  $p=0,013$ ). Eine Dosisreduktion sollte daher nur aufgrund objektiver Kriterien wie eingeschränkte Nierenfunktion, Alter, Gewicht oder Komedikation (Tab. 1) erfolgen, nicht unbegründet aus Bedenken vor Nebenwirkungen.

- VHF @ Klappenvitien bzw. Kardiomyopathie:<sup>14</sup>
  - Kontraindiziert sind DOAK bei mittlerer und schwerer Mitralklappenstenose und mechanischen Klappenprothesen, für diese Indikation werden VKA empfohlen (IB)<sup>12</sup>.
  - Keine Kontraindikation besteht hingegen für DOAK
    - nach bioprothetischem Klappenersatz oder Klappenrekonstruktion (nach >3 Monaten postoperativ)
    - TAVI
    - Hypertrophe Kardiomyopathie
    - schwere Aortenstenose: hierfür liegen nur limitiert Daten vor, es gibt aber keine pathophysiologische Rationale für eine geringere Wirksamkeit oder Sicherheit bei DOAK-Anwendung.
- Rheumatisches VHF: In der INVICTUS-Studie<sup>20</sup> wurde im Vergleich von Rivaroxaban mit Phenprocoumon bei VHF und rheumatischem Mitralklappenversagen oder echokardiographischem Hinweis auf erhöhtes Thromboserisiko in der DOAK-Gruppe eine höhere jährliche Inzidenz von (ischämischen) Schlaganfällen und insbesondere eine

Abb. 1: Child-Pugh-Score zur Beurteilung des DOAK-Einsatzes bei Lebererkrankungen (Modifiziert nach EHRA<sup>14</sup>)

Parameter	1 Pkt	2 Pkte	3 Pkte
<b>Enzephalopathie</b>	Nein	Grad 1-2	Grad 3-4
<b>Aszites</b>	Nein	Minim	Moderat
<b>Bilirubin</b>	< 2 mg/dL < 34 µmol/L	2-3 mg/dL 34-50 µmol/L	>3 mg/dL >50 µmol/L
<b>Albumin</b>	>3.5 g/dL > 35 g/L	2.8-3.5 g/dL 28-35 g/L	<2.8 g/dL <28 g/L
<b>INR</b>	<1.7	1.7-2.3	>2.3

➔

Empfehlung zum DOAK-Einsatz nach Child-Pugh Stadium			
	A (<7 Pkte)	B (7-9 Pkte)	C (>9 Pkte)
<b>Dabigatran</b>	Normale Dosis	Einsatz unter Vorsicht	Nicht empfohlen
<b>Apixaban</b>			
<b>Edoxaban</b>			
<b>Rivaroxaban</b>		Nicht empfohlen	

signifikant höhere Rate von Todesfällen in der Form von plötzlichem Herztod oder in Verbindung mit einem Pumpversagen beobachtet. Der VKA zeigte sich überlegen ohne erhöhte Blutungsrate. VKA gelten nach aktueller Datenlage in dieser Indikation als Antikoagulation der Wahl.

#### 4. DOAK und Prävention/Therapie venöser Thromboembolien<sup>21-25</sup>

Der F. Iia-Inhibitor Dabigatran sowie alle 3 direkten F. Xa-Inhibitoren (DXI) können zur Therapie der venösen Thromboembolie eingesetzt werden, Apixaban und Rivaroxaban sind zudem zur Prophylaxe von VTE nach elektiver Knie- und Hüftersatzoperation zugelassen.

Grosse RCTs und Metaanalysen belegen für sämtliche DOAKs eine Nicht-Unterlegenheit in der Verhinderung von VTE-Rezidiven mit signifikanter Reduktion von schweren Blutungen um ca. 40% gegenüber VKA.<sup>26, 27</sup>

DOAKs sollten zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und/oder Lungenembolien gemäss neuen Guide line-Empfehlungen<sup>13</sup> bei gleicher Effizienz, höherer Sicherheit und einfacherer Anwendbarkeit im Regime gegenüber der traditionellen Therapie mit VKA bevorzugt werden, sofern keine substanzspezifischen Kontraindikationen (z.B. schwere Niereninsuffizienz, Antiphospholipidsyndrom, Schwangerschaft) vorliegen.

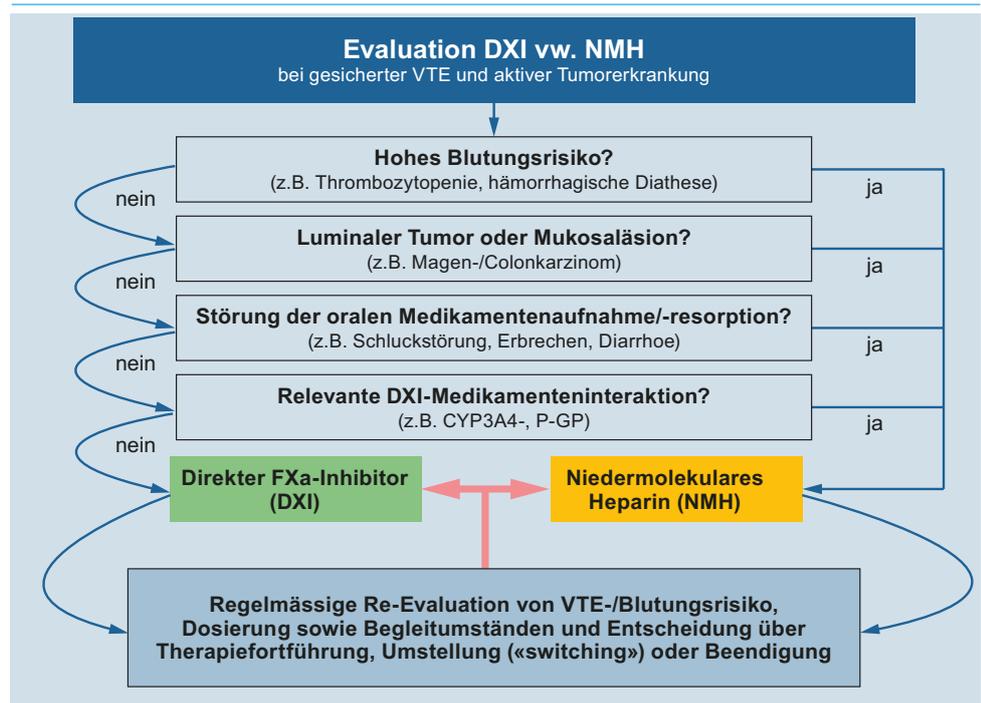
- Zur Behandlung einer akuten tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie wird eine Antikoagulation in volltherapeutischer Dosierung über 3-6 Monate empfohlen (Dosierungsangaben der einzelnen DOAKs zur Initial- und Erhaltungstherapie, Tabelle 1).
- Nach dieser Therapiephase soll eine Reevaluation erfolgen, um unter Abwägung des Rezidiv- und Blutungsrisikos sowie der Patientenpräferenz über eine verlängerte Sekundärprophylaxe oder Beendigung der Antikoagulation zu entscheiden.
  - Bei hohem Rezidivrisiko mit persistierend starken Risikofaktoren (z.B. aktive Tumorerkrankung, schwere Thrombophilie oder Rezidiv-VTE ohne starken/reversiblen RF) wird eine (soweit vertretbar) unbefristete Antikoagulation in volltherapeutischer Dosis empfohlen.
  - Bei moderatem Rezidivrisiko (z.B. bei schwachen persistierenden Risikofaktoren oder spontanem VTE-Ereignis ohne eruierbaren Trigger) wird eine prolongierte Antikoagulation in reduzierter Dosis bevorzugt. Gemäss Zulassungsstudien der für diese Indikation verfügbaren DOAKs kann nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Behandlung einer TVT oder Lungenembolie Apixaban auf 2 x 2.5mg bzw. Rivaroxaban auf

1 x 10mg reduziert werden, mit nachweislich im Vergleich zur fortgeführten therapeutischen Dosierung gleich effizienter VTE-Rezidivprophylaxe und niedrigerem Blutungsrisiko<sup>28,29</sup>.

#### 5. DOAK und Tumorpatienten<sup>25,30</sup>

- Viele Patienten mit VTE weisen eine onkologische Grunderkrankung auf, verglichen mit Thrombosepatienten ohne Malignom besteht zudem ein erhöhtes Rezidiv- und Blutungsrisiko.
  - Lange galten NMH als Standardtherapie bei malignom-assoziiertem VTE. Gegenüber der früher etablierten sequentiellen Therapie mit NMH/VKA konnte unter NMH-Monotherapie das Rezidiv-VTE-Risiko halbiert werden bei weitgehend unverändertem Blutungsrisiko.<sup>31</sup>
  - Vergleichsstudien mit direkten F. Xa-Inhibitoren (DXI) belegen eine bessere Therapietreue und Nicht-Unterlegenheit bis zu signifikanter Abnahme der VTE-Rezidive der DOAK im Vergleich zu NMH, bei nicht-signifikanter Zunahme von schweren oder klinisch relevanten Blutungen<sup>32-36</sup>. Für den Thrombininhibitor Dabigatran liegen keine Daten zur Wirksamkeit für die Behandlung Tumor-assoziiertem VTE im Vergleich zu NMH vor.
  - Aktualisierte internationale Guidelines empfehlen direkte F. Xa-Inhibitoren (DXI) zur Behandlung bei tumorassoziiertem VTE als mindest gleichwertige und kostengünstigere Alternative zu NMH.<sup>37, 38</sup>
- Bei der Substanzwahl sind individuell neben Blutungsrisiken und Aspekten der Tumorerkrankung (Tumorentität und -ausdehnung, Antitumorthherapie) auch die klinische Situation und Praktikabilität einer oralen vs. parenteralen Therapie und die Therapiepräferenz des Patienten zu berücksichtigen sowie im Verlauf in regel-

Abb. 2: Differenzialtherapie mit DXI bzw. NMH bei tumorassoziiertem VTE



(Aus: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie, S2k-Leitlinie, 2023<sup>13</sup>) CYP = Cytochrom-P450, DXI = direkter Faktor-Xainhibitor, NMH = niedermolekulares Heparin, P-GP = P-Glykoprotein, VTE = venöse Thromboembolie

mässigen Intervallen zu überprüfen (Abb. 2). Aufgrund des unter DOAK im Vergleich erhöhten Blutungsrisikos, insbesondere im gastrointestinalen Bereich, sind NMH weiterhin die Therapie der Wahl bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko und gastrointestinalen Tumoren.

- Bei DXI muss im Gegensatz zu den NMH das Interaktionspotenzial mit einer laufenden oder geplanten Antitumorthherapie berücksichtigt werden (Prüfmöglichkeit unter [www.drugs.com](http://www.drugs.com)).
- Therapiedauer: Nach einer Therapiephase von 3 bis 6 Mona-

ten wird bei fortbestehend aktiver Tumorerkrankung meist eine volltherapeutische Dosierung zur Sekundärprophylaxe empfohlen, wenngleich prospektive, unterschiedliche Intensitäten der Antikoagulation vergleichende Studiendaten fehlen. Im Einzelfall kann in Anlehnung an die Studiendaten bei Nichttumorpatienten<sup>28,29</sup> zur prolongierten Prophylaxe nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eine reduzierte DOAK-Dosis von Apixaban (2 x 2,5 mg/d) oder Rivaroxaban (1 x 10 mg/d) erwogen werden<sup>13</sup>.

Tab. 3: Klassifikation des Blutungsrisikos chirurgischer Eingriffe<sup>14</sup>

Eingriffe mit unerheblichem Risiko (d. h. Blutungen selten und ohne klinisch-relevante Auswirkung)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahnärztliche Eingriffe: Extraktion von 1–3 Zähnen, parodontale Eingriffe, Inzision eines Abszesses</li> <li>• Ophthalmologie: Katarakt- oder Glaukomoperation</li> <li>• Endoskopie ohne Biopsie oder Resektion</li> <li>• Oberflächliche Chirurgie (z. B. Abzessinzision, kleine dermatologische Exzisionen)</li> <li>• Kardio-/Angiologie: Routine-Herzkatheter, PM-/ICD-Implantation, EPU/ Katheterablation, peripher-arterielle Intervention</li> <li>• Intramuskuläre Injektion (z.B. Impfung)</li> </ul>
Eingriffe mit niedrigem Risiko (d. h. Blutungen selten oder mit nicht schwerwiegender klinischer Auswirkung)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplexe zahnärztliche Eingriffe</li> <li>• Endoskopie mit Biopsie</li> <li>• Kleine orthopädische Eingriffe (z.B. Arthroskopie)</li> </ul>
Interventionen mit hohem Blutungsrisiko:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzchirurgie, komplexe invasiv-kardiologische Interventionen (z.B. PCI bei chronischem Koronarverschluss, VT-Ablation)</li> <li>• Gefässchirurgischer Eingriff (z.B. peripherer Bypass, EVAR)</li> <li>• Neurochirurgie</li> <li>• Spinale oder epidurale Anästhesie, diagnostische Lumbalpunktion</li> <li>• Komplexe Endoskopie (z.B. multiple/grosse Polypektomie, ERCP)</li> <li>• Thorax- und Abdominal-Chirurgie</li> <li>• Grössere orthopädische Eingriffe</li> <li>• Leberbiopsie, transurethrale Prostataresektion</li> <li>• Nierenbiopsie</li> </ul>

## 6. Perioperatives Management

Beim perioperativen Management gilt es, das Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs gegen die Gefahr von Thromboembolien durch Unterbruch der Antikoagulation abzuwägen. Abhängig vom Ausmass des Blutungsrisikos (Tabelle 3) ist eine Therapiepause des DOAK erforderlich, deren Zeitraum sich an der Nierenfunktion als weiteren auf das Blutungsrisiko Einfluss nehmenden Faktors orientiert (Tabelle 4). Bei den DOAK kann auf eine parenterale Überbrückungstherapie verzichtet werden wegen der rasch einsetzenden Wirkung und kurzen HWZ. Ausgenommen sind Patienten, die perioperativ keine Nahrung zu sich nehmen können sowie Patienten mit sehr hohem Embolie- oder Blutungsrisiko.

## 7. Blutungskomplikationen unter DOAK<sup>14</sup>

- Das Risiko schwerer Blutungen liegt in VHF-Studien für DOAK bei 1,4–3,6 % verglichen mit 3,4 % /Jahr für VKA.
- Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) erhöhen das Risiko schwerer Blutungen bei Patienten unter DOAK und VKA in vergleichbarer Weise.
- Niereninsuffizienz erhöht das Blutungsrisiko unter DOAK-Therapie, insbesondere bei Dabigatran aufgrund der überwiegend renalen Elimination. Bei mehr als 50% der Patienten, die unter Dabigatran eine schwere Hämorrhagie entwickeln, liegt eine mässige oder schwere Niereninsuffizienz vor.

Tab. 4: Abbruch und Wiederaufnahme der Therapie mit DOAK bei chirurgischen Eingriffen (modifiziert nach<sup>14</sup>)

	Dabigatran (Pradaxa®)		Apixaban (Eliquis®) Edoxaban (Lixiana®) Rivaroxaban (Xarelto®)	
Kein relevantes Blutungsrisiko: – Durchführung des Eingriffs beim Trogspiegel (≥ 12 h bei DOAK mit 2 x tgl. bzw. 24 h bei 1 x tgl. Einnahme) – DOAK-Wiedereinnahme am selben Tag (≥6 h nach Eingriff), spätestens nächster Tag				
<b>Blutungsrisiko:</b>	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch
<b>Letzte DOAK-Dosis vor Eingriff bei GFR:</b>				
≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15–30 ml/min	Nicht indiziert	Nicht indiziert	≥ 36 h	≥ 48 h
< 15 ml/min	Keine Indikation für den Einsatz der DOAK			
<b>Wiedereinnahme nach Eingriff:</b>	24 h bei geringem Blutungsrisiko*		48 (-72) h bei erhöhtem Blutungsrisiko	
* Dabigatran 110 mg, Rivaroxaban 10 mg oder Apixaban 2,5 mg am Abend nach dem Eingriff bei hohem Embolie- risiko zu erwägen.				

### Massnahmen bei Blutungen

Dank der kurzen HWZ der DOAK nimmt die antikoagulative Wirkung ähnlich rasch wie unter NMH ab. So ist 16–24 h nach der letzten DOAK-Einnahme nur noch eine geringe Beeinflussung der Hämostase zu erwarten, das ist kürzer als eine INR-Normalisierung nach oraler Gabe von Konaktion (dauert ≥ 24 h, bei i.v.-Gabe 8–12 h).

Für den Thrombininhibitor Dabigatran und die direkten F. Xa-Inhibitoren (DXI) Apixaban und Rivaroxaban stehen bei schweren Blutungen spezifische Antidots zur Verfügung, für Edoxaban ist bisher kein Antidot zugelassen.

- **Leichte Blutung** unter DOAK:
  - Nächste DOAK-Dosis später

verabreichen oder Behandlung abbrechen, je nach Notwendigkeit

- Blutungsrisiken evaluieren und begünstigende Faktoren behandeln (z. B. Hypertonie-Einstellung optimieren, keine zusätzlichen TAH oder NSAR wenn nicht indiziert).
- **Mittelschwer bis schwere Blutung**, wie oben, ergänzend:
  - I. Basis-Massnahmen der Blutstillung:** individuell angepasst an den Schweregrad und die Lage der Blutung:
    - Mechanische Kompression, chirurgischer/interventioneller Eingriff
    - Flüssigkeitsersatz und hämodynamische Unterstützung
    - Blutprodukte oder Transfusion von Blutkomponenten.
  - II. Spezifische Massnahmen:**
    - Dabigatran ist dialysierbar. Eine Hämodialyse kann daher nützlich sein, speziell wenn die Blutung mit akuter Niereninsuffizienz einhergeht
    - Prokoagulantien bei lebensbedrohender oder trotz intensiver lokaler Blutstillungsmassnahmen nicht zu stoppender Blutung: Konzentrate der Faktoren II, VII, IX und X (z. B. Prothromplex®), aktivierter Faktor VII (Novoseven®) oder Konzentrate aktivierter Faktoren (Feiba®)
    - **Spezifisches Antidot:**
      - Der Einsatz der Antidots beschränkt sich auf nicht kontrollierbare oder lebensbedrohliche Blutungen. Die Verabreichung erfolgt intravenös und ist spezialisierten Zentren vorbehalten.
      - Für den F IIa-Inhibitor Dabigatran steht mit Idarucizumab (Praxbind®) bereits seit längerem ein Antidot zur Verfügung.
      - In 2022 wurde Andexanet alfa (Ondexxya®) als Antidot für die DIX Apixaban und Rivaroxaban die Zulassung in der Schweiz erteilt. In der Zulassungsstudie ANNEXA4<sup>39</sup> zur Anwendung von Andexanet bei kritischen Blutungen unter FXa-Hemmern war die Mehrheit der Patienten mit Apixaban und Rivaroxaban behandelt und führte bei diesen zu einer gegenüber Placebo hochsignifikanten Senkung der Anti-FXa-Aktivität innerhalb weniger Minuten. Nur ca. 10 % standen unter Therapie mit den F Xa-Hemmern Edoxaban oder dem NMH Enoxaparin, sodass die Anwendung hier zwar möglich, aufgrund unzureichender Fallzahl aber nicht empfohlen ist.

## 8. Antikoagulantien-Wahl nach Indikation und Komorbiditäten<sup>40-44</sup>

### Wann können DOAK eingesetzt werden?

- **Bei Vorhofflimmern** Antikoagulation der 1. Wahl.
- Zur Behandlung **akuter tiefer Venenthrombosen und/oder Lungenembolien** bevorzugt VKA.
- **Primärprophylaxe VTE bei orthopädischen Eingriffen** Als Thromboseprophylaxe bei „internistischen“ Patienten oder zur Sekundärprophylaxe von VTEs bei Reisen haben die DOAK keine Zulassung.  
**Anmerkung zur Reiseprophylaxe:** In dem Bewusstsein, dass der Einsatz von NMH zur Prophylaxe im nicht-

chirurgischen Setting nur die Zulassung für Patienten mit eingeschränkter Mobilität hat, werden zur Reiseprophylaxe mit vergleichbarer „Datenlage“ immer öfter auch DOAK eingesetzt, z.B. in Analogie zum „Innere Medizin-Trial“ Rivaroxaban 10 mg. Wichtig: Der Patient ist über den Off-label-use aufzuklären, die Kosten werden nicht von der Krankenkasse übernommen.

- Rivaroxaban als Xarelto vascular® in der Dosis 2 x 2,5 mg in Kombination mit ASS 1 x 1 00mg kann zur Prävention schwerer atherothrombotischer Ereignisse bei **KHK oder peripherer arterieller Gefässerkrankung (PAVK, Karotisstenose) mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse** eingesetzt werden<sup>45</sup>, wenn keine Indikation mehr für eine DAPT besteht.
- Umstellung von Marcoumar, wenn **Patient mit VKA schlecht einzustellen** ist (< 2/3 im therapeutischen INR-Bereich) und/oder ein erhöhtes Risiko für Medikamenteninteraktionen hat.

### Wann sollen DOAK nicht verwendet werden?

- Es ist davon auszugehen, dass der Benefit eines Wechsels auf DOAK bei schlecht eingestellten Patienten am grössten ist<sup>41</sup>. **Eine jahrelang gut mit VKA eingestellte OAK (z. B. TTR > 75 %) sollte nicht umgestellt werden.** Die open-label Frail-AF-Studie<sup>46</sup> hatte die Fragestellung, ob bei älteren (≥75 J.), gebrechlichen Patienten mit VHF und guter INR-Einstellung unter VKA das Blutungsrisiko durch Wechsel auf ein DOAK (alle 4 Substanzen waren vertreten) reduziert werden kann. Die Studie wurde vorzeitig wegen hochsignifikant erhöhter Blutungsraten abgebrochen (unter VKA 9.4% versus DOAK 15.3%, HR=1,69, 95%-KI 1,23-2.32; p=0,00112; dabei schwere Blutungen unter VKA 2.4% zu 3.6% unter DOAK). Zu beachten gilt, dass die Studie nicht die beiden Medikamente zueinander vergleicht, sondern zwei Behandlungsstrategien – einen Therapiewechsel gegenüber Fortführung der VKA-Therapie.
- Bei **Malcompliance** ist von einer Therapieumstellung ebenfalls abzuraten, weil dadurch die Möglichkeit eines INR-Monitorings entfällt und bei Auslassen einzelner Tabletten das Embolierisiko rasch ansteigen kann.
- **Schwangerschaft/Stillzeit**
  - DOAKs sind hier kontraindiziert, aufgrund fehlender Daten für die Anwendung
  - DOAKs sollten bei Frauen in gebärfähigem Alter nur mit einer sicher wirksamen Kontrazeption angewendet werden.
- **Antikoagulation bei Adipositas**
  - Übergewichtige, insbesondere schwer Adipöse waren in den DOAK-Zulassungsstudien unterrepräsentiert. Trotz limitierter Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Population gibt die Fachinformation (Compendium) – anders als bei niedrigem Körpergewicht – keine Empfehlung zur Dosisanpassung oder Restriktion bei Übergewichtigen. Bei einem BMI >40 kg/m<sup>2</sup> oder Gewicht > 120 kg empfehlen die Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) und die European Heart Rhythm Association (EHRA) anstelle der DOAK den Einsatz von VKA oder (im klinischen Alltag schwer praktikabel) substanzspezifische Spiegelmessungen zur Überprüfung der Wirksamkeit<sup>47,48</sup>.

**Tabelle 5:** Einsatz verschiedener Antikoagulantien nach Indikation und Komorbiditäten

	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®	Rivaroxaban Xarelto®	Dabigatran Pradaxa®	Phenprocoumon Marcoumar®	NMH
Vorhofflimmern	✓ 1. Wahl				✓ 2. Wahl	Nicht indiziert
Mechanische Klappenprothese & mittel höhergradige Mitralstenose	Kontraindikation				✓	Nicht indiziert
Venöse Thromboembolie (VTE)	✓ 1. Wahl (ausser bei Antiphospholipidsyndrom, Schwangerschaft oder höhergradiger Niereninsuffizienz) Beachte: Dosierungsbesonderheit in initialer Therapiephase bei DOAK (Details: <a href="#">Tabelle 1 in Kapitel 1</a> )				✓ 2. Wahl	Zur Initialtherapie bei VKA, Edoxaban & Dabigatran
	Initial höhere Dosis	Initial Heparin	Initial höhere Dosis	Initial Heparin	Initial Heparin bis therapeut. INR	
Tumor & VTE	✓ (mindestens gleichwertig zu NMH)			Nicht indiziert (keine Daten hierfür)	✓ 2. Wahl	✓
VTE-Prophylaxe	Low dose bei Hüft-/Knieersatz-OP	Derzeit keine Zulassung	Low dose bei Hüft-/Knieersatz-OP	Derzeit keine Zulassung	Nicht indiziert	✓
Niereninsuffizienz	✓			✓ Cave: höhere renale Elimination (80 %) als DXI	✓*	✓ Cave: GFR < 30 ml/min
	Kontraindikation bei GFR < 15 ml/min bzw.			GFR < 30 ml/min		
	Beachte: Empfehlungen zu Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz <a href="#">Tabelle 1 in Kapitel 1</a>					
DAPT Co-Medikation bei KHK & VHFli	Kombination mit ASS+Clopidogrel ist möglich Cave: für Kombination mit Prasugrel und Ticagrelor unzureichende Datenlage				✓	Nicht indiziert
St. n. GI-Blutung	✓	✓ Low dose Edoxaban	Cave: gegenüber Apixaban und low dose Edoxaban höheres GIB-Risiko		Cave: gegenüber Apixaban und low dose-Edoxaban höheres GIB-Risiko	
Malcompliance	Cave: keine Laborkontrollen und damit keine Rückschlüsse auf Tbl.-Einnahme möglich				✓ Therapie-Überwachung durch INR-Monitoring	
Präferenz Tbl.-Einnahme 1 x/d	2 x tgl.	✓	✓	2 x tgl.	Ja, aber Komforteinbusse durch INR-Kontrollen	Nicht zutreffend
Adipositas BMI >40 oder >120 kg					✓	

\* Anmerkung zum Einsatz von Marcoumar® bei Niereninsuffizienz: Marcoumar wird zur Antikoagulation bei schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt, wenn NMH oder DOAK ihre Limitation erreichen. Man muss sich bewusst sein, dass die Datenlage für Marcoumar bei einer GFR < 30 ml/min dürrig ist, allerdings vermittelt hier die INR-Messung eine zusätzliche Information.

- o Bariatrische/Darm(teil)resezierte Patienten: Auch bei dieser Patientengruppe gibt es nur begrenzte Daten – es bleibt fraglich, ob trotz Malabsorption bei verkleinerter intestinaler Austauschoberfläche ausreichende Wirkspiegelprofile erreicht werden, harte Endpunktstudien fehlen<sup>49-51</sup>.
- o Aufgrund unzureichender Studiendaten sollte bei einem

BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> oder Gewicht >120 kg sowie bei bariatrischen – oder aus anderer Indikation Darm(teil)resezierten – Patienten den VKA gegenüber den DOAK der Vorzug gegeben werden. Das INR-Monitoring ermöglicht eine Anpassung auf verändertes Körpergewicht respektive intestinale Absorption.

- **DOAKs sind bei Antiphospholipid-Syndrom (APS) nicht empfohlen**

Eine multizentrische Studie mit Rivaroxaban bei Patienten mit St. n. Thrombose und Diagnose eines APS wurde aufgrund einer erhöhten Rate thromboembolischer Ereignisse im Vergleich zu Warfarin vorzeitig beendet<sup>52</sup>. Für die anderen DOAKs gibt es keine abgeschlossenen klinischen Studien bei Patienten mit APS, weshalb Swissmedic die Anwendung von DOAKs (betrifft alle „-xabane“ und den Thrombininhibitor Dabigatran) bei APS nicht empfiehlt und bei Indikation zur fortgesetzten Sekundärprophylaxe bei diesen Patienten zur Umstellung auf VKA rät ([www.swissmedicinfo](http://www.swissmedicinfo)).

### Auswahl des «passenden» DOAK

- Da es keine randomisierten kontrollierten head-to-head Studien der verschiedenen DOAK untereinander gibt, kann man keines der Präparate speziell empfehlen.
- Die Auswahl sollte individuell auf den Patienten, seine Komorbiditäten und Begleitmedikation abgestimmt sein:
  - **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**
    - Bei Substanzen mit einer hohen renalen Clearance wie Dabigatran (> 80 %) ist Vorsicht geboten.
    - Hier bieten F Xa-Hemmer (DXI) einen grösseren Sicherheits-Korridor (ca. 30 % renale Ausscheidung), wenn bei diesen Patienten eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion eintritt z. B. bei interkurrenter Erkrankung, Co-Medikation (NSAR!) oder Dehydratation mit entsprechender Akkumulation der Substanz.
  - **Gastrointestinales Blutungsrisiko (GIB)**
    - DOAKs erhöhen das Risiko für GIB. Bei hohem Risiko für GIB (z.B. bei Ulcus ventriculi/duodeni, chronisch entzündlicher Darmerkrankung, Divertikulitis, intestinalen Tumoren) ist der Einsatz von DOAK kritisch zu überdenken.
    - Dabei scheinen sich die Wirkstoffe in ihrem Risikoprofil zu unterscheiden mit erhöhten Blutungsraten bei Rivaroxaban sowie in deren Standarddosierung Dabigatran und Edoxaban. Aus den Zulassungsstudien, Metaanalysen und Beobachtungsstudien der DOAKs zusammengetragene Daten<sup>53</sup> deuten darauf hin, dass die Einnahme von Rivaroxaban, Dabigatran (2x150mg/d) sowie Edoxaban (1x60mg/d) im Vergleich zu Warfarin mit einem erhöhten Risiko für GIB verbunden ist. In der niedrigeren Dosierung von Dabigatran (2x110mg/d) und Edoxaban (1x30mg/d) sowie für Apixaban wurden im Vergleich zum VKA keine erhöhten Blutungsraten beobachtet. Diese Daten sind aber unter dem Vorbehalt eines nicht-randomisierten Vergleichs der Substanzen und Heterogenität der Patientenpopulationen zu sehen. Der mittlere CHADS2-Score als Korrelat für die Patientenvulnerabilität war in den Zulassungsstudien zur Thromboembolie-Prophylaxe bei VHF unterschiedlich: bei ARISTOTLE (Apixaban) und RE-LY (Dabigatran) 2,1, bei ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban) 2,8, bei ROCKET AF (Rivaroxaban) wurden noch kränkere Patienten mit 3,5 eingeschlossen.

- Durch die zusätzliche Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) können Blutungskomplikationen verringert werden (v.a. bei Komedikation mit TAH, NSAR, Kortison)<sup>54</sup>.

## 9. Klinisch praktische Aspekte in der DOAK-Anwendung<sup>55-58</sup>

### Checkliste für Erst- und Follow-up-Termine mit DOAK behandelter Patienten (modifiziert nach<sup>14</sup>)

- Abgabe eines Antikoagulantien-Ausweises für das DOAK (analog Marcoumar-Pass) zur Patientensicherheit
- Patienteninstruktion
  - Korrekte Medikamenteneinnahme: Rivaroxaban-Einnahme soll in der Dosierung 15 oder 20 mg mit der Mahlzeit erfolgen (in der Dosierung 10 mg sowie alle anderen DOAK mit/ohne Nahrung möglich)
  - Aufklärung über Anzeichen von Blutung mit Hinweis zur Rückmeldung
- Je schlechter die Nierenfunktion und je ausgeprägter die Polypharmazie, desto engmaschiger muss die Kreatinin-clearance (Nierenrechner <https://nierenrechner.de>) gemessen werden, v.a. unter Dabigatran, bei alten Patienten oder eingeschränkter Nierenfunktion mindestens alle 3–6 Monate, plus zusätzlich bei kritischen Medikamentenumstellungen oder akuten Erkrankungen
- Laborkontrollen unter DOAK
  - Gerinnungstests sind nicht notwendig!
  - Jährlich: Hb, Nieren- und Leberfunktion
  - Bei CrCl 30–60 ml/min, > 75 J., oder gebrechlich: 6-monatlich Nierenfunktion
  - Bei CrCl 15–30 ml/min: 3-monatlich Nierenfunktion
  - Bei passageren einflussnehmenden Ereignissen: Nieren- und/oder Leberfunktion
- Medikamentenanamnese
  - Neuverordnungen durch Kollegen im Intervall? Over-the-counter Medikamente (auch nach temporärer Medikation fragen, z.B. NSAR)
  - Obwohl es bei den DOAK weniger Medikamenteninteraktionen gibt als unter VKA, sind einige wichtige Ausnahmen zu beachten (Tab. 6) und ggfs. Dosisadjustierungen angezeigt. Ein Interaktionscheck findet sich bei dem bereits vorgestellten online-DOAK-Tool easyDOAC ([www.easydoac.de](http://www.easydoac.de)).
- Blutungsrisiken überprüfen und wenn möglich modifizieren
  - Unkontrollierte Hypertonie (systolisch > 160 mmHg)
  - Für Blutung prädisponierende Medikation (e.g. ASS, NSAR, Kortison)
  - Exzessiver Alkoholkonsum
  - Stürze
- Reevaluation des Schlaganfallrisikos → CHA2DS2-VASc Score<sup>12</sup>

**Tabelle 6:** Auswahl an Medikamenteninteraktionen, welche eine Kontraindikation darstellen oder eine Dosisanpassung erfordern (adaptiert nach EHRA Practical Guide 2021<sup>14</sup>)

		Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Wechselwirkung, aber DOAK ohne Dosisanpassung weiter möglich		Amiodaron Digoxin	Digoxin	Amiodaron Digoxin Diltiazem Verapamil	Diltiazem Digoxin
Verstärkung der OAK	Vorsicht! Evtl. Dosis ↓ DOAK	Diltiazem	Amiodaron Chinidin Dronedaron Verapamil Erythromycin Azol-Antimykotika	Chinidin Clarithromycin Fluconazol	Amiodaron Chinidin Verapamil Clarithromycin
	Kontraindikation	Ketokonazol HIV Protease-Inhibitoren	HIV Protease-Inhibitoren	Dronedaron HIV Protease-Inhibitoren Azol Antimykotika	Dronedaron Ketokonazol HIV Protease-Inhibitoren
Abschwächung der OAK	Kontraindikation	Rifampicin Johanniskraut Phenytoin Phenobarbital Carbamazepin	Rifampicin Johanniskraut Phenytoin Phenobarbital Carbamazepin	Rifampicin Johanniskraut Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital	Rifampicin Johanniskraut Carbamazepin Phenobarbital

### DOAK und Komedikation mit Plättchenhemmern bei KHK und Vorhofflimmern

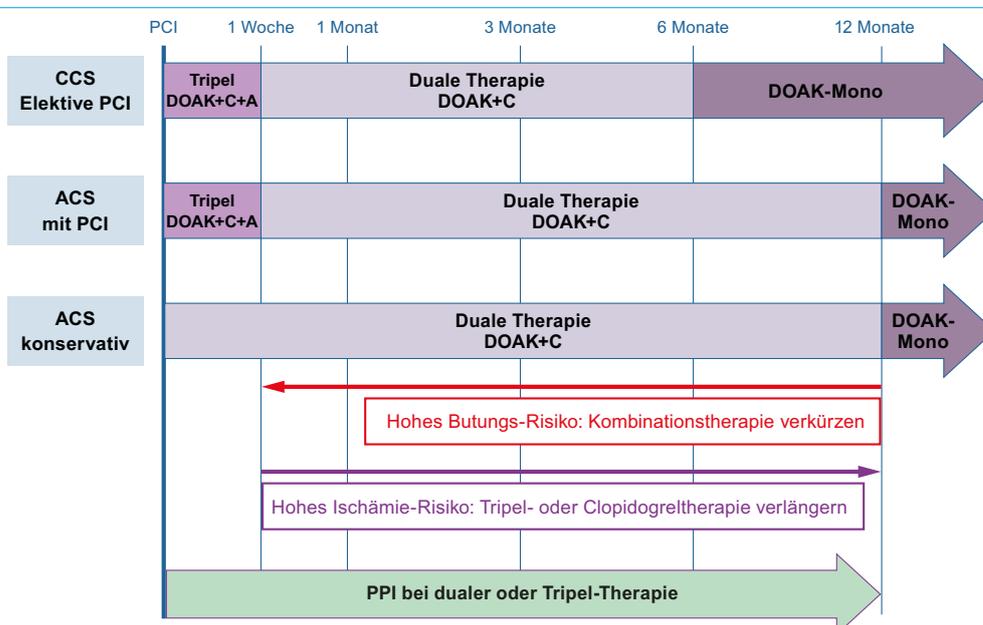
- Bei Patienten mit Indikation zur Antikoagulation bei VHF und PCI und/oder akutem Coronarsyndrom (ACS) kann durch den Einsatz von DOAKs anstelle von VKA in Kombination zur erforderlichen antithrombotischen Therapie das Blutungsrisiko reduziert werden.<sup>59-63</sup>
- Nach ACS bzw. CCS @ PCI @ VHF empfehlen die ESC-Guidelines für VHF<sup>11</sup>, ACS<sup>64</sup>, CCS<sup>65</sup> (Abb. 3)
  - Standardschema:
    - Tripeltherapie mit (D)OAK+ dualer Plättchenhemmung (DAPT) für 1 Woche (für ACS IA-, für CCS IIA-Empfehlung), dabei DAPT mit ASS+P2Y12-Inhibitor (i.d.R. Clopidogrel)
    - zur Antikoagulation DOAK bevorzugt zu VKA, in

- der zur Strokeprophylaxe regulären Dosis (IA)
  - danach duale Therapie mit DOAK und einfacher Plättchenhemmung (SAPT, bevorzugt Clopidogrel) bei CCS bis 6 Monate (IB), nach ACS bis 12 Monate (IA) nach jeweils unkomplizierter PCI, dann DOAK-Monotherapie
  - bei hohem atherothrombotischem Risiko (nach komplexer PCI oder St.n. Stentthrombose): prolongierte Tripeltherapie nach PCI für ACS oder CCS bis 1 Monat (IIa)
  - bei hohem Blutungsrisiko: Rivaroxaban statt 1x20mg reduziert auf 1x 15mg bzw. Dabigatran statt 2x150mg auf 2x110 mg (IIa) für die Dauer der begleitenden einfachen oder dualen Plättchenhemmung; für die übrigen DOAK wird keine Stellung zu einer Dosisanpassung bezogen
- bei nicht-interventionell, medikamentös behandeltem ACS genügt eine duale Therapie mit einem DOAK + SAPT bis zu 1 Jahr (IIa).
- PPIs werden unter der antithrombotischen Kombinationstherapie routinemässig empfohlen.
- Aufgrund der Komplexität und Vielzahl möglicher Szenarien ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen oder dem Herzkatheterlabor im Zweifelsfall ratsam.

### Was tun bei Dosierungsirrtümern?<sup>11</sup>

- Wurde eine Dosis verpasst, soll bei der nächsten regulären Einnahme keine doppelte Dosis genommen werden. Ein Nachholen der verpassten Dosis ist bis zur Hälfte des Dosierungsintervalls jedoch erlaubt, also bis zu 6 h bei 2 x (Apixaban, Dabigatran) bzw. bis 12 h bei 1 x tgl. Verabreichung (Edoxaban, Rivaroxaban). Ist das nicht mehr möglich, soll auf die Dosis ganz verzichtet werden
- Wurde irrtümlich die doppelte Dosis eingenommen, kann bei DOAK mit 2 x tgl. Einnahme die nächste geplante Dosis ausgelassen werden, und mit der übernächsten Dosis normal weitergeführt werden. Bei 1 x tgl. Dosierung sollte einfach der normale Zyklus weitergeführt werden
- Weiss der Patienten nicht sicher, ob er die letzte Dosis eingenommen hat, kann man bei einem DOAK mit 2 x tgl. Einnahme raten, mit dem regulären Schema nach 12 h normal weiterzufahren (also keine weitere Dosis zu nehmen). Bei einem

**Abb. 3:** Schema zur antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern und St.n. PCI/Stent und/oder ACS



**Tabelle 7:** Vorgehen beim Wechsel zwischen verschiedenen Antikoagulantien

Von	Auf	Empfehlung
NMH	DOAK	NMH absetzen + DOAK-Therapie (in Dosis der Dauermedikation) zum Zeitpunkt der nächsten planmässigen Anwendung des NMH starten
VKA	DOAK	VKA-Behandlung absetzen + Start mit DOAK, sobald INR ≤ 2,5 bei Edoxaban + Rivaroxaban INR < 2 bei Apixaban + Dabigatran
DOAK	anderes DOAK	Behandlung mit dem einen DOAK absetzen + alternatives DOAK zum Zeitpunkt der nächsten Gabe einleiten
DOAK	NMH	DOAK absetzen + Behandlung mit NMH zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Gabe des DOAK einleiten.
DOAK	VKA	Gleichzeitige Einnahme DOAK und VKA bis zum Erreichen des Ziel-INR. Während der ersten 2 Tage der Umstellung sollte die übliche Anfangsdosierung des VKA angewendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung, die sich an den INR- Werten orientiert. Der INR soll unmittelbar vor der nächsten DOAK-Gabe gemessen werden, um den Einfluss auf die INR-Messungen zu minimieren. <u>Besonderheit: Apixaban:</u> Eliquis® soll mind. 2 d nach Beginn mit VKA beibehalten werden <u>Besonderheit: Dabigatran:</u> Beginn der Behandlung mit VKA sollte gemäss GFR erfolgen: bei GFR ≥ 50 ml/min Beginn mit VKA 3 Tage vor Absetzen von Pradaxa, bei GFR ≥ 30 bis < 50 ml/min 2 d vor Absetzen. <u>Besonderheit: Edoxaban:</u> Patienten die vor Umstellung eine reguläre 60 mg Dosis einnehmen, soll man eine 30 mg Dosis Lixiana® 1 x tgl. zusammen mit einer geeigneten VKA-Gabe verabreichen. Bei Patienten die bereits eine reduzierte 30 mg Dosis einnehmen: 15 mg Lixiana® 1 x tgl. zusammen mit geeigneter VKA-Gabe

DOAK mit 1 x tgl. Einnahme wird empfohlen, die fraglich ausgelassene Dosis nachzunehmen, da ansonsten eine potentiell längere Periode ohne relevanten Schutz besteht.

### Was tun bei vermuteter Überdosierung ohne Blutung\*?

- Angesichts der kurzen Halbwertszeit der DOAK ist bei fehlender Blutung in den meisten Fällen eine abwartende Strategie vertretbar.
- Bei kurz zurückliegender Einnahme einer Überdosis kommt bei allen DOAK Aktivkohle infrage.

\*oder wenn ein Gerinnungstest ein Blutungsrisiko anzeigt

### Anhang

Die Guidelines (synonym Leitlinien) des Instituts für Hausarztmedizin der Universität Zürich (IHAMZ) sind systematisch entwickelte Übersichtsarbeiten in kompaktem Format auf der Basis international gültiger Leitlinien, sowie von Daten aus Metaanalysen und Studien der besten verfügbaren Evidenz.

Die IHAMZ-Guidelines fokussieren sich auf die allgemeinmedizinische Grundversorgung, sie geben dabei auch Orientierung bei der Koordination von haus- und spezialärztlicher Betreuung sowie beim Übergang zwischen ambulantem und stationärem Versorgungssektor und berücksichtigen Besonderheiten des Schweizer Gesundheitssystems.

Die Handlungsempfehlungen der IHAMZ-Guidelines werden entsprechend der Bezug nehmenden Quellleitlinie(n) nach der Empfehlungsstärke und Qualität ihrer wissenschaftlichen Grundlage in Evidenzlevel graduiert, im Fall der vorliegenden Guideline gemäss dem Klassifizierungssystem der European Society of Cardiology (ESC)<sup>1</sup> (Tabelle 8 und 9).

Die Guideline liefert Grundlagen für Entscheidungsprozesse im Praxisalltag, bedarf aber darüber hinaus der ärztlichen Evaluation mit Anpassung der Diagnostik und Therapie an die individuelle Situation des Patienten.

Weitere Informationen zur Leitlinienentwicklung des IHAMZ finden sich auf der Homepage [www.hausarztmedizin.uzh.ch](http://www.hausarztmedizin.uzh.ch)

**Tabelle 8:** Empfehlungsklassen

Klasse	Definition	Formulierung
Klasse I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie oder diagnostische Massnahme vorteilhaft, nützlich, effektiv ist	wird empfohlen/ ist indiziert
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz und/oder divergierende Meinungen über Nutzen/Effektivität einer Therapie oder diagnostischen Massnahme	
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen/Effektivität einer Massnahme	sollte erwogen werden
IIb	Nutzen/Effektivität einer Massnahme ist weniger gut durch Evidenz/Meinungen belegt	kann erwogen werden
Klasse III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie oder diagnostische Massnahme nicht effektiv oder nützlich ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

Modifiziert nach ESC [www.escardio.org](http://www.escardio.org)<sup>1</sup>.

**Tabelle 9:** Evidenzgrade

<b>A</b>	Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien (RCT) oder Metaanalysen
<b>B</b>	Daten aus einer RCT oder mehreren grossen nicht randomisierten Studien
<b>C</b>	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

**Historie**

Manuskript eingereicht: 10.11.2023

Manuskript angenommen: 21.11.2023

**Abkürzungsverzeichnis:**

<b>ACS</b>	Akutes Coronarsyndrom
<b>APS</b>	Antiphospholipid-Syndrom
<b>CCS</b>	Chronisches Coronarsyndrom
<b>DAPT</b>	Duale Plättchenhemmung (dual antiplatelet therapy)
<b>DOAK</b>	Direkte orale Antikoagulantien
<b>DXI</b>	direkte F. Xa-Inhibitoren
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>GIB</b>	Gastrointestinale Blutung
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>LE</b>	Lungenembolie
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>NMH</b>	Niedermolekulares Heparin
<b>NOAK</b>	Neue orale Antikoagulantien
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>OAK</b>	Orale Antikoagulation
<b>PCI</b>	Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
<b>SAP</b>	Einfache Plättchenhemmung (single antiplatelet therapy)
<b>TAH</b>	Thrombozytenaggregationshemmer
<b>TTR</b>	Time in Therapeutic Range
<b>TVT</b>	Tiefe Venenthrombose
<b>UFH</b>	Unfraktioniertes Heparin
<b>VKA</b>	Vitamin-K-Antagonisten
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>VTE</b>	Venöse Thromboembolie

**Interessenskonflikte:** Es bestehen keine Interessenskonflikte.

**Dr. med. Andrea Rosemann**, andrea.rosemann@usz.ch  
 Fachärztin für Kardiologie, Angiologie, Innere Medizin  
 Leiterin Guidelines  
 Institut für Hausarztmedizin der Universität Zürich (IHAMZ)  
 Pestalozzistrasse 24, CH-8091 Zürich

**Literatur**

- European Society of Cardiology (ESC), www.escardio.org.
- Asmis L. Die neuen Antikoagulantien – Was muss der Praktiker wissen? Praxis 2011;100(16):971-976. DOI: 10.1024/1661-8157/a000627.
- Steuer J. [Rivaroxaban as therapy of deep venous thrombosis equally as effective as current anticoagulation with heparin and vitamin K antagonist]. Praxis (Bern 1994) 2011;100(16):989-90. DOI: 10.1024/1661-8157/a000631.
- Beer JH. «Xa-tra-xa»: Chancen und offene Fragen bei neuen Antikoagulantien. Praxis 2011;100(16):947. DOI: 10.1024/1661-8157/a000626.
- Gerber B, Senn O. Moderne Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. Praxis 2011;100(19):1161-1172. DOI: 10.1024/1661-8157/a000668.
- Bausch J. Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe. Arzneiverordnung in der Praxis 2011;38(3):50-51. (https://www.akdae.de/fileadmin/user\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Ausgaben/2003-2014/20113.pdf).
- Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. Eur Heart J 2011;32(16): 1968-76a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr052.
- Steffel J. Die neuen Antikoagulantien: Praktische Aspekte in der Anwendung. LEADING OPINIONS Kardiologie & Gefässmedizin 2012;2:12-17.
- Mannucci PM, Franchini M. Old and new anticoagulant drugs: a minireview. Ann Med 2011;43(2):116-23. DOI: 10.3109/07853890.2010.539250.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37(38):2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015;17(10):1467-507. DOI: 10.1093/europace/euv309.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Linnemann BB, W; Doenst, T.; Erbel, C.; Isfort, P.; Janssens, U.; Kalka, C.; Klamroth, R.; Kotzerke, J.; Ley, S.; Meyer, J.; Mühlberg, K.; Müller, O. J.; Noppe-ney, T.; Opitz, C.; Riess, H.; Solomayer, E.-F.; Volk, T.; Beyer-Westendorf, J. The S2k guideline on the diagnosis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. Vasa 2023;52(S111):1-146. DOI: 10.1024/0301-1526/a001089.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace 2021;23(10):1612-1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg 1964;1:1-85. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4950264).
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146(12):857-67. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383(9921):955-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Caso V, de Groot JR, Sanmartin Fernandez M, et al. Outcomes and drivers of inappropriate dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heart 2023;109(3):178-185. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321114.
- Camm AJ, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. J Am Coll Cardiol 2020;76(12):1425-1436. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.045.
- Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2022;387(11): 978-988. DOI: 10.1056/NEJMoa2209051.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363(26):2499-510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903.
- Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366(14):1287-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(9):799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8): 709-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1113697.
- van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in cancer patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2014;12(7):1116-20. DOI: 10.1111/jth.12605.
- van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2014;12(3):320-8. DOI: 10.1111/jth.12485.
- van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood 2014;124(12):1968-75. DOI: 10.1182/blood-2014-04-571232.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8):699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.
- Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2017;376(13): 1211-1222. DOI: 10.1056/NEJMoa1700518.
- Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. Blood Rev 2014;28(1): 1-8. DOI: 10.1016/j.blre.2013.11.001.
- Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2014;134(6): 1214-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.09.039.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med 2020;382(17): 1599-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018;36(20):2017-2023. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2018;378(7): 615-624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.
- Schrag Dea. Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients With CancerA Randomized Clinical Trial. 2023 Jun 13;329(22):1924-1933.
- Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Res Pract Thromb Haemost 2020;4(4):550-561. DOI: 10.1002/rth.21.
- Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2021;160(6):e545-e608. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055.
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv 2021;5(4):927-974. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report ofandexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2019;380(14):1326-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051.
- Wagner H-O, Liesenfeld A. DEGAM S1-Leitlinie: Neue orale Antikoagulantien (bei nicht valvulärem Vorhofflimmern). AWMF-Registerr. 053/031. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 2013. (https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-031%20Neue%20orale%20Antikoagulantien/053-031\_NOAK\_Langfassung\_redakt%20Hinweis\_02%2002%202017.pdf).
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010;376(9745):975-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61194-4.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013;369(13): 1206-14. DOI: 10.1056/NEJMoa1300615.

43. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5(6). DOI: 10.1161/JAHA.116.003725.
44. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017;106(8):618-628. DOI: 10.1007/s00392-017-1098-x.
45. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation* 2020;141(23):1841-1854. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448.
46. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2023. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485.
47. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(6):1308-13. DOI: 10.1111/jth.13323.
48. 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(16): 1330-1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
49. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, Moll S. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med* 2017;130(5):517-524. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033.
50. Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis* 2017;43(3):343-351. DOI: 10.1007/s11239-016-1465-x.
51. American Society for M, Bariatric Surgery Clinical Issues C. ASMBs updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(4):493-7. DOI: 10.1016/j.soard.2013.03.006.
52. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365-1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333.
53. Zappulla P, Calvi V. Gastrointestinal Bleeding and Direct Oral Anticoagulants among Patients with Atrial Fibrillation: Risk, Prevention, Management, and Quality of Life. *TH Open* 2021;5(2):e200-e210. DOI: 10.1055/s-0041-1730035.
54. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018;320(21):2221-2230. DOI: 10.1001/jama.2018.17242.
55. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35(47):3346-55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu367.
56. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost* 2014;111(2):240-8. DOI: 10.1160/TH13-06-0470.
57. Chin PK, Patterson DM, Zhang M, et al. Coagulation assays and plasma fibrinogen concentrations in real-world patients with atrial fibrillation treated with dabigatran. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(3):630-8. DOI: 10.1111/bcp.12366.
58. Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S, Dwyre DM. The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays. *Am J Clin Pathol* 2013;139(1):102-9. DOI: 10.1309/AJCPY6G6ZITVVKPVH.
59. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377(16):1513-1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454.
60. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375(25):2423-2434. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594.
61. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380(16): 1509-1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.
62. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394(10206):1335-1343. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
63. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUST Trial. *Circulation* 2019;140(23):1921-1932. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308.
64. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2023. DOI: 10.1093/ehjacc/zuad107.
65. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3): 407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.