

# Anwendung von Edoxaban im perioperativen Setting – Guidelines für Anästhesisten

## Update 2017

Erarbeitet von der Expertengruppe der Schweizerischen  
Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR/SSAR):  
Prof. Dr. D. R. Spahn, Prof. Dr. A. Borgeat, Prof. Dr. C. Kern,  
Dr. med. P. G. Chassot, Prof. Dr. W. Korte, PD Dr. J. Steffel



Überarbeitete Ausgabe April 2017

Die aktuellste Version der Guidelines finden Sie auf der Website [www.sgar-ssar.ch](http://www.sgar-ssar.ch). Die Expertengruppe wird von Daiichi-Sankyo unterstützt. Die Inhalte dieser Guideline geben nur die Meinungen der Autoren wieder.

# Inhalt

<b>Abstract</b>	3
<b>Einleitung</b>	4
<b>Indikationen und Dosierung von Edoxaban</b>	5
Indikationen	5
Empfohlene Dosierung	5
Dosierung bei besonderen Patientengruppen	6
<b>Pharmakokinetik von Edoxaban</b>	8
Resorption	8
Metabolismus	8
Elimination	8
Halbwertszeit	8
Plasmakonzentration und Anti-FXa-Aktivität	8
<b>Messung von Edoxaban und Auswirkungen auf Gerinnungstests</b>	11
<b>Die Anwendung von Edoxaban im perioperativen und Notfall-Setting</b>	13
Patienten, die geplanten invasiven Prozeduren / elektiven Operationen unterzogen werden	13
Edoxaban und Spinal-/Epiduralanästhesie oder tiefe Blockaden	17
Akute Blutung bei Patienten, die mutmasslich oder möglicherweise unter Behandlung mit Edoxaban stehen	17
<b>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln</b>	19
<b>Kontraindikationen</b>	19
<b>Referenzen</b>	20
<b>Abkürzungen</b>	21

## Abstract

Edoxaban ist ein einmal täglich oral verabreichter direkter FXa-Hemmer, der zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowie zur Behandlung und Prävention von venösen thromboembolischen Erkrankungen angewendet wird. Edoxaban kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden und wird in nur geringem Umfang durch Cytochrom P450 metabolisiert. Die empfohlene Standardtherapiedosis ist eine 60 mg Tablette einmal täglich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 50 ml/min) oder geringem Körpergewicht ( $\leq 60$  kg) und/oder Patienten, die mit starken P-Gp-Inhibitoren behandelt werden, wird die Dosis auf eine 30 mg Tablette einmal täglich reduziert. Die Gerinnungshemmung mit Edoxaban erfordert keine Routineüberwachung und es steht kein Test zur Bestimmung der antikoagulatorischen Aktivität zur Verfügung, mit dem die Compliance der Patienten beurteilt werden könnte.

Die vorliegenden Empfehlungen der Schweizer Expertengruppe sollen als generelle Referenz für in Notfallabteilungen tätige Ärzte und Anästhesisten dienen, die klinischen Situationen gegenüberstehen könnten (und zunehmend werden), in denen eine zusätzliche Handreichung benötigt wird, um das Verhältnis zwischen Nutzen (Mortalitätssenkung) und Risiko (Blutung) der Anwendung von Edoxaban zu maximieren. Diese Empfehlungen stützen sich auf die zuletzt genehmigte Schweizer Fachinformation, auf eine Durchsicht der veröffentlichten Ergebnisse der klinischen Endpunktstudien ENGAGE AF-TIMI 48 (n = 21'105 über einen Zeitraum von 2.8 Jahren behandelte Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern)<sup>1</sup> und Hokusai-VTE (n = 8'292 über einen Zeitraum von 3 bis 12 Monaten behandelte Patienten mit symptomatischer venöser thromboembolischer Erkrankung)<sup>2</sup> sowie auf eine Auswahl weiterer einschlägiger wissenschaftlicher Publikationen und die auf ihrer Erfahrung auf diesem Gebiet beruhenden Meinungen der Experten. Besonderes Augenmerk wurde auf die praktischen Aspekte, Besonderheiten und Konsequenzen der Anwendung von Edoxaban im perioperativen und Notfall-Setting gelegt. Das vorliegende Dokument stellt ein Update der 2015 erstmalig publizierten Empfehlungen dar.

## Einleitung

Faktor Xa-Antagonisten sind nicht Vitamin-K-antagonistisch wirksame orale Antikoagulantien (NOAK), die den an der gemeinsamen Endstrecke von intrinsischem und extrinsischem Gerinnungssystem angesiedelten aktivierten Gerinnungsfaktor Xa (FXa) hemmen.<sup>3</sup>

Edoxaban ist ein einmal täglich oral verabreichter direkter FXa-Hemmer, der zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowie zur Behandlung von venösen thromboembolischen Erkrankungen angezeigt ist.<sup>4</sup> Die empfohlene Standardtherapiedosis ist eine 60 mg Tablette einmal täglich mit oder ohne Nahrung. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 50 ml/min) und/oder geringem Körpergewicht ( $\leq 60$  kg) und/oder Patienten, die gleichzeitig mit einem starken P-Glykoprotein-Inhibitor (P-Gp-Inhibitor) behandelt werden, stehen Tabletten mit einer auf 30 mg reduzierten Stärke zur einmal täglichen Einnahme zur Verfügung. Fünfzig Prozent der resorbierten Dosis werden über die Nieren ausgeschieden. Edoxaban ist ein Substrat für P-Gp, wird durch Cytochrom P450 3A4 jedoch nur in geringem Umfang (<10%) metabolisiert, was das Potential für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln begrenzt.<sup>4,5</sup> Das Wirksamkeitsprofil (Thromboembolierisiko) und Sicherheitsprofil (Blutungsrisiko) von Edoxaban wurde in zwei gross angelegten multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Outcome-Studien ermittelt: ENGAGE AF-TIMI 48 (n = 21'105) und Hokusai-VTE (n = 8'292).<sup>1,2,6</sup>

Ziel der Expertengruppe war es, einen Konsensus über das Management von mit Edoxaban behandelten Patienten zu erarbeiten, bei denen die Durchführung einer elektiven oder notfallmässigen invasiven Prozedur oder Operation erforderlich ist.

# Indikationen und Dosierung von Edoxaban

## Indikationen

Edoxaban ist in der Schweiz aufgrund seines in gross angelegten klinischen Outcome-Studien ermittelten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils für zwei Indikationen zugelassen:<sup>4</sup>

1. «Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern»

In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (n = 21'105 über einen Zeitraum von 2.8 Jahren behandelte Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) wurden Edoxaban 60mg einmal täglich und 30mg einmal täglich mit dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin verglichen. Edoxaban erwies sich als nichtunterlegen gegenüber sehr guter Gerinnungshemmung mit Warfarin (Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) 68.4%) zur Prophylaxe von Schlaganfall und systemischer Embolie mit signifikanter Minderung des Risikos von hämorrhagischem Schlaganfall, kardiovaskulärer Mortalität, Major-Blutung und intrakranieller Blutung.<sup>1</sup> Die Definition von «nicht-valvulärem» Vorhofflimmern ist: Vorhofflimmern in der Abwesenheit einer mechanischen Herzklappenprothese oder einer relevanten (mindestens mittelschweren) Mitralstenose. Vorhofflimmern in Kombination mit anderen Herzklappenerkrankungen (insbesondere Mitralinsuffizienz und Aortenstenose) qualifiziert nicht als «valvuläres Vorhofflimmern», so dass diese Patienten mit Edoxaban behandelt werden können.

2. «Behandlung von erwachsenen Patienten mit venösen Thromboembolien einschliesslich tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien nach vorhergehender Behandlung mit fraktioniertem oder unfractioniertem Heparin für 5 Tage sowie Prophylaxe von rezidivierenden venösen Thromboembolien»

In der VTE-Studie Hokusai et al. (n = 8'292 über einen Zeitraum von 3 bis 12 Monaten behandelte Patienten mit symptomatischer venöser thromboembolischer (VTE-) Erkrankung) wurde Edoxaban 60mg einmal täglich mit Warfarin (nach initialer Behandlung mit Heparin) verglichen. Edoxaban erwies sich als nichtunterlegen gegenüber sehr gut eingestellter Warfarin-Therapie (TTR 63.5%) zur Prävention von rezidivierenden VTE zusammen mit einem signifikant niedrigeren Risiko von Blutungsereignissen.<sup>2</sup>

## Empfohlene Dosierung

Empfohlene Standarddosis:

Die für beide Indikationen empfohlene Standardtherapiedosis ist eine 60mg Tablette Edoxaban einmal täglich mit oder ohne Nahrung.

- Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption, Elimination, maximale Plasmakonzentration, Halbwertszeit oder Anti-Faktor Xa-Aktivität von Edoxaban.<sup>5,7</sup>

Empfohlene reduzierte Dosis:

Die für beide Indikationen empfohlene Dosis ist eine 30mg Tablette Edoxaban einmal täglich mit oder ohne Nahrung bei Patienten

- mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min),
- mit geringem Körpergewicht (≤ 60kg) und/oder
- unter Behandlung mit starken P-Gp-Inhibitoren (wie Ciclosporin, Erythromycin, Ketoconazol, Dronedaron, Chinidin, Verapamil).

Während das Alter an sich keine Dosisanpassung erforderlich macht, ist mit zunehmendem Alter häufiger eine Abnahme von Nierenfunktion und Körpergewicht festzustellen, so dass eine Dosisreduktion aufgrund dieser Faktoren wie oben beschrieben notwendig sein kann. Insbesondere bei älteren Patienten ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion angezeigt. Während Übergewicht keine Dosisanpassung erfordert, könnten bei stark übergewichtigen Patienten niedrigere Plasmakonzentrationen von Edoxaban zu erwarten sein.

Die Edoxaban-Tabletten können zerstoßen und über eine Ernährungssonde verabreicht werden.<sup>8</sup>

Dosisanpassungen entsprechend der ethnischen Abstammung, bei übergewichtigen Patienten oder im Fall einer gleichzeitigen Behandlung mit Rifampicin<sup>9</sup>, Digoxin<sup>10</sup>, Aspirin ( $\leq 100$  mg/d) oder Naproxen<sup>11</sup>, Atorvastatin<sup>12</sup> oder Esomeprazol sind nicht erforderlich.<sup>5</sup>

## Dosierung bei besonderen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- 50% der resorbierten Edoxaban-Dosis werden über die Nieren ausgeschieden.<sup>4</sup>
- Bei allen Patienten, die mit einem NOAK einschliesslich Edoxaban behandelt werden, ist die Nierenfunktion in regelmässigen Abständen mindestens 2- bis 3-mal pro Jahr zu überwachen. Die Überwachung sollte engmaschiger erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie in Situationen, in denen mit einer Abnahme der Nierenfunktion zu rechnen ist (wie Episoden einer Dehydratation oder Infektion oder bei Anwendung von NSAR oder Diuretika).
- Die für Edoxaban empfohlene tägliche Dosis in Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktions-einschränkung ist in Tabelle 1 aufgeführt.
- Basierend auf Extrapolationen der verfügbaren klinischen Daten und gestützt auf die ESC-Leitlinien für VHF (2016)<sup>22</sup>, den EHRA Practical Guide 2015<sup>21</sup> sowie auf die Schweizer Fachinformation kann Edoxaban in einer Dosierung von 30 mg täglich bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 30 ml/min als Alternative zu VKA eingesetzt werden. Obgleich für diese Patienten bisher keine Studien vorliegen, erscheint dies insbesondere angesichts des Sicherheitsprofils von Edoxaban eine akzeptable Wahl darzustellen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min sollte Edoxaban nicht angewendet werden.

**Tabelle 1:** Empfohlene tägliche Edoxaban-Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Grad der Nierenfunktions-einschränkung	Kreatinin-Clearance	Empfohlene Edoxaban-Dosis
Nicht vorhanden / geringgradig	$\geq 50$ ml/min	Eine 60 mg Tablette einmal täglich (Standarddosis)
Mittelgradig	30 – 49 ml/min	Eine 30 mg Tablette einmal täglich (reduzierte Dosis)
Hochgradig	15 – 29 ml/min	Nach individueller Risiko-Nutzen Abwägung (s.Text)
Terminale Niereninsuffizienz oder Hämodialyse	$< 15$ ml/min	Nicht empfohlen

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

- 50% der resorbierten Edoxaban-Dosis werden über den Stoffwechsel sowie über biliäre/intestinale Exkretion ausgeschieden.<sup>13</sup>
- Bei allen Patienten, die mit einem NOAK wie Edoxaban behandelt werden, sollten auf das Vorliegen einer eingeschränkten Leberfunktion hindeutende Verdachtsmomente (erhöhtes Gesamtbilirubin, vermindertes Serumalbumin, erhöhte INR bzw. Aszites oder hepatische Enzephalopathie in der Anamnese) Anlass zu einer eingehenden Beurteilung des Thromboembolie- und Blutungsrisikos durch einen Spezialisten geben.
- Die für Edoxaban empfohlene tägliche Dosis in Abhängigkeit vom Grad der Leberfunktionseinschränkung ist in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2:** Empfohlene tägliche Edoxaban-Dosis in Abhängigkeit vom Grad der Leberfunktionseinschränkung.<sup>4,13</sup>

Grad der Leberfunktionseinschränkung	Stadium	Empfohlene Edoxaban-Dosis
Geringgradige Leberfunktionseinschränkung	Child-Pugh-Stadium A	Eine 60 mg Tablette einmal täglich (Standarddosis)
Verdacht auf mittelgradige Leberfunktionseinschränkung	Child-Pugh-Stadium B	Eine 60 mg Tablette einmal täglich (Standarddosis) nach eingehender Beurteilung des Thromboembolie- und Blutungsrisikos durch einen Spezialisten*
Hochgradige Leberfunktionseinschränkung	Child-Pugh-Stadium C	Nicht empfohlen
Mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehende Lebererkrankung	beliebig	kontraindiziert

\* Die Behandlung von Patienten mit Leberfunktionseinschränkung des Child-Pugh-Stadiums B mit Edoxaban 60 mg einmal täglich ist gemäss Fachinformation auf Grundlage des bei der geringen Anzahl von Patienten in den Outcome-Studien ermittelten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils gestattet.<sup>1,2</sup> Nach Meinung der Expertengruppe muss die Vertretbarkeit der Anwendung bei diesen Patienten durch einen Spezialisten bestätigt werden.

# Pharmakokinetik von Edoxaban

Edoxaban zeigt bei gesunden Probanden in einem Dosisbereich zwischen 15 und 60mg pro Tag eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik.

## Resorption

Edoxaban wird nach oraler Gabe hauptsächlich im oberen GI-Trakt resorbiert und erreicht innerhalb von 1-2 Stunden die Maximalkonzentration im Plasma. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt unabhängig von der Nahrungsaufnahme etwa 62%.<sup>5</sup> Edoxaban ist bei einem pH von 6.0 oder höher schlecht löslich. Daher beeinträchtigen Arzneimittel oder Erkrankungen, die zu einem erhöhten Magen-pH oder gesteigerter Magenentleerung und intestinaler Motilität führen, die Lösung und Resorption von Edoxaban. Die gleichzeitige Verabreichung von Protonenpumpenhemmern, zum Beispiel Esomeprazol, hatte jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf die Edoxaban-Exposition.<sup>5</sup>

## Metabolismus

Edoxaban liegt im Plasma überwiegend in unveränderter Form vor. Eine Metabolisierung über Hydrolyse, Konjugation und Oxidation durch CYP3A4 findet lediglich in geringem Umfang statt.

## Elimination

Edoxaban wird in erster Linie in Form der unveränderten Muttersubstanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance macht rund 50% der Gesamtclearance der resorbierten Edoxaban-Dosis aus. Für die übrige Clearance sind Metabolisierung und biliäre/intestinale Exkretion verantwortlich.<sup>4</sup>

## Halbwertszeit

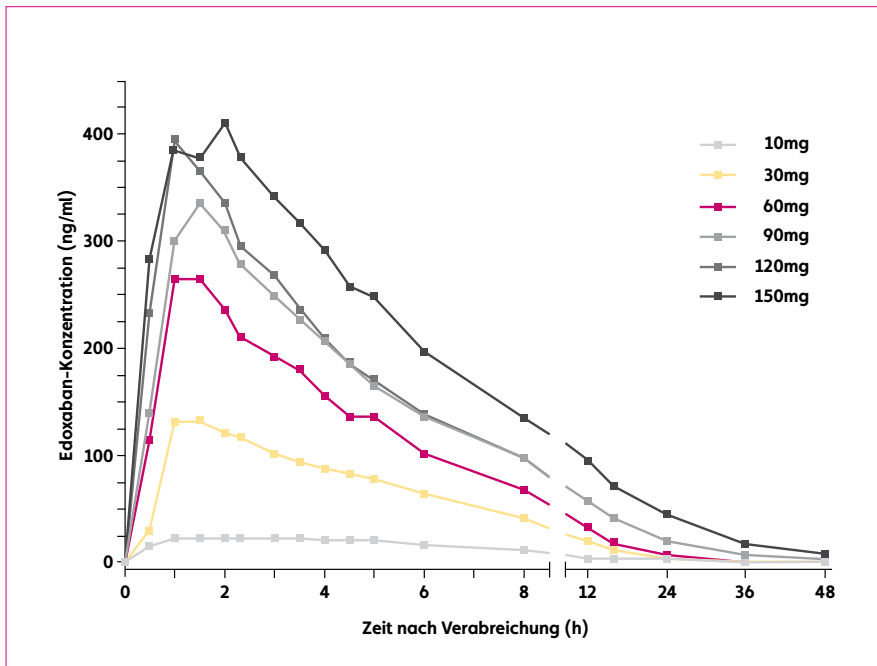
In einer Einzeldosisstudie an gesunden Freiwilligen betrug das geometrische Mittel ( $\pm$  % Variationskoeffizient) der Halbwertszeit von Edoxaban im Plasma 8.9 ( $\pm$  36.2) Stunden nach Gabe der Standarddosis (60mg qd) bzw. 8.9 ( $\pm$  20.2) Stunden bei Gabe der reduzierten Dosis (30mg qd).<sup>8</sup> Laut Schweizer Fachinformation zu Edoxaban liegt die terminale Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung bei 10 bis 14 Stunden.<sup>4</sup>

## Plasmakonzentrationen und Anti-FXa-Aktivität

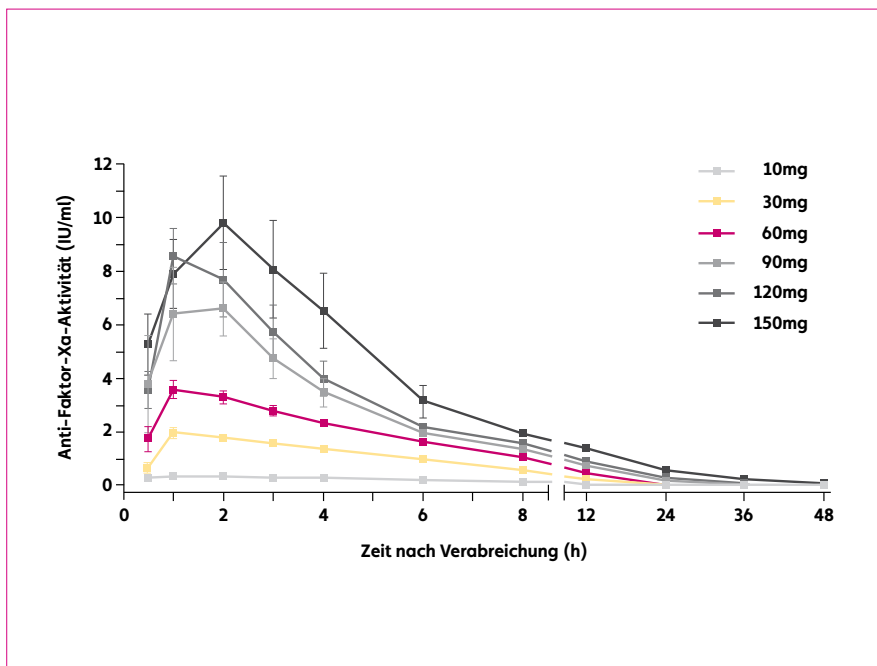
Die zu Edoxaban verfügbaren pharmakokinetischen Daten umfassen die Plasmakonzentrationen (Abb. 1) sowie die Wirkungen von Edoxaban auf die Anti-Faktor-Xa-Aktivität (Abb. 2) nach oraler Einmalgabe an gesunde männliche weisse Freiwillige, die zwischen 18 und 51 Jahren alt waren, zwischen 59.3 und 100.6 kg wogen und 159 bis 201 cm gross waren.<sup>8</sup> Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von Edoxaban nach Mehrfachgabe, einschliesslich populationspharmakokinetischer Parameter, an gesunden Freiwilligen<sup>14,15</sup>, Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern<sup>16,17</sup> sowie Patienten mit symptomatischer tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie untersucht.<sup>18</sup> Abb. 3 zeigt die im populationspharmakokinetischen Modell von Edoxaban enthaltenen Kovariableneffekte bei Patienten mit venöser thromboembolischer Erkrankung, die an der Hokusai-VTE-Endpunktstudie teilgenommen haben.<sup>2,18</sup>



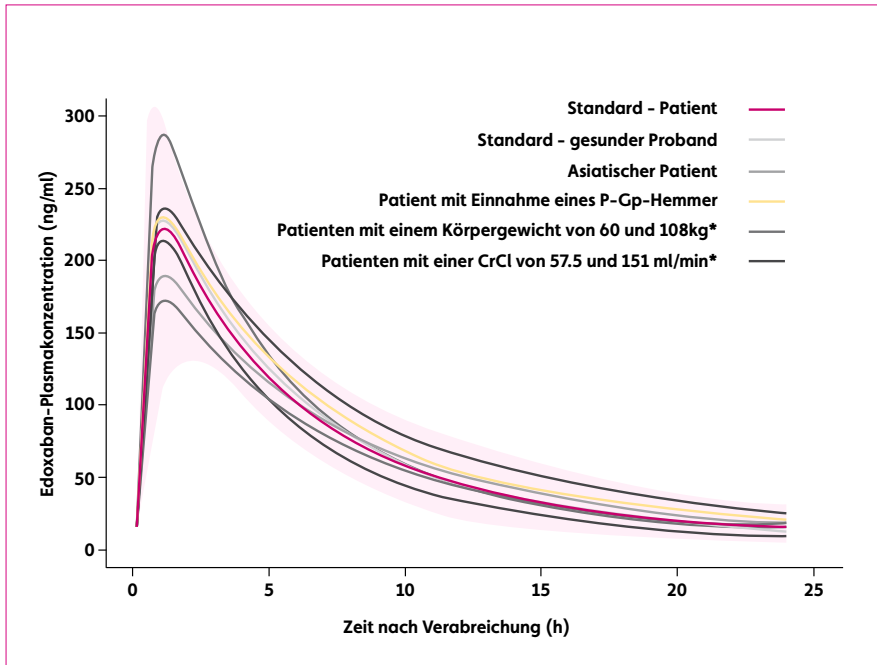
**Abb. 1:** Edoxaban-Konzentrationen im Plasma nach oraler Einmalgabe bei gesunden Freiwilligen. Geometrische Mittelwerte in ng/ml. Reproduktion aus Ogata et al 2010.<sup>8</sup>



**Abb. 2:** Wirkungen von Edoxaban auf die Anti-Faktor-Xa-Aktivität nach oraler Einmalgabe bei gesunden Freiwilligen. Mittelwerte  $\pm$  SEM. Reproduktion aus Ogata et al 2010.<sup>8</sup>



**Abb. 3:** Kovariableneffekte im populationspharmakokinetischen Modell von Patienten mit thromboembolischer Erkrankung, die an der Hokusai-VTE-Endpunktstudie teilgenommen haben.<sup>2</sup> Schraffierte Bereiche zeigen das 90%-Vorhersageintervall der Gleichgewichtskonzentration für einen durchschnittlichen Patienten aus der Hokusai-VTE unter Behandlung mit 60 mg Edoxaban pro Tag. Reproduktion aus Niebecker et al. 2015.<sup>18</sup>



\* 10%/90% Perzentile der Hokusai-VTE-Studie.

## Messung von Edoxaban und Auswirkungen auf Gerinnungstests

Die Behandlung mit Edoxaban erfordert keine Routineüberwachung.

Die Messung der antikoagulatorischen Aktivität von Edoxaban kann in speziellen Situationen von Vorteil sein und sollte dann ausschliesslich von Spezialisten für die Behandlung solcher Patienten vorgenommen werden. Zu den möglichen Szenarien für eine Messung der antikoagulatorischen Aktivität gehören schwere Blutungen, eine bevorstehende Hochrisiko-/Notfalloperation und Verdacht auf Überdosierung. In diesen Fällen können die Plasmaspiegel mithilfe eines mit Edoxaban kalibrierten quantitativen (chromogenen) Anti-Faktor-Xa-Assays gemessen werden, welcher inzwischen kommerziell verfügbar ist.

Alle Messergebnisse müssen unter Berücksichtigung der Tatsache interpretiert werden, dass es keinen in Studien validierten Zielwert für die Plasmakonzentration von Edoxaban gibt. Die in klinischen Studien berichteten Plasmakonzentrationen und Anti-FXa-Aktivitäten von Edoxaban sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3:** Dosis, Plasmakonzentration und Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban

Patienten (Referenz)	Parameter	Einheit	Standarddosis (Edoxaban 60 mg 1 × tgl.)	Reduzierte Dosis (Edoxaban 30 mg 1 × tgl.)
Gesunde Freiwillige, Einmalgabe <sup>8</sup>	Plasmakonzentration von Edoxaban bei Spitzenspiegel (geometrisches Mittel der C <sub>max</sub> )	ng/ml (%CV)	302 (33.9)	152 (21.8)
Patienten mit nicht-valvulärem VHF <sup>19</sup>	Plasmakonzentration von Edoxaban bei Talspiegel (Median)	ng/ml (IQR)	36.1 (19.4-62.0)	27.0 (14.6-44.6)*
Gesunde Freiwillige, Einmalgabe <sup>8</sup>	Anti-FXa-Aktivität bei Spitzenspiegel (Mittelwert)	IE/ml	3.8	2.1
Patienten mit nicht-valvulärem VHF <sup>19</sup>	Anti-FXa-Aktivität bei Talspiegel (Median)	IE/ml (IQR)	0.64 (0.37-1.12)	0.51 (0.30-0.83)*

\* In den klinischen Outcome-Studien wurde die Edoxaban-Dosis bei Patienten, bei denen im Verlauf der Studie eine Verschlechterung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder eine Körpergewichtsabnahme (≤ 60 kg) auftrat und/oder eine Behandlung mit einem starken P-Gp-Inhibitor (wie Ciclosporin, Erythromycin, Ketoconazol, Dronedaron, Chinidin, Verapamil) eingeleitet wurde, von 60mg auf 30mg einmal täglich reduziert.

Die Behandlung mit Edoxaban kann insbesondere während des Vorliegens der Maximalkonzentration im Plasma zu einer Verlängerung der Gerinnungszeiten in Standardgerinnungstests führen (einschliesslich PT (in sec) / INR und aPTT). Diese Veränderungen sind jedoch gering, einem hohen Grad an Variabilität unterworfen und für die Überwachung der antikoagulatorischen Wirkung von Edoxaban unbrauchbar.

- PT und aPTT sind für die Messung der Wirkungen von Edoxaban nicht geeignet. Eine normale oder subnormale PT oder aPTT schliesst eine aktuelle Behandlung mit einem Anti-FXa wie Edoxaban nicht aus.
- Lediglich die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität ermöglicht die Identifikation von mit einem Anti-FXa behandelten Patienten.

**Tabelle 4** zeigt den Einfluss der Spitzen- und Talspiegel von Edoxaban auf ausgewählte Gerinnungstests.

**Tabelle 4:** Einfluss von Edoxaban 60 oder 30 mg qd auf ausgewählte Gerinnungstests. <sup>20</sup>

Gerinnungstest	Einfluss von Edoxaban 60 oder 30 mg qd	
	Bei Spitzenkonzentration	Bei Talkonzentration
PT (in sec) / INR*	↑	(↑) oder →
aPTT**	(↑)	→
Thrombinzeit***	→	→
Anti-FXa-Aktivität (kalibriert für LMWH)****	↑↑↑	↑

↑ Erhöht (↑) leicht erhöht → keine Auswirkung

\* PT (in sec) / INR sind bei mit VKA behandelten Patienten typischerweise erhöht (und somit der Quick-Test (in %) erniedrigt). Edoxaban kann die PT (in sec) / INR dosislinear verlängern. Während des Vorliegens der Maximalkonzentration von Edoxaban, 1.5 h nach Einmalgabe von 30 oder 60mg, war die PT (in sec) um 25 bzw. 40-50% erhöht. Während des Vorliegens der Talkonzentration (12 h nach Einnahme von 60mg) lag die PT (in sec) nur 10% über dem Ausgangswert. Verschiedene PT/INR-Reagenzien können sich in ihrer Sensitivität gegenüber Edoxaban unterscheiden. Eine normale PT / INR schliesst das Vorhandensein von Edoxaban im Plasma nicht aus.<sup>20</sup>

\*\* Die aPTT ist bei mit Heparin behandelten Patienten typischerweise erhöht. Die aPTT ist gegenüber Edoxaban weniger sensitiv als die PT: Die aPTT war 1.5 und 12 h nach Einmalgabe von 60mg lediglich um 21 bzw. 4% erhöht.<sup>20</sup>

\*\*\* Die TT ist bei mit Fibrinolytika oder direkten Thrombinhemmern behandelten Patienten typischerweise erhöht. Edoxaban ist ein schwacher Thrombinhemmer (die Inhibition von Faktor Xa ist >10'000-mal stärker als die von Thrombin) und besitzt keine Wirkungen auf die TT.<sup>20</sup>

\*\*\*\* Bei LMWH-Kalibrierung deutet jede Erhöhung der Anti-FXa-Aktivität auf das Vorhandensein eines Anti-Xa-Wirkstoffs wie Edoxaban hin. Eine grössere Variabilität war bei Edoxaban-Plasmaspiegeln über 200-300 ng/ml zu beobachten. Die Verwendung von Edoxaban-Kalibratoren könnte die Genauigkeit der Quantifizierung bei hohen Edoxaban-Konzentrationen verbessern.

# Die Anwendung von Edoxaban im perioperativen und Notfall-Setting

## Patienten, die geplanten invasiven Prozeduren / elektiven Operationen unterzogen werden

Bei der Beurteilung des Umgangs mit Edoxaban im perioperativen Zeitraum sind folgende Gesichtspunkte in der Entscheidungsfindung gegeneinander abzuwägen:

### 1. Blutungsrisiko

Das Blutungsrisiko ist von patientenbezogenen und interventionsbezogenen Faktoren abhängig. Umfangreiche chirurgische Eingriffe (Tumoren), Eingriffe mit schwieriger Hämostase, intrakranielle oder spinale Neurochirurgie sowie Eingriffe an der hinteren Augenkammer sind mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert (siehe unten).

### 2. Schlaganfallrisiko

Bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF lässt sich das Schlaganfallrisiko am besten anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score einschätzen.<sup>21,22</sup>

### 3. Nierenfunktion

(siehe Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)

Die empfohlene Vorgehensweise in Bezug auf Edoxaban entsprechend der Höhe des mit dem Eingriff verbundenen Blutungsrisikos ist in Tabelle 5 dargestellt (angepasst nach EHRA-Leitlinien 2015<sup>21</sup>).

**Tabelle 5:** Umgang mit Edoxaban vor und nach invasiven Massnahmen / elektiven chirurgischen Eingriffen

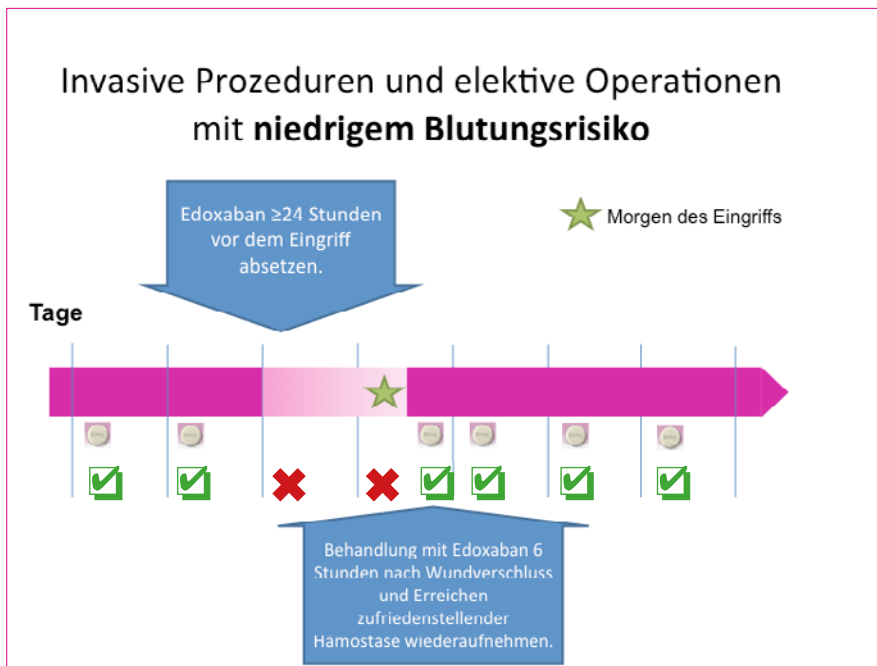
Blutungsrisiko	Vorgehensweise (Beispiele)	Umgang mit Edoxaban vor und nach der Intervention
Niedrigst	Zahnärztliche Eingriffe (Extraktion von 1–3 Zähnen, Einsetzen von Implantaten, Parodontalchirurgie, Abszessinzigion). Katarakt- oder Glaukomoperation. Endoskopie ohne Biopsie. Kleinere Eingriffe (z.B. Abszessinzigion). Periphere Nervenblockaden.	Absetzen von Edoxaban nicht erforderlich. Eingriff während des Talspiegels durchführen ( <b>&gt;24 Stunden nach der letzten Einnahme</b> ). Behandlung mit Edoxaban 6 Stunden nach dem Eingriff wiederaufnehmen, sofern eine gute Hämostase erreicht ist. <b>Siehe Abb. 4.</b>
Niedrig	Endoskopie mit Biopsie (ausser Bronchoskopie). Prostata- oder Blasenbiopsie. EP-Untersuchung oder Radiofrequenz-Katheterablation (inkl. Vorhofflimmern Ablation). Koronarangiographie (periphere Angiographie kann als «Niedrigst-Risiko» eingestuft werden). Schrittmacher- oder ICD-Implantation. Dermatologische und plastische Chirurgie. Hernienreparatur. Kleinere orthopädisch-chirurgische Eingriffe.	<b>Edoxaban <math>\geq 24</math> Stunden vor der Intervention absetzen.</b> Behandlung mit Edoxaban $\geq 24$ Stunden nach der Intervention wiederaufnehmen. Bei hohem Schlaganfallrisiko ist eine Wiederaufnahme der Behandlung 6 Stunden nach Wundverschluss und Herstellung einer aus klinischer Sicht ausreichenden Hämostase in Betracht zu ziehen. <b>Siehe Abb. 5.</b>
Mittel/Hoch	Spinal- oder Epiduralanästhesie, Legen oder Entfernen eines Spinal- oder Epiduralkatheters, Lumbalpunktion. Chirurgische Eingriffe an der hinteren Augenkammer. Intrakranielle Chirurgie. Tiefe Blockaden (z.B. Psoas-Compartment-Blockade, proximale Ischias-Blockade). Leber-, Nieren- oder Lungenbiopsie. Bauch-, Thorax-, Gefäss- oder grössere orthopädische Chirurgie. Transurethrale Resektion der Prostata.	<b>Edoxaban <math>\geq 48</math> Stunden und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bis zu 5 Tagen vor der Intervention absetzen.</b> Behandlung mit Edoxaban 48 bis 72 Stunden nach vollständiger Wiederherstellung der Hämostase wiederaufnehmen. Bei ausgewählten Patienten mit dem höchsten Blutungsrisiko (invasive chirurgische Eingriffe mit schwieriger Hämostase) oder bei Patienten, bei denen Blutungskomplikationen invalidisierend oder lebensbedrohlich sein könnten (hintere Augenkammer, intrakranielle oder Markkanal-Eingriffe), vor der Intervention die Edoxaban-Konzentration im Plasma bestimmen. <b>Siehe Abb. 6.</b>

Anmerkung: Ein Überbrücken mit Heparin wird während der Zeit, in der die Behandlung mit Edoxaban vor dem geplanten Eingriff unterbrochen wird, nicht empfohlen.

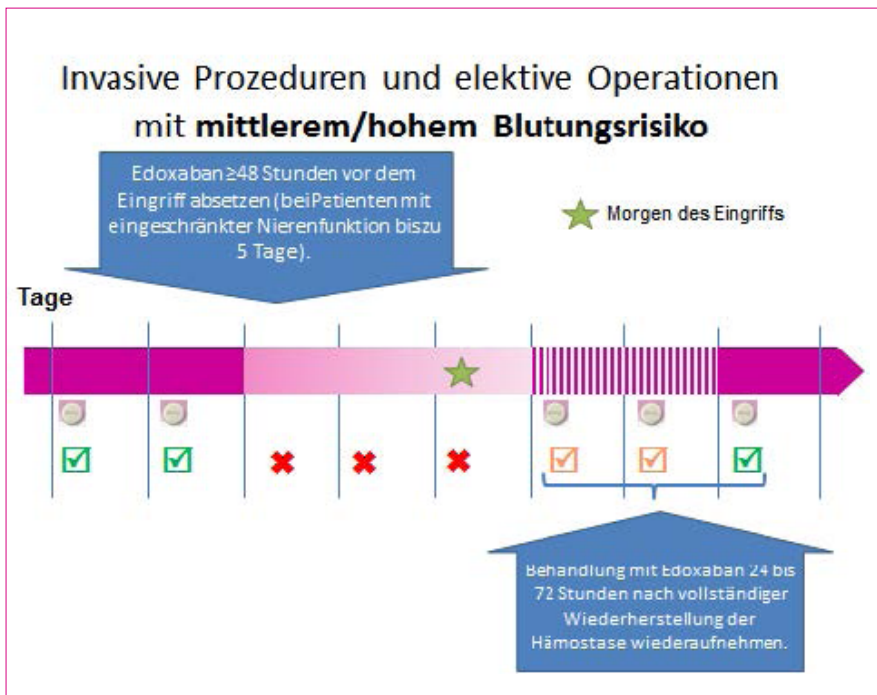
**Abb. 4:** Umgang mit Edoxaban vor und nach invasiven Massnahmen/elektiven chirurgischen Eingriffen mit niedrigstem Blutungsrisiko.



**Abb. 5:** Umgang mit Edoxaban vor und nach invasiven Massnahmen/elektiven chirurgischen Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko.



**Abb. 6:** Umgang mit Edoxaban vor und nach invasiven Massnahmen/elektiven chirurgischen Eingriffen mit mittlerem/hohem Blutungsrisiko.





## Edoxaban und Spinal-/Epiduralanästhesie oder tiefe Blockaden

Auf Grundlage der für Edoxaban vorliegenden pharmakokinetischen Daten kann für neuroaxiale Anästhesie oder tiefe Blockaden die folgende Empfehlung ausgesprochen werden:

- Abstand zwischen der letzten Einnahme von Edoxaban und der Prozedur:  $\geq 48$  Stunden (bis zu 5 Tagen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
- Abstand zwischen der letzten Einnahme von Edoxaban und der Entfernung des Epiduralkatheters:  $\geq 48$  Stunden (bis zu 5 Tagen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
- Abstand zwischen der Entfernung des Epiduralkatheters und der Wiederverabreichung von Edoxaban: 6 Stunden

## Akute Blutung bei Patienten, die mutmasslich oder möglicherweise unter Behandlung mit Edoxaban stehen

In allen Spitälern müssen Standardarbeitsanweisungen für schwere Blutungen bei Trauma- oder Nicht-Traumapatienten zur Verfügung stehen.

Bei der Beurteilung der möglichen Rolle von Edoxaban bei Patienten, die im Notfall- oder perioperativen Setting mit akuter Blutung vorgestellt werden, sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

### 1. Empfohlene Risikobewertung:

- Wann wurde Edoxaban zuletzt eingenommen?  
Diese Angabe ist vor dem Hintergrund der Pharmakokinetik von Edoxaban zu interpretieren.
- Ist die verordnete Edoxaban-Dosis zweckmässig?  
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder geringem Körpergewicht und/oder Patienten, die mit starken P-Gp-Inhibitoren behandelt werden, wird die reduzierte Dosis von 30mg qd empfohlen.
- Anwendung anderer Arzneimittel, die das Blutungsrisiko erhöhen?  
Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und anderen Gerinnungshemmern (PY2Y12-Inhibitoren, hochdosierte Aspirin, andere Thrombozytenaggregationshemmer, andere NOAK, Fibrinolytika), starken P-Gp-Inhibitoren und/oder NSAR erhöht das Blutungsrisiko.
- Vorliegen einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion?  
Siehe «Dosierung bei besonderen Patientengruppen».
- Anamnestisch bekannte schwere Blutungen oder Blutungsneigung?

### 2. Empfohlene Labortests:

- PT (in sec) / INR: stark erhöht mit VKA (entsprechend einem verminderten Quick-Test), möglicherweise messbar erhöht mit Edoxaban, je nach dem Zeitpunkt der Einnahme (siehe «Messung von Edoxaban und Auswirkungen auf Gerinnungstests»).
- TT (und/oder aPTT): erhöht mit Heparin und direkten Thrombinhemmern, im Allgemeinen minimal erhöht mit Edoxaban (siehe «Messung von Edoxaban und Auswirkungen auf Gerinnungstests»).
- Anti-FXa-Aktivität: Stark erhöht mit allen FXa-Inhibitoren. Die quantitative Bestimmung der Edoxaban-Konzentration im Plasma erfordert die Verwendung eines speziell für Edoxaban kalibrierten chromogenen Anti-FXa-Assays (siehe «Messung von Edoxaban und Auswirkungen auf Gerinnungstests»).

3. Empfohlene allgemeine und spezifische Massnahmen zum Stillen der akuten Blutung und zur Aufrechterhaltung der Hämodynamik:
- Ein spezifisches Antidot gegen Edoxaban befindet sich zurzeit in der Entwicklung.
  - Edoxaban kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.<sup>23</sup>
  - Aktivkohle kann nützlich sein, sofern die Edoxaban-Aufnahme < 4 Stunden zurückliegt (keine formalen Daten).
  - Abgestufte Massnahmen zum Stillen der akuten Blutung (siehe Tabelle 6) sind unverzüglich einzuleiten, auch wenn noch keine Laborergebnisse vorliegen.<sup>21</sup>

**Tabelle 6: Management von akuten Blutungen bei mit Edoxaban behandelten Patienten**

<b>Anamnese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis und Zeitpunkt der letzten Edoxaban-Einnahme</li> <li>• Erhöhte Blutungsneigung?</li> <li>• Leber-/Niereninsuffizienz?</li> <li>• Alter &gt; 75 Jahre?</li> <li>• Co-Medikation (NSAR? Plättchenhemmer? Starker P-Gp Inhibitor?)</li> </ul>
<b>Labor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromogener Anti-Xa Test (uU Wiederholung nach 2–3h)</li> <li>• INR/aPTT (Cave: Normaler Wert schliesst Einnahme von Edoxaban nicht aus)</li> </ul>

Leichte Blutung	Moderate Blutung	Lebensbedrohliche Blutung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stopp Edoxaban (ev. auch nächste Dosis)</li> </ul>	<p><b>Standardmassnahmen und Behandlungsalgorithmen bei Blutung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumenersatz</li> <li>• Chirurgisch/interventionelle Blutstillung</li> <li>• Im Fall einer Spiegelmessung nicht auf Resultat warten, sondern in Abhängigkeit der Klinik agieren</li> </ul>	
	↓	↓
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tranexamsäure (initialer Bolus 1–2 g i.v.)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tranexamsäure (initialer Bolus 1–2 g i.v.)</li> <li>2. Desmopressin (0.3 µg/kg KG) <i>Cave: Hyponatriämie</i></li> <li>3. Eventuell zusätzlich: PCC-Präparate (20–50 IE/kg KG; uU wiederholte Gabe)</li> </ol>
	↓	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desmopressin (0.3 µg/kg KG) <i>Cave: Hyponatriämie</i></li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NICHT empfohlen: FFP</li> <li>• Wichtig: Vitamin K oder Protamin beeinflussen weder den Plasmaspiegel noch die Wirksamkeit von Edoxaban</li> </ul>	

\* Die Effekte eines 4-Faktoren-Prothrombinkomplex-Konzentrats (PCC oder aPCC) für die Umkehrung der Wirkungen von Edoxaban wurden in einer randomisierten Crossover-Studie mit gesunden Freiwilligen dokumentiert. Die intravenöse Verabreichung von PCC 50, 25 oder 10 IE/kg KG nach Gabe von Edoxaban 60 mg führte zu einer dosisabhängigen Umkehrung der Edoxaban-Wirkungen auf die Blutungsdauer und das endogene Thrombinpotential; die komplette Umkehrung vollzog sich innerhalb von 30 Minuten nach Abschluss der Infusion mit 50 IE/kg. Die Auswirkungen auf die PT (in sec) wurden mit 50 IE/kg teilweise umgekehrt, für das Blutungsvolumen zeigte sich ein vergleichbarer Trend.<sup>24</sup>

## Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

### *Kombination von Edoxaban mit Arzneimitteln, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden*

Im Gegensatz zu anderen FXa-Hemmern wird Edoxaban lediglich zu <10% durch Cytochrom P450 metabolisiert.<sup>25</sup> Daher sind keine relevanten Wechselwirkungen mit CYP-Inhibitoren oder -Induktoren zu erwarten.<sup>5</sup>

### *Kombination von Edoxaban mit Arzneimitteln, die durch P-Glykoprotein metabolisiert werden*

Edoxaban ist ein Substrat des P-Gp-Effluxtransporters. Bei gleichzeitiger Gabe mit starken P-Gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol), bestimmten Makrolidantibiotika (wie Erythromycin), Dronedaron, Chinidin oder Verapamil sollte die Edoxaban-Dosis auf eine 30 mg Tablette einmal täglich reduziert werden.<sup>5,12</sup> Nach Meinung der Expertengruppe kommt die gleiche Vorgehensweise auch im Fall einer gleichzeitigen Behandlung mit Amiodaron in Betracht.<sup>26</sup>

Die Standarddosis von einer 60 mg Tablette einmal täglich sollte zum Einsatz kommen, wenn Edoxaban zusammen mit dem P-Gp-Induktor Rifampicin oder den P-Gp-Substraten Digoxin und Atorvastatin verabreicht wird.<sup>5,10,12</sup>

### *Kombination von Edoxaban mit anderen Antikoagulantien, Antithrombotika und Thrombolytika*

Wie bei allen NOAK kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinträchtigen, das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Aspirin, P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Thrombozytenhemmer, andere antithrombozytäre Wirkstoffe wie GPIIb/IIIa-Antagonisten, Fibrinolytika und chronisch angewendete NSAR.

Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Aspirin scheint das Blutungsrisiko im gleichen Mass zu erhöhen wie die Kombination von Aspirin und VKA.<sup>27</sup>

### *Kombination von Edoxaban mit Protonenpumpenhemmern*

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Wirkstoffen, die den pH-Wert im Magen verändern – wie Protonenpumpenhemmern (untersucht am Beispiel Esomeprazol) – ist keine Dosisanpassung erforderlich.<sup>5</sup>

## Kontraindikationen

Edoxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit akuten, klinisch relevanten Blutungen sowie bei Patienten mit Läsionen oder Zuständen, die als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder grössere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Edoxaban ist darüber hinaus kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko einhergehen. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z.B. unfraktioniertem Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin, Dalteparin usw.), Heparinderivaten (Fondaparinux usw.), oralen Antikoagulantien (Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban usw.) ist kontraindiziert, ausser bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Edoxaban oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Edoxaban ist schliesslich kontraindiziert während Schwangerschaft und Stillzeit.

## Referenzen

1. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104
2. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-15
3. Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359: 938-49
4. Prescribing Information of LIXIANA® (edoxaban) published in the Swiss Drug Compendium, May 2015 update. [www.compendium.ch](http://www.compendium.ch). Last accessed July 15th, 2015.
5. Lip GY, Agnelli G: Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J* 2014; 35: 1844-55
6. Bounameaux H, Camm AJ: Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa
7. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S: Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 687-94
8. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S: Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 743-53
9. Mendell J, Chen S, He L, Desai M, Parasramupria DA: The Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Edoxaban in Healthy Adults. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 447-53
10. Mendell J, Noveck RJ, Shi M: Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60: 335-41
11. Mendell J, Lee F, Chen S, Worland V, Shi M, Samama MM: The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62: 212-21
12. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, Zhang G, Shi M: Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 331-42
13. Mendell J, Johnson L, Chen S: An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 2015
14. Song S, Kang D, Halim AB, Miller R: Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling analysis of intrinsic FXa and bleeding from edoxaban treatment. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 910-6
15. Yin OQ, Miller R: Population pharmacokinetics and dose-exposure proportionality of edoxaban in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 743-52
16. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, Patel I, Bocanegra TS, Antman EM, Giugliano RP, Kunitada S, Dornseif B, Shi M, Tachibana M, Zhou S, Rohatagi S: Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012; 107: 925-36
17. Yin OQ, Tetsuya K, Miller R: Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1339-51
18. Niebecker R, Jonsson S, Karlsson MO, Miller R, Nyberg J, Krekels EH, Simonsson US: Population pharmacokinetics of edoxaban in patients with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism-The Hokusai-VTE phase 3 study. *Br J Clin Pharmacol* 2015
19. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM: Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385: 2288-95
20. Cuker A, Husseinazadeh H: Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39: 288-94
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, Advisors. 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; 17:1467-507.
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Authors/Task Force M, Document R. 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) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
23. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, Dishy V, Brown KS: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost* 2015; 113: 719-27
24. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM: Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015; 131: 82-90
25. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J: Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 2250-5
26. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H, Camm AJ, Antman EM, Ruff CT: Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2015
27. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP: Concomitant use of antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Poster A19119 presented at the annual congress of the American Heart Association (AHA) 2014. *Circulation* 2014; 130

## Abkürzungen

VHF	Vorhofflimmern
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
VK	Variationskoeffizient
FXa	Aktivierter Gerinnungsfaktor X
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
LMWH	Low Molecular Weight Heparine (niedrigmolekulare Heparine)
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
P-Gp	P-Glykoprotein
PT	Prothrombinzeit
TT	Thrombinzeit
TTR	Zeit im therapeutischen Bereich (engl. Time in Therapeutic Range)
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	Venöse Thromboembolie