

Antikoagulantien und Plättchen- funktionshemmer

Einsatz in Therapie
und Prophylaxe

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Expertinnen und Experten und das Arznei & Vernunft-Team	5
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Vorhofflimmern	8
2. Koronare Herzerkrankung	14
3. Herzklappenerkrankungen	17
4. Periphere und cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (PAVK, CAVK)	20
5. Ischämischer Schlaganfall und TIA	24
6. Peri-/postoperative Prophylaxe	28
7. Venöse Thrombosen, venöse Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft	34
8. Monitoring/Selbstmanagement antithrombotischer Therapien	42
9. Perioperatives Bridging und Management bei Überdosierung	46
Anhang 1: Übersicht Wirkstoffe, die im Erstattungskodex angeführt sind	51
Anhang 2: Methodik der Leitlinienrecherche	68
Literatur	76
Impressum	83

Geschlechtsneutralität

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird jeweils nur die weibliche Form der Bezeichnung von Personen verwendet. Damit ist aber immer sowohl die weibliche als auch die männliche Form gemeint.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen trotz sorgfältiger Bearbeitung ohne Gewähr und Haftung.

Anwendungshinweis

Um die volle Funktionalität des interaktiven PDF zu gewährleisten, müssen Sie sich das Dokument downloaden. Verlinkungen innerhalb dieser Leitlinie sind durch „[Link](#)“ gekennzeichnet. Mit dem [Zurück](#)-Button am rechten unteren Seitenrand gelangen Sie von der Wirkstofftabelle wieder an die Ausgangsstelle in der Leitlinie zurück. Verlinkung zu externen Internetseiten sind durch „[Link](#)“ gekennzeichnet und öffnen sich in einem separaten Browserfenster.

Vorwort

Dass neue Arzneimittel entwickelt werden und auf den Markt kommen, wird als logische Konsequenz stetig weiterschreitender Forschung gesehen. Ebenso konsequent ist es, dass die Neuankömmlinge sehr genau in Relation zu den schon vorhandenen Therapiemöglichkeiten betrachtet werden, ihr „therapeutischer Mehrwert“ untersucht und auch eine Entscheidung darüber gefällt wird, ob und inwieweit sie von den Versicherungsträgern erstattet werden.

„Arznei und Vernunft“ hatte stets zum Ziel unter Einbindung von Expertenvertretern aller „Stakeholder“ die Brücke zwischen optimaler Patientenversorgung und ökonomischer Vernunft zu schlagen. Mit dem Thema „Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmer – Einsatz in Therapie und Prophylaxe“ hat sich die Initiative allerdings einer besonders großen Herausforderung gestellt. Es gibt kaum eine Arzneimittelgruppe, bei der es in jüngerer Vergangenheit größere Umbrüche gab, die derartig breite Schichten von Patientinnen betreffen. Allein die Indikation „Thromboembolie-Prophylaxe bei Vorhofflimmern“ umfasst in Österreich über 100.000 Betroffene.

Bei den Antikoagulantien sind zu den seit Jahrzehnten bekannten Pharmaka, wie etwa den Heparinen oder den VKA als Alternativen die direkten Hemmer des Thrombin oder des Faktors Xa hinzugekommen. Die Alternativen können alle oral eingenommen werden und erfordern laut Hersteller keine laufenden Laborkontrollen der Gerinnung. Groß angelegte Studien mit tausenden Patientinnen zeigen – je nach Indikation und Substanz – die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit betreffenden Vorteile für die neuen Vertreter.

Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sind nun mit mehreren Behandlungsmöglichkeiten konfrontiert. Im Sinne der Patientinnen ist die sorgfältige Auswahl eines Antikoagulans in der für die Indikation richtigen Dosierung von vorrangiger Bedeutung. Es sollte eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die vorliegende Ausgabe von *Arznei und Vernunft* versucht Antworten auf diese Frage zu finden. Naturgemäß kann nur versucht werden, vor dem Hintergrund des stark im Fluss befindlichen Informationsstands anhand verfügbarer Leitlinien und Therapieempfehlungen verantwortungsbewusste Schlüsse zu ziehen.

Dies haben alle Beteiligten nach intensiven Diskussionen und langen Stunden kritischer Texterstellung getan, wofür Ihnen in hohem Maße Dank und Anerkennung gebührt. In einigen Therapiebereichen ist die Entwicklung noch so jung, dass die Kernfrage, ob die Daten der vorliegenden klinischen Studien in ausreichendem Maße die Verhältnisse „im freien Feld“ widerspiegeln, derzeit nicht geklärt ist. Es ist einfach noch nicht ausreichend Zeit zu einer abschließenden Bewertung verstrichen.

Angesichts dieser Situation des rasanten Umbruchs haben sich die Herausgeber von *Arznei und Vernunft* entschlossen, diesem Umstand Rechnung zu tragen und nach Ablauf eines Jahres die jetzt ausgesprochenen Empfehlungen zu überprüfen, zu ergänzen und ggf. anzupassen.

Ich darf daher stellvertretend für die Expertinnenrunde die derzeitigen Empfehlungen von *Arznei & Vernunft* zum Thema Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmer vorstellen, mich bei dieser Gelegenheit noch einmal bei allen Beteiligten für die konstruktive Arbeit bedanken und hoffen, den Kolleginnen eine hilfreiche Unterlage für ihr tägliches ärztliches Tun zur Verfügung stellen zu können.

Vorwort zum Stand der Leitlinie Update 2015

Wie angekündigt, wurden nach Ablauf eines Jahres die im Februar 2014 ausgesprochenen Empfehlungen von der Expertinnengruppe überprüft. Es zeigte sich, dass zu diesem Zeitpunkt keine Änderungen eingetreten waren, die als Konsequenz eine umfassendere Neubewertung erfordern würden.

Vorwort

Es wurde daher beschlossen, sich auf eine Ergänzung zu beschränken, welche die mittlerweile neu hinzugekommenen Indikationen für einige der NOAKs berücksichtigt und neu hinzugekommene bzw. aktualisierte Therapieempfehlungen integriert. Betroffen sind die Kapitel 2.1.–2.4., 6.3.2., 7.2.–7.4., 8.4. und das Kapitel 9.

Die Absicht einer umfassenden Aktualisierung und Neubewertung besteht weiterhin und wird zu einem späteren Zeitpunkt in Abhängigkeit von der Entwicklung des Wissens- und Entwicklungsstands (z.B. Marktzutritt neuer NOAK-Vertreter, Entwicklung von NOAK-Antagonisten) nach entsprechendem Beschluss der Herausgeber vorgenommen werden.

Mein Dank gilt allen beteiligten Expertinnen und Mitarbeiterinnen, die neuerlich ihre Zeit für das nun ergänzte Dokument zur Verfügung gestellt haben.



Vorsitzender
Univ.-Prof. Dr. Ernst Singer

Expertinnen und Experten und das Arznei & Vernunft-Team



**Univ.-Prof. Dr.
Ernst Singer**

Der medizinische Vorsitzende
der ExpertInnengruppen von
Arznei und Vernunft



**Univ.-Doz. Dr.
Ernst Agneter, MBA**

Pharmig



**Prim. o. Univ.-Prof. Dr.
Dr. h.c. Heinz Drexel**

Österreichische Ärztekammer;
LKH Feldkirch



**Mag. pharm. Dr.
Bernhard Ertl**

Österreichische
Apothekerkammer



Dr. Lothar Fiedler

Österreichische
Ärztekammer



**Prim. Univ.-Prof.
Dr. Florian
Gottsauner-Wolf**

Landeskrankenhaus Krems



**Univ.-Prof. Dr.
Andrea Griesmacher**

LKH-Universitätskliniken
Innsbruck



**Mag. pharm. Dr.
Alexander Hartl**

Österreichische
Apothekerkammer



**Prim. Univ.-Doz.
Dr. Alexander
Haubenstock**

Leitender Arzt der
Versicherungsanstalt
öffentlich Bediensteter



**Prim. Univ.-Prof. Dr.
Mirko Hirschl**

Hanusch Krankenhaus



**Univ.-Prof. Dr. Renate
Koppensteiner**

AKH Wien



Dr. Hermann Krüttner

INR-Austria



**Prim. Univ.-Prof. Dr.
Wilfried Lang**

Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder, Wien



**Mag. Bettina
Maringer**

Hauptverband der österr.
Sozialversicherungsträger



MR Dr. Norbert Muß

Leitender Arzt der Salzburger
Gebietskrankenkasse

Expertinnen und Experten und das Arznei & Vernunft-Team



Univ.-Prof. Dr. Ingrid
Pabinger-Fasching

AKH Wien



Univ.-Prof. Dr.
Christoph Pechlaner

Österreichische
Ärztammer



MMag.^a
Jutta Piessnegger

Hauptverband der österreichi-
schen Sozialversicherungsträger



Univ.-Prof. Dr.
Peter Placheta

Pharmig



Dr. Siegfried Preindl

Leitender Arzt der Tiroler
Gebietskrankenkasse



Dr. Susanne Rabady

PMU ÖGAM, Salzburg



Dr. Irmgard
Schiller-Frühwirth,
MPH

Hauptverband der
österreichischen
Sozialversicherungsträger



Priv.-Doz. Dr.
Robert Sauermann

Hauptverband der
österreichischen
Sozialversicherungsträger



Heinrich Spitzer

INR-Austria



Univ.-Prof. Dr.
Franz Weidinger

Krankenanstalt Rudolfstiftung



ao. Univ.-Prof. Dr.
Johann Willeit

Universitätsklinik Innsbruck



Univ.-Prof. Dr.
Michael Wolzt

AKH Wien



Regina Maksimovic-
Delpo

Projektmanagement
für den Hauptverband
der österreichischen
Sozialversicherungsträger



Mag.^a
Helga Tieben, MLS

Projektmanagement
für die Pharmig (WKÖ)

Abkürzungsverzeichnis

ACCF/ AHA/ASA	American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; American Stroke Association	K-TEP	Kniegelenktotalendoprothese
ACCP	American College of Chest Physicians	LV	Linksventrikulär
ACS	akutes Koronarsyndrom	NMH	niedermolekulares Heparin
AK	Antikoagulation	NOAK	neue orale Antikoagulantien
APS	Antiphospholipidsyndrom	NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit	NST-ACS	non ST acute coronary syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure	OAK	Orale Antikoagulation
ATE	Arterielle Thrombose/Embolie	ÖGLMKC	Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
BMS	bare metal stent	ÖQUASTA	Österreichische Gesellschaft für Qualitätssicherung im Labor
CAS	Karotis-Stenting/Karotisstenting	PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
CAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit	PCI	perkutane Koronarintervention
CCS	Canadian Cardiovascular Society	PE	Pulmonalembolie
CHA ₂ DS ₂ - VASc-Score	Congestion, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke - Vascular disease, Age, Sex cate- gory-Score (Embolierisiko)	PFO	persistierendes Foramen ovale
DAPT	Dual antiplatelete therapy	PTT	partielle Thromboplastinzeit
DES	drug eluting stent	PTZ	Prothrombinzeit
DiXaI	direct Xa inhibitors	STEMI	ST-Hebungsinfarkt/ST-elevation myocardinal infarction
DTI	direct thrombin inhibitor	TEA	Thrombendarterektomie
ESC	European Society of Cardiology	TFH	Thrombozytenfunktionshemmer
EU	Europäische Union	TIA	transitorische ischämische Attacke
GP	Glykoprotein	TVT	Tiefe Venenthrombose
GRADE	Grading of Recommendations Assess- ment, Development and Evaluation	TZ	Thrombinzeit
HAS-BLED- Score	Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke - Bleeding tendency, Labile INR's, Elderly, Drugs-Score (Blutungsrisiko)	UFH	Unfraktioniertes Heparin
H-TEP	Hüftgelenktotalendoprothese	VASc	Vascular disease, Age, Sex-Score
INR	International Normalized Ratio	VHF	Vorhofflimmern
IPCD	Intermittend Pneumatic Compression Device	VKA	Vitamin-K-Antagonisten
IPK	intermittierende pneumatische Kompression	VTE	Venöse Thrombose/Embolie

1. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste kardiale Arrhythmie. In Österreich ist davon 1 – 2 % der erwachsenen Bevölkerung, somit bis zu 120.000 Personen betroffen. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an und durch die demographische Entwicklung ist mit einer weiteren Zunahme der Erkrankungszahlen zu rechnen.

VHF ist mit erhöhter Sterblichkeit, einem gesteigerten Risiko für schwere, embolisch bedingte Schlaganfälle, Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion, erhöhten Hospitalisierungsraten und verminderter Lebensqualität verbunden.

Einteilung von VHF nach erstmalig festgestellter Episode eines VHF

- paroxysmales VHF: ≤ 48 h
meist selbstlimitierend innerhalb von 48h, umfasst aber auch VHF bis zu 7 Tagen Dauer. Bereits nach 48h ist das Embolierisiko erhöht, die Wahrscheinlichkeit der Spontankonversion ab diesem Zeitpunkt gering.
- persistierendes VHF: Entweder Dauer länger als 7 Tage oder Notwendigkeit und Planung einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion.
- lange bestehendes persistierendes VHF: > 1 Jahr VHF über ein Jahr oder länger, bei dem eine Maßnahme zur Rhythmuskontrolle geplant ist.
- permanentes VHF: Das bestehende VHF ist sowohl von der Patientin wie auch von der Behandlerin akzeptiert und es sind keine Rhythmuskontrollstrategien geplant.

Nach Diagnosestellung eines VHF zählen die Überlegungen zum Beginn einer Antikoagulantientherapie zu den wichtigsten therapeutischen Entscheidungen, unabhängig von der Form des VHF.

Therapieoptionen bei VHF

- Therapie der Grunderkrankung, soweit möglich
- AK-Therapie (Empfehlungen gelten auch für VH-Flattern (ESC IC))
- Frequenz- oder Rhythmuskontrolle (medikamentös, elektrische/medikamentöse Kardioversion, Ablation)

Neben der oft schwierigen Diagnosestellung eines VHF (z. B. asymptomatisches VHF, paroxysmales VHF), der Entscheidung zur Wahl einer Rhythmus- oder Frequenzkontrolle in Abhängigkeit von Alter und Symptomatik der Patientinnen, des Ergebnisses einer ergänzenden Diagnostik und Therapie von VHF- verursachenden kardialen und extrakardialen Erkrankungen (z. B. Hyperthyreose), stellt die richtige und v. a. rechtzeitige Entscheidung für eine AK zur Schlaganfall- und Thromboembolieverhinderung die wichtigste ärztliche Entscheidung dar. Sie ist aufgrund der heute unterschiedlichen Möglichkeiten in einem Informations- und Diskussionsprozess gemeinsam mit den Patientinnen zu treffen (informed consent). Neben der bei VHF notwendigen Einschätzung des Risikos für Schlaganfall- und Thromboembolieereignisse ist hinsichtlich der Intensität und Wahl der Therapie auch die Einschätzung des durch die Medikation und Begleiterkrankungen zu erwartenden Blutungsrisikos unter Einbeziehung des konkreten Patientennutzens notwendig (ESC IA).

1. Vorhofflimmern

Die Einschätzung des Schlaganfall- Embolierisikos erfolgt durch den **CHA₂DS₂-VASc-Score** (=Congestion, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke - Vascular disease, Age, Sex-category - Score)

	Risikofaktor	Punkteanzahl/Score
C	Herzinsuffizienz, LV – Dysfunktion	1
H	Bluthochdruck	1
A2	Alter ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie in der Anamnese	2
V	Gefäßerkrankungen (wie z. B. St.p. MCI, PAVK, Aortenplaque)	1
A	Alter 65 – 74	1
S	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 1: CHA₂DS₂-VASc-Score¹⁾

Schlaganfallraten nach CHA₂DS₂-VASc-Score

Score	Jährliche Ereignisrate für Schlaganfälle und Thromboembolien in %
0	0,78
1	2,01
2	3,71
3	5,92
4	9,27
5	15,26
6	19,74
7	21,50
8	22,38
9	23,64

Tabelle 2: Schlaganfallraten CHA₂DS₂-VASc-Score²⁾

Das jährliche Risiko, bei VHF einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie zu erleiden, steigt bei einem Score von einem Punkt mit 2,7 % auf eine Ereignisrate von über 23 % beim maximal möglichen Score von 9 Punkten an. Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder systemische Embolien sowie ein Alter ≥ 75 Jahr gelten als „major risk factors“, die anderen gelten als klinisch relevante „non major risk factors“.

Die Einschätzung gilt nur für Patientinnen mit alleinigem VHF oder VH-Flattern ohne (rheumatische) Herzklappenerkrankung oder Klappenprothesen. Für Patientinnen mit VHF und Herzklappenerkrankungen und/oder mechanischen Klappenprothesen wird **ausschließlich** die Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten (**VKA**) empfohlen (ESC IB).

In Europa löst der CHA₂DS₂-VASc-Score den bisher verwendeten CHADS₂-Score mit maximal 6 möglichen Punkten ab (ESC IA), bei dem eine Behandlung mit VKA ab einem Score ≥ 2 empfohlen wurde. Mit dem neuen Score ist v. a. die Identifikation von Patientinnen mit sehr niedrigem Risiko für Embolien möglich, nämlich Patientinnen < 65 Jahren mit alleinigem VHF unabhängig vom Geschlecht (d. h. gilt auch für Frauen, die sonst mit einem Punkt im Risikoscore bewertet werden) (ESC IIaB) und bei denen auch keine weiteren Risikofaktoren vorliegen (**Score 0**).

Für diese Population mit alleinigem VHF und Alter unter 65 Jahren wird für Männer und Frauen keine antithrombotische Therapie (auch nicht mit ASS oder ASS-Clopidogrel-Kombination) empfohlen (ESC IB).

Für Patientinnen mit einem **CHA₂DS₂-VASc-Score von 1** (mit Ausnahme von Frauen unter 65 Jahren ohne weitere Risikofaktoren) (ESC IIaB) soll eine OAK erwogen werden (ESC IIaA).

1. Vorhofflimmern

Bei Patientinnen mit einem **CHA₂DS₂-VASc-Score** von ≥ 2 wird, so keine Kontraindikationen vorliegen, die OAK mit **VKA** oder **NOAK** empfohlen (ESC IA).

Da die Wirksamkeit von ASS bzw. einer Kombination von ASS mit Clopidogrel in der Schlaganfallprophylaxe nur schlecht belegt ist, aber trotzdem ein beträchtliches Blutungsrisiko besteht, sind diese Medikamente nur mehr bei denjenigen Patientinnen (als schlechte Alternative) zu erwägen, die jede Form einer OAK ablehnen (ESC IIB) oder bei denen eine Kontraindikation für OAK besteht.

Für die notwendige Einschätzung des Blutungsrisikos bei VHF und OAK (ESC IA) und damit als möglicher Hinweis für die Reduktion des Blutungsrisikos durch ergänzende therapeutische Maßnahmen (z. B. bei Therapie reversibler Blutungsrisiken) wird der **HAS-BLED-Score** (Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke-Bleeding tendency, Labile INR's, Elderly, Drugs-Score) verwendet.

	Klinik	Punkte
H	Hypertonie	1
A	Abnormale Nieren- und Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall in der Anamnese	1
B	Blutungsneigung oder Prädisposition	1
L	Schwankende INR-Werte (VKA)	1
E	Alter (über 65a, Gebrechlichkeit)	1
D	Medikamente (begleitende Therapie mit ASS, NSAR oder vermehrter Alkoholkonsum, jeweils 1 Punkt)	1 oder 2

Tabelle 3: HAS-BLED-Score³⁾

Die Abschätzung des Blutungsrisikos soll (so keine Gegenanzeigen für eine OAK wie z. B. Überempfindlichkeit gegen die Substanzen, klinisch relevante akute Blutungen, Lebererkrankungen mit relevantem Blutungsrisiko, schwere Niereninsuffizienz mit Kreatininclearance <30 ml/min oder Schwangerschaft bestehen) die grundsätzliche Indikationsstellung zur AK nicht beeinflussen (ESC IIaB), ist aber in die Therapieentscheidung einzubinden.

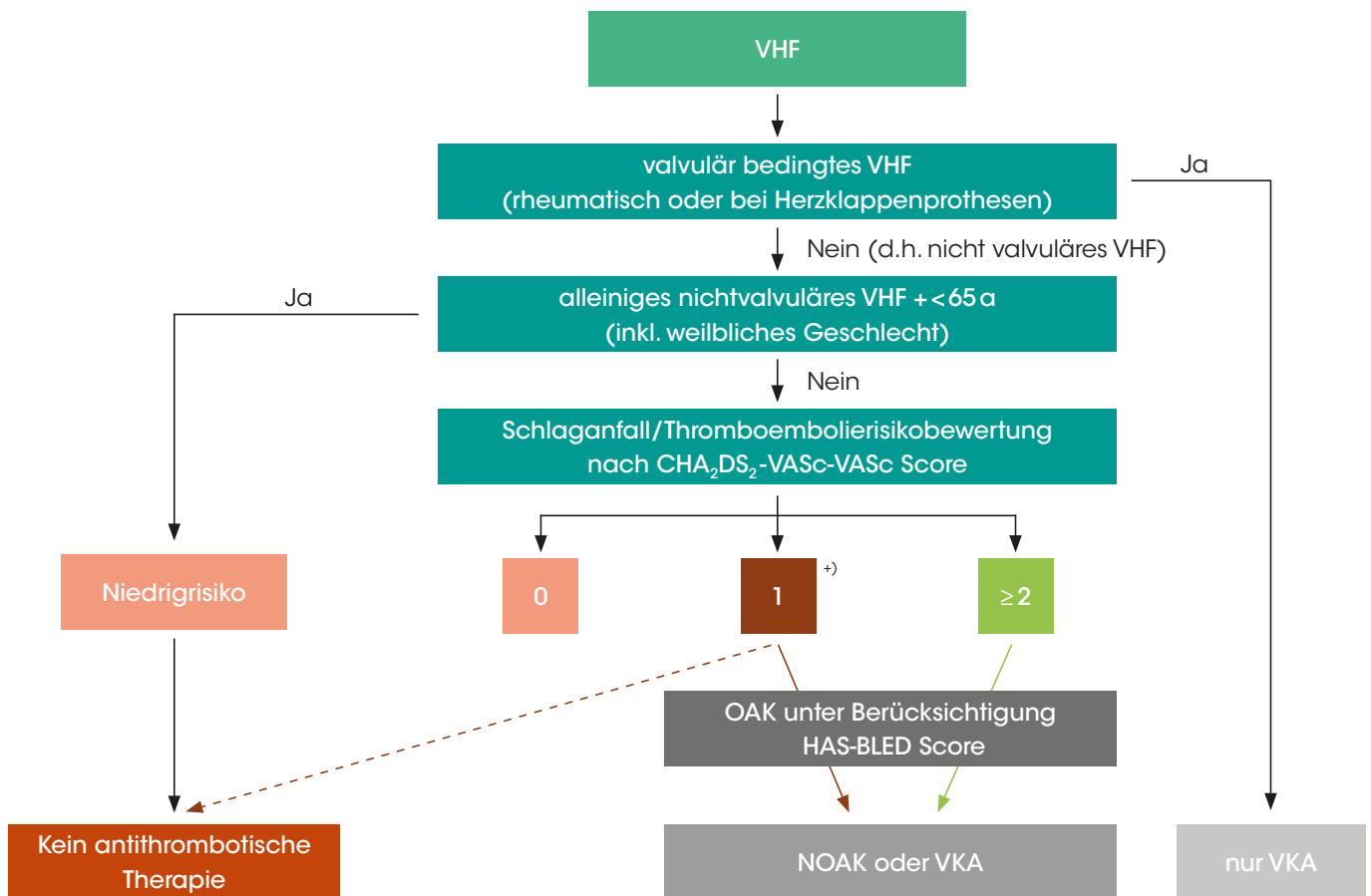
Nach Möglichkeit sind Risiken zu reduzieren (z. B. durch Hochdrucktherapie, Vermeiden von Alkoholkonsum). Bei **NOAK** soll bei hohem Blutungsrisiko (Score ≥ 3) auf die niedrigeren, für VHF zugelassenen Dosierungen zurückgegriffen werden (ESC IIaB/C) und bei **VKA** der INR im unteren therapeutischen Bereich (aber $\text{INR} \geq 2$) eingestellt sein.

Die Wahl der antithrombotischen Therapie hat sich mit dem Ziel eines Nettonnutzens für die Patientinnen nach dem absoluten Risiko für ein Schlaganfall-/Embolieereignis unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos zu richten (ESC IA).

1. Vorhofflimmern

Algorithmus zur Auswahl der Antikoagulantientherapie

(modifiziert nach ESC – Guidelines „Atrial Fibrillation“ 2012)



VHF = Vorhofflimmern
 OAK = orale Antikoagulation
 NOAK = neue orale Antikoagulantien
 VKA = Vitamin-K-Antagonisten

^{+) Eine OAK-Therapie soll erwogen werden, wobei diese Abwägung unter Beachtung von Vor- und Nachteilen in Absprache mit den Patientinnen für oder gegen eine orale Antikoagulation (VKA oder NAOK) ausfallen kann.}

— Vorgehen bei CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2

- - - Vorgehen bei CHA₂DS₂-VASc-Score 1

Abbildung 1: Therapiealgorithmus der OAK bei nichtvalvulärem VHF (modifiziert nach ESC – Guidelines „Atrial Fibrillation“ 2012 ⁴⁷⁾)

1. Vorhofflimmern

1.1. Medikamentöse Optionen in der Schlaganfall-Thromboembolieprophylaxe bei nichtvalvulärem VHF

Indikationsstellung, Auswahl und Dosierung antithrombotisch wirksamer Medikamente erfolgen nach der Einschätzung des Schlaganfall – Embolie – Risikos (CHA₂DS₂-VASc-Score) und des Blutungsrisikos (HAS-BLED-Score) in einer gemeinsamen Entscheidung mit den Patientinnen (siehe dazu Algorithmus).

Orale Antikoagulantien

Die Behandlung mit den **VKA** war bei günstigen Medikations- und Überwachungskosten bisheriger Standard und es bestehen im Umgang mit VKA langjährige ärztliche Erfahrung sowie gute Kenntnis des Nebenwirkungsprofils.

Neben der bereits über Jahrzehnte etablierten Behandlung mit VKA, stehen seit 2011 auch die (kostenintensiveren) **NOAK** für die OAK zur Verfügung. In den zulassungsrelevanten Studien sind NOAK den VKA in ihrer Wirksamkeit nicht unterlegen. Für NOAK ist im Nebenwirkungsprofil ein gegenüber VKA **geringeres, aber nicht fehlendes Risiko** für hämorrhagische Schlaganfälle und intrakranielle Blutungen dokumentiert. In einer rezenten Meta-Analyse⁴⁾ errechnet sich die number-needed-to-treat (NNT) für den Vorteil von NOAK vs. VKA hinsichtlich intrakranieller Blutungen mit 149. Dies bedeutet, dass 149 Patienten ca. 2 Jahre behandelt werden müssen, um eine intrakranielle Blutung zu verhindern.

Eine Evidenz für eine Überlegenheit der bisher in der EU zugelassenen NOAK (**Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban**) untereinander besteht nicht, da die zulassungsrelevanten Studien sich im Studiendesign unterscheiden und direkte (head to head) – Vergleichsstudien noch fehlen. Die wichtigsten Daten zu den **NOAK** sind dem Anhang zu entnehmen.

Bei Patientinnen mit einem **CHA₂DS₂-VASc-Score 1** soll die Behandlung mit OAK entweder mit einer gut kontrollierten Therapie mit VKA (Phenprocoumon oder Acenocoumarol) in einem therapeutischen Bereich INR 2–3 (Ziel: mindestens 70 % der Zeit im therapeutischen Bereich) oder mit den neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) erwogen werden. Die Wahl des Antithrombotikums hat sich nach Abschätzung des Blutungsrisikos und den Patientenpräferenzen^{a)} zu richten (ESC IIaA).

Bei Patientinnen mit einem **CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2** wird die Behandlung mit OAK empfohlen (ESC IA), wobei NOAK wegen ihres klinischen Nettonutzens (v. a. im cerebralen Blutungsrisiko) gegenüber VKA bevorzugt werden sollten (ESC IIaA). Es gibt aber auch Bedingungen, wie z. B. eine relevante Niereninsuffizienz, bei denen VKA der Vorzug gegeben werden kann.^{b)}

Allen NOAK gemeinsam ist die notwendige Nierenfunktionskontrolle und vorsichtige Indikationsstellung bei Patientinnen mit Nierenfunktionseinschränkungen, für die gegebenenfalls Dosisreduktionen vorzunehmen sind (ESC IIaB). Bei schwerer Niereninsuffizienz sind NOAK nicht empfohlen bzw. kontraindiziert (ESC IIIA).

Es besteht derzeit keine Notwendigkeit, gut nach INR-Werten (d. h. ≥ 70 % der INR-Werte im therapeutischen Bereich) mit VKA eingestellte Patientinnen, insbesondere die Patientengruppe der gut geschulten INR-Selbstmesser mit meist kurzen Kontrollintervallen sowie Patientinnen mit niedrigem Blutungsrisiko, bei denen eine Ersteinstellung mit VKA erfolgt ist, auf NOAK umzustellen.

^{a)} Patientenpräferenzen können in die Therapieentscheidung nach Aufklärung und auf Basis einer sorgfältigen Abwägung der individuellen Einstellung zur Therapie, sowie des persönlichen Umfelds der Patientin (familiär, sozial) mit einbezogen werden.

^{b)} Die Leitlinie bildet den aktuellen Stand der Diskussion der ExpertInnengruppe über die Vorteile und Risiken von NOAKs zum Zeitpunkt der Veröffentlichung ab; eine Überarbeitung der Leitlinie ist in etwa einem Jahr vorgesehen.

1. Vorhofflimmern

Patientinnen, bei denen unter VKA therapeutische INR-Werte trotz guter Adhärenz nicht erzielt oder nicht erwartet werden können, relevante Nebenwirkungen bestehen oder ein INR-Monitoring aus verschiedenen Gründen nicht möglich ist, ist der Einsatz von NOAK zu empfehlen. (ESC IB).

Bei der Neueinstellung sind einerseits die Patientenpräferenz nach umfassender Aufklärung und Patientencharakteristika zu berücksichtigen, andererseits die Tatsache, dass außerhalb klinischer Studien die Erfahrungen mit NOAK **derzeit limitiert** sind, eine strenge Indikationsstellung (unter Beachtung des Nebenwirkungspotentials, der Wechselwirkungen und der Kontraindikationen) erforderlich ist und Post-Marketingstudien noch im Laufen sind.

ASS

Da eine geringere Wirksamkeit von **ASS** bzw. einer Kombination von ASS mit **Clopidogrel** in der Schlaganfallprophylaxe im Vergleich zu OAK belegt ist (relative Risikoreduktion um ca. 20 %) und zusätzlich ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko besteht, sind diese Medikamente nur mehr auf jene Patientinnen zu beschränken, die trotz Indikation für eine OAK jede Form der OAK ablehnen (ESC IIB) oder bei denen eine Kontraindikation für OAK besteht.

2. Koronare Herzerkrankung

2.1. Stabile koronare Herzerkrankung (KHK)

Dieser Begriff trifft auf Patienten zu mit stabiler Angina pectoris, Zustand nach akutem Koronarsyndrom (ACS), Zustand nach Revaskularisation (PCI oder Bypass-Operation) oder Hinweis auf kardiale Minderdurchblutung bei diagnostischen Untersuchungen mit fehlenden oder stabilen Beschwerden. Hier ist eine Behandlung

mit **ASS** 75–100 mg (oder bei ASS-Unverträglichkeit **Clopidogrel** 75 mg) täglich angezeigt (ESC I A).

2.2. Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Im akuten Koronarsyndrom (sowohl Nicht-ST-Streckenhebungs-ACS [NSTEMI] und ST-Strecken-Hebungs-Infarkt [STEMI]) spielt die Plättchenaktivierung und -aggregation eine bedeutende Rolle bei der Entstehung des intrakoronaren Thrombus. Bei Patientinnen mit ACS sollte umgehend eine Behandlung mit **ASS** eingeleitet werden (loading dose 150–300 mg oral; alternativ 80–150 mg i.v.; (ESC IA).

Die zusätzliche Gabe eines P2Y₁₂ Inhibitors (**Clopidogrel**, **Prasugrel**, **Ticagrelor**) sollte im STEMI so rasch wie möglich, d.h. zum Zeitpunkt des ersten medizinischen Kontakts, erfolgen (ESC IA).

Die verfügbaren P2Y₁₂ Inhibitoren sind: **Ticagrelor** 180 mg loading dose (ESC IB) oder **Prasugrel** 60 mg loading dose (ESC IB); **Clopidogrel** 300 mg loading dose, falls Ticagrelor oder Prasugrel nicht eingesetzt werden können (ESC IA) oder 600 mg, falls eine invasive Behandlung geplant ist und Ticagrelor oder Prasugrel nicht eingesetzt werden können (ESC IB).

Die Wahl der DAPT richtet sich nach individuellen Patientenfaktoren und verfügbaren Therapieoptionen. Vor eventueller prä-hospitaler Verabreichung eines P2Y₁₂ Inhibitors sollte mit dem zuständigen PCI-Spital Rücksprache gehalten werden, es sei denn, es liegt ein STEMI und dafür klare Empfehlungen im jeweiligen Versorgungs-Netzwerk vor.

Aufgrund der diagnostischen Unsicherheit wird bei vermutetem NSTEMI-ACS von einer prähospitalen Verabreichung eines P2Y₁₂ Inhibitors abgeraten, bis die Diagnose im Krankenhaus gesichert ist.

Eine Antikoagulation wird allen Patientinnen während der akuten PCI verabreicht (ESC I A). Diese kann mit **Fondaparinux**, **Enoxaparin**, UFH oder Bivalirudin durchgeführt werden. Die Auswahl erfolgt nach Abwägung des Blutungsrisikos und des Wirksamkeits-Sicherheits-Profil der jeweiligen Substanz. Die Antikoagulation wird meist nur während der interventionellen Therapie (PCI) verabreicht und danach nicht fortgesetzt. Periinterventionell können in Hochrisikosituationen zusätzlich Glykoprotein (GP) IIb/IIIa Inhibitoren^{a)} eingesetzt werden

^{a)} Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban

2. Koronare Herzerkrankung

2.3. KHK nach ACS mit oder ohne Stent-Implantation

Nach einem ACS (STEMI und NSTEMI-ACS) wird eine DAPT für die Dauer von 12 Monaten empfohlen, unabhängig von der Intervention, es sei denn, es liegen Kontraindikationen wie z.B. ein exzessiv erhöhtes Blutungsrisiko vor. Als DAPT im ACS wird **ASS** 75–100 mg gemeinsam mit **Prasugrel** 10 mg (5 mg täglich bei Körpergewicht < 60 kg oder bei Alter > 75 Jahre; nur nach PCI), **Ticagrelor** 90 mg 2x täglich (ESC I B) oder, wenn Prasugrel oder Ticagrelor kontraindiziert oder nicht verfügbar sind, mit Clopidogrel 75 mg täglich (ESC I B), empfohlen. Sowohl Prasugrel als auch Ticagrelor sind Clopidogrel als DAPT-Kombination bei der Behandlung des ACS überlegen.

Nach 12 Monaten DAPT ist eine lebenslange Behandlung mit **ASS** 75–100 mg täglich angezeigt (ESC IA). Bei Unverträglichkeit ist eine Behandlung mit **Clopidogrel** 75 mg indiziert (ESC IB).

Die Empfehlung einer abweichenden Therapiedauer kann durch die Komplexität der Intervention und damit verbundener Befunde notwendig sein und wird in begleitenden Arztbriefen und dem Patientenausweis des behandelnden Zentrums festgehalten.

2.4. Patientinnen nach ACS mit oder ohne Stent-Implantation und Vorhofflimmern

Bei Notwendigkeit einer dauerhaften OAK wegen VHF kann eine vorübergehende „Triple Therapie“ mit **ASS** plus **Clopidogrel** plus einem **VKA** (INR 2.0–3.0, ggf. 2.0–2.5)⁵⁾ oder NOAK angezeigt sein (ESC IIaC).

Wegen des substanziell erhöhten Blutungsrisikos ist eine möglichst kurze Kombinationstherapie anzustreben (ESC IC). Die Dauer der Triple Therapie (minimal ein bis maximal 12 Monate) sollte unter laufender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Arzt festgelegt werden.

2. Koronare Herzerkrankung

2.5. Elektive Koronarintervention

Nach drug eluting stent (DES) sollte die DAPT mit **ASS** 75–325 mg und **Clopidogrel** 75 mg 6 Monate (ESC I B) betragen. Bei sehr hohem Blutungsrisiko kann die DAPT nach DES auch kürzer als 6 Monate verabreicht werden (ESC IIb A). Andererseits kann bei hohem ischämischen Risiko, aber niedrigem Blutungsrisiko eine Dauer der DAPT von mehr als 6 Monaten erwogen werden. (ESC IIb C).

Nach bare metal stent (BMS) sollte die DAPT zumindest ein Monat betragen (ESC I A).

Bei Koronarintervention ohne Stenting sollte im ersten Monat eine Behandlung mit **ASS** 75–325 mg und **Clopidogrel** 75 mg täglich erfolgen (GRADE 2C).

Nach Beendigung der DAPT ist mit einem Plättchenhemmer (ASS oder Clopidogrel) als Monotherapie fortzusetzen (GRADE 1B).

Resistenz gegenüber Plättchenfunktionshemmern

Die aktuell verfügbaren labormedizinischen Tests zur Untersuchung der Plättchenfunktion sind derzeit noch unzureichend standardisiert und validiert sowie nicht flächendeckend verfügbar. Aufgrund der niedrigen diagnostischen Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage künftiger ischämischer Ereignisse bzw. von Blutungskomplikationen können diese Tests sowie pharmakogenetische Untersuchungen zumindest zum jetzigen Zeitpunkt nicht generell zur Optimierung einer Therapie mit Plättchenfunktionshemmern empfohlen werden.

Im Falle eines erneuten ischämischen Ereignisses sollten vor allem Faktoren wie Resorptionsstörungen, Medikamenteninteraktionen, Begleiterkrankungen und Therapie-Adhärenz (Compliance) beachtet werden, die zu einer „Pseudoresistenz“ führen können. Die Entscheidung für einen Wechsel oder eine Erweiterung der antithrombotischen Behandlung erscheint nach Ausschluss dieser häufigen Ursachen sinnvoll und kann durch labormedizinische Tests gestützt werden, welche jedoch ausschließlich in dafür spezialisierten Labors durchgeführt werden sollten (s.a. Kapitel 9.5).

3. Herzklappenerkrankungen

Patientinnen mit angeborenen oder erworbenen Erkrankungen der Herzklappen können ein erhöhtes thromboembolisches Risiko aufweisen. Die Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit einer gerinnungshemmenden Begleitbehandlung ist eingeschränkt und häufig nur durch Expertenmeinungen unterstützt. Daher sollten Patientinnen bei Fragen an spezialisierte Zentren verwiesen werden.

Für Erkrankungen wie Mitralklappenprolaps und Kalzifikationen von Mitralklappen- oder Aortenklappen besteht keine Indikation zu gerinnungshemmender Therapie, ebenso fehlt diese für Patientinnen mit infektiöser Endokarditis oder offenem Foramen ovale, wenn keine systemische Thromboembolie aufgetreten ist.

3.1. Rheumatische Mitralklappenerkrankung

Bei Durchmesser des linken Vorhofs $< 55\text{mm}$ und Sinusrhythmus ist keine antithrombotische Behandlung notwendig (GRADE 2C). Sollte der linksatriale Durchmesser $> 55\text{mm}$ betragen, erscheint eine VKA Behandlung

mit INR-Ziel von 2.5 (Bereich 2.0–3.0) angezeigt (GRADE 2C). Diese Therapie ist indiziert bei gleichzeitigem Vorliegen eines linksatrialen Thrombus, VHF oder Vorgeschichte von systemischer Embolie (GRADE 1A).

3. Herzklappenerkrankungen

3.2. Behandlung nach Klappenersatz

Biologische Prothesen

Nach Klappenersatz-Operation mit biologischen Prothesen („Bioprothese“ aus Geweben von Tieren oder „Homograft“ aus menschlichen Herzklappen) in Aortenposition wird in den meisten spezialisierten Zentren eine Behandlung mit **ASS** 50–100 mg täglich für die ersten 3 Monate postoperativ empfohlen (GRADE 2C; ESC IIaC). Nach europäischen Leitlinien kann auch eine Behandlung mit **VKA** für die ersten 3 Monate postoperativ erwogen werden (ESC IIbC). Daten aus einem retrospektiven Register zeigen eine Überlegenheit von VKA gegenüber ASS für die ersten 6 Monate nach Klappenersatz-Operation in Bezug auf Komplikationen und kardiovaskuläre Mortalität.⁶⁾ Nach Aorten-Klappenersatz via Katheter wird eine Kombination von ASS 50–100 mg täglich und **Clopidogrel** 75 mg täglich für die ersten 3 Monate empfohlen. Diese Behandlung erscheint besser als eine Therapie mit VKA oder keine Plättchenhemmung (GRADE 2C).

Nach Klappenersatz mit biologischen Prothesen in Mitralkposition sollte eine Behandlung mit VKA (Ziel-INR 2.5, Bereich 2.0–3.0) für die ersten 3 Monate durchgeführt werden (GRADE 2C; ESC IIaC). Diese Empfehlung zur vorübergehenden OAK mit VKA betrifft auch biologische Prothesen in Trikuspidalposition (ESC IIaC).

In der Langzeit-Therapie kann bei biologischen Prothesen nach den ersten 3 Monaten eine Behandlung mit ASS erfolgen, falls anhaltend Sinusrhythmus besteht (GRADE 2C). Der Nutzen einer solchen Weiterbehandlung ist jedoch nicht gesichert, wenn keine andere Indikation für eine Therapie mit Plättchenhemmern existiert. OAK hat derzeit keinen Stellenwert bei diesen Patientinnen.

Mechanische Prothesen

Bei Patientinnen mit mechanischen Herzklappen besteht die Indikation zur dauerhaften Behandlung mit **VKA** (GRADE 1B; ESC IB). Für Patientinnen mit VHF und mechanischen Klappenprothesen wird ausschließlich die Verwendung von VKA empfohlen (ESC IB). Für den Einsatz von NOAK sind keine ausreichenden Studien vorhanden, von einem Einsatz ist derzeit abzuraten. Aufgrund von Komplikationen ist Dabigatran kontraindiziert bei Patientinnen mit mechanischen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. Eine Behandlung mit Plättchen-Aggregationshemmern alleine ist nicht empfohlen (GRADE 1B).

INR-Ziel bei mechanischen Aortenklappen ist 2.5 (Bereich 2.0–3.0; GRADE 1B), bei mechanischen Mitralklappen 3.0 (Bereich 2.5–3.5; GRADE 2C). Bei weiteren Risikofaktoren (Doppelklappenersatz oder zusätzliches Risiko für thromboembolische Ereignisse) erscheint ein INR-Ziel von 3.0 (Bereich 2.5–3.5) gerechtfertigt (GRADE 2C). Das INR-Ziel kann bei mechanischen Klappen mit hohem Thromboserisiko abweichend ausgewiesen werden.

Bei Patientinnen, die eine mechanische Prothese und eine begleitende atherosklerotische Erkrankung aufweisen und auch bei jenen, die trotz kontrollierter INR eine Thromboembolie erfahren haben, sollte eine Kombinationsbehandlung von VKA mit niedrig dosiertem ASS erwogen werden (ESC IIaC).

3. Herzklappenerkrankungen

3.3. Klappenrekonstruktion

Nach Rekonstruktion der Aortenklappe erscheint eine Behandlung mit ASS 50–100 mg täglich geeigneter als VKA (GRADE 2C). Nach Raffung der Mitralklappe durch einen Ring wird eine Behandlung mit Plättchen-Aggregationshemmern für die ersten 3 Monaten postoperativ empfohlen, sofern anhaltend Sinusrhythmus besteht (GRADE 2C), eine Behandlung mit VKA kann ebenfalls erwogen werden (ESC IIaC). Beides mit niedrigem Evidenzgrad.

4. Periphere und cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (PAVK, CAVK)

4.1. Asymptomatische PAVK

Die vorhandenen Guidelines geben Empfehlungen mit schwachen Evidenzgraden bezüglich antithrombotischer Therapie bei asymptomatischer PAVK: **ASS** 75–100 mg bei asymptomatischer PAVK [ACCP Guideline 2012⁵³] (GRADE 2B), ACCF/AHA 2011⁵⁵ (IIaC)] oder keine Empfehlung [ESC Guidelines 2011⁵⁴, TASC II Dokument⁷].

Die vorhandene Literatur ist widersprüchlich. Das Problem ist einerseits die Definition der „asymptomatischen PAVK“, andererseits die Frage, ob die Behandlung einer

asymptomatischen PAVK als Primärprophylaxe bezeichnet werden kann. Prinzipiell sind die Ergebnisse von Metaanalysen bezüglich Primärprävention von arteriosklerotischen Ereignissen nicht überzeugend.

Eine allgemeine Empfehlung zur Verschreibung eines antithrombotischen Medikamentes kann daher bei Fällen ohne relevante Co-Morbidität (z. B. Status post Myokardinfarkt) nicht gegeben werden. Bei asymptomatischen Patientinnen sollte die Therapieentscheidung patientenspezifisch abhängig von der Gesamtrisikosituation erfolgen.

4.2. Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Patientinnen mit symptomatischer PAVK werden als Hochrisikokollektiv eingeschätzt, die Basis der Empfehlungen ist die Überlegung, dass auf diese Patientinnen die gleiche relative Risikoreduktion zutreffen könnte wie auf Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Patientinnen mit symptomatischer PAVK sollen eine Langzeittherapie mit **ASS** 100 mg täglich oder **Clopidogrel** 75 mg täglich erhalten (ESC IC). Keine Evidenz bzw. Empfehlung gibt es für eine duale plättchenhemmende Therapie oder für eine Kombination mit OAK.

4. Periphere und cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (PAVK, CAVK)

4.3. Antithrombotische Therapie nach Interventionen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Die antithrombotische Therapie hat die Aufgabe, das allgemeine kardiovaskuläre Risiko zu senken, ebenso Rezidivereignisse zu minimieren und damit Offenheitsraten und Offenheitsdauer von Rekonstruktionen zu optimieren.

Patientinnen mit suprainguinalen Eingriffen, welcher Art auch immer, erhalten wie alle symptomatischen Patientinnen mit PAVK eine Langzeittherapie mit **ASS** oder **Clopidogrel** in obengenannter Dosierung (ESC IC).

Patientinnen mit infrainguinalem Kunststoffbypass oberhalb des Knies: Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel als Langzeittherapie (ESC IA) wie bei allen Patientinnen mit symptomatischer PAVK (ESC 1C).

Patientinnen mit Kunststoffbypass unterhalb des Knies: duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Clopidogrel für 1 Jahr (ESC IIbB), danach Langzeittherapie mit ASS 100 mg täglich oder Clopidogrel 75 mg täglich (ESC IC).

Für autologe Venenbypässe ist bei geringem Blutungsrisiko eine OAK mit **VKA** als Langzeittherapie empfehlenswert (INR-Zielwert 2,5–3,5) (ESC IIbB).

Nach perkutaner transluminaler Angioplastie erhalten alle Patientinnen eine Monotherapie mit ASS 100 mg oder Clopidogrel 75 mg im Sinne einer allgemeinen Progressionsprophylaxe (ESC IC).

Nach Stentimplantation welcher Art auch immer sollte eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg für zumindest 1 Monat durchgeführt werden (ESC IIbB), danach Langzeittherapie mit ASS 100 mg täglich oder Clopidogrel 75 mg täglich wie bei allen Patientinnen mit symptomatischer PAVK (ESC IC).

Für neue Antithrombotika – dies gilt für die TFH Prasugrel und Ticagrelor genauso wie für NOAK – liegen keine Daten vor, die derzeit den Einsatz in der Indikation PAVK rechtfertigen würden.

4. Periphere und cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (PAVK, CAVK)

4.4. Antithrombotische Therapie bei cerebraler arterieller Verschlusskrankheit (CAVK)

4.4.1. Symptomatische Karotisstenose

Bezüglich Indikation zur Revaskularisation (chirurgisch oder interventionell) wird auf die Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen. Als antithrombotische Therapie bei Thrombendarterektomie (TEA) wird **ASS** 100 mg empfohlen. ASS sollte vor der TEA begonnen werden und danach als Langzeittherapie fortgeführt werden (ACCF/AHA IA).⁵⁶⁾ Bei Karotisstenting (CAS) soll vor und über ein Minimum von 30 Tagen nach CAS eine duale Plättchenhemmung mit ASS 100 mg täglich und **Clopidogrel** 75 mg täglich durchgeführt werden (ACCF/AHA IC).⁵⁶⁾

Patientinnen mit symptomatischer Karotisstenose und Patientinnen mit rezenter Thrombendarterektomie (unabhängig davon, ob die Karotisstenose vorher

symptomatisch oder asymptomatisch war) wird eine Langzeit-Therapie mit Clopidogrel 75 mg täglich, ASS-extended **Dipyridamol** 25 mg/200 mg 2x täglich oder ASS 100mg täglich empfohlen (GRADE 1A).⁵³⁾

Eine duale Plättchenhemmung (Clopidogrel und ASS) hat bei Patientinnen mit rezenter TIA/Insult keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie, bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Blutungsrisiko, und wird daher nicht empfohlen (ACCF/AHA IB).⁵⁶⁾

4.4.2. Symptomatische Vertebralisstenose

Für alle Patientinnen mit symptomatischer Vertebralisstenose wird eine antithrombotische Langzeit-Therapie mit TFH (Clopidogrel 75 mg täglich, ASS-extended Dipyrida-

mol 25 mg/200 mg 2x täglich oder ASS 100 mg täglich) empfohlen (GRADE 1A).

4. Periphere und cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (PAVK, CAVK)

4.4.3. Symptomatische intrakranielle Stenosen

Symptomatische intrakranielle Stenosen >50% ig sollen primär mit TFH behandelt werden (AHA/ASA IB).⁵⁹⁾ In gewissen Fällen ist nach Risiko-Nutzen Abwägung eine Kombination von ASS mit Clopidogrel vertretbar, da die intrakraniellen Stenosen ein besonders hohes Schlagan-

fall-Rezidivrisiko aufweisen. TFH sind einer OAK bei vergleichbarer Effektivität und geringerem Nebenwirkungsprofil überlegen,⁸⁾ dies trifft für die TFH auch gegenüber der Stent-PTA zu.⁹⁾

4.4.4. Asymptomatische supraaortale Sklerose

Die absolute Risikoreduktion durch die primärprophylaktische Gabe von TFH (ASS 100 mg) ist gering, Nutzen und Risiko (Blutungen, gastrointestinale Unverträglichkeit) müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Bei Personen mit deutlich erhöhtem Risiko (10-Jahresrisiko für kardiovaskuläre Events von 6% – 10%) wird eine Langzeit-Therapie mit ASS 75 – 100 mg zur Prävention des

Myokardinfarktes oder anderer ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse empfohlen (GRADE 2B), wobei der Benefit zur Prävention von Schlaganfällen bei asymptomatischen Patientinnen nicht gesichert ist.

5. Ischämischer Schlaganfall und TIA

Anders als beim Herzinfarkt, der fast ausschließlich durch eine Makroangiopathie der Koronargefäße verursacht wird, ist der ischämische Schlaganfall eine ätiologisch heterogene Erkrankung. Für die Akuttherapie und Sekundärprävention muss deshalb die Schlaganfallätiologie

geklärt und in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Als Plättchenfunktionshemmer sind ASS, Clopidogrel und die Kombination aus ASS und Dipyridamol zugelassen. Heparine und OAK sind ebenfalls von großer Bedeutung.

5.1. Akuter ischämischer Schlaganfall/TIA

Prähospital sollen keine Antithrombotika (Heparin oder ASS) verabreicht werden, da eine Kontraindikation dieser Substanzen bei intrakranieller Blutung oder Thrombolyse gegeben ist. Unmittelbar nach Ausschluss einer Hämorrhagie mittels cerebraler Bildgebung, spätestens jedoch innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn, wird **ASS** 150–300 mg täglich als Initialdosis empfohlen (GRADE 1A). Die Dosis kann in den Folgetagen auf 100 mg täglich reduziert werden (siehe Sekundärprävention). Nach intravenöser Thrombolyse mit rt-PA sollte ASS oder andere antithrombotische Substanzen innerhalb von 24 Stunden nicht gegeben werden. Keine ausreichende Evidenz besteht für die duale Antiplättchentherapie (kombinierte Gabe von ASS und Clopidogrel) in der

Akutphase des ischämischen Schlaganfalls. Die routinemäßige Gabe von UFH, NMH oder Heparinoiden in therapeutischer Dosis wird zur Behandlung von akuten Schlaganfällen nicht empfohlen (GRADE 1A). Eine mögliche Ausnahme stellen Patientinnen mit hohem Re-Embolierisiko dar (mechanische Herzklappe, intrakardialer Thrombus, Karotis-/Vertebraldissektion, frische atherothrombotische Karotisstenose/Verschluss, etc), die in vorliegenden klinischen Studien nicht ausreichend eingeschlossen waren. Eine Thromboseprophylaxe soll bei immobilen Schlaganfallpatienten durchgeführt werden (GRADE 2B). **NMH** in prophylaktischer Dosierung ist UFH in prophylaktischer Dosierung vorzuziehen (GRADE 2B).

5.2. Sekundärprävention nach ischämischen Schlaganfall/TIA

Patientinnen mit transitorisch ischämischer Attacke (TIA) oder ischämischem Insult haben ein erhebliches Rezidivrisiko von bis zu 12,8% bereits in den ersten 2 Wochen.

Die Sekundärprävention hat sich nach der vorliegenden Ätiopathogenese zu orientieren.

5. Ischämischer Schlaganfall und TIA

5.2.1. Antithrombotische Therapie bei nichtkardioembolischem Hirninfarkt/TIA

Patientinnen mit einer TIA oder einem ischämischen Schlaganfall sollen im Rahmen der Sekundärprävention mit einem TFH behandelt werden, sofern keine Indikation zur Antikoagulation vorliegt (IaA).⁵⁸⁾ Empfohlen werden **ASS** (75–100 mg täglich) oder **Clopidogrel** (75 mg täglich) oder ASS und **Dipyridamol** in retardierter Form (25 mg/200 mg, 2x täglich) (GRADE 1A). Die Therapie mit TFH soll dauerhaft erfolgen, es sei denn, dass Kontraindikationen auftreten oder sich im Verlauf eine Indikation für eine orale Antikoagulation ergibt. Aufgrund der hohen Komorbidität von Schlaganfällen und kardiovaskulären Erkrankungen soll ein Absetzen von zur Sekundärprävention verordneten TFH allenfalls in gut begründeten Ausnahmefällen erfolgen. Die Kombination von ASS mit Clopidogrel soll bei Patientinnen nach ischämischen Insult oder TIA nicht zur langfristigen Sekundärprävention eingesetzt werden

(Ausnahmen: Patientinnen mit koexistentem akutem Koronarsyndrom oder Stent-Anlage). Auch eine Antikoagulationstherapie ist bei höherem Nebenwirkungsrisiko beim arteriosklerotisch bedingten Schlaganfall einer Therapie mit TFH nicht überlegen und sollte deshalb nicht primär zum Einsatz kommen. Eine Empfehlung zur Therapieeskalation bei Patientinnen, die unter einem TFH einen Rezidiv-Schlaganfall erleiden, kann mangels Daten nicht gegeben werden. In die Entscheidung zur Umstellung von einem TFH auf einen anderen TFH sollten klinische Kriterien (Mehrfäßkrankungen, Verträglichkeit, etc.), aber auch der Patientenwunsch mit einbezogen werden. Die Ätiologie des Schlaganfalls sollte in jedem Fall erneut evaluiert werden.

5.2.2. Antithrombotische Therapie bei Patientinnen nach ischämischen Insult/TIA mit VHF

Patientinnen mit ischämischem Insult oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem VHF sollen eine OAK erhalten (GRADE 1A). Der Beginn der Antikoagulation bei TIA-Patientinnen kann nach Durchführung einer cerebralen Bildgebung und Ausschluss einer intrakraniellen Blutung bzw. Kontraindikationen rasch eingeleitet werden. Bei Schlaganfallpatientinnen sollte die OAK in Abhängigkeit von der Größe des Infarktes frühestens nach 3–10 Tagen (Minor Stroke) bzw. 3–4 Wochen (Major Stroke) begonnen werden, TFH sollten in der Sekundärprävention nach akutem ischämischem Insult mit VHF nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe von TFH vorliegt. Das Schlaganfallrisiko steigt bei Patientinnen mit VHF mit dem Alter. Parallel dazu steigt auch das Risiko schwerwie-

gender Blutungskomplikationen, insbesondere intrakranieller Blutungen. Aufgrund der Datenlage¹⁰⁾ ist höheres Lebensalter per se bei Patientinnen nach ischämischem Insult oder transienter ischämischer Attacke mit VHF keine Kontraindikation für eine OAK, sodass auch Patientinnen in höherem Lebensalter antikoaguliert werden sollten (Ib B).⁵⁸⁾ Eine orale Antikoagulation bei Patientinnen mit kognitiven Einschränkungen oder einer Demenz und VHF ist gerechtfertigt, solange die regelmäßige Medikamenteneinnahme und Kontrolle gewährleistet ist (III).⁵⁸⁾ Eine schwere cerebrale Mikroangiopathie erhöht das Risiko von cerebralen Blutungskomplikationen bei einer OAK. Mit dieser Feststellung ist jedoch keine Aussage über den Nettonutzen einer OAK bei diesen Patientinnen getroffen. Die cerebrale Mikroangiopathie sollte in der

5. Ischämischer Schlaganfall und TIA

Mehrzahl der Patientinnen keine Kontraindikation darstellen, insbesondere wenn zusätzlich eine exakte Blutdruckeinstellung gewährleistet ist (III).⁵⁸⁾

Für die OAK stehen **VKA** und **NOAK** zu Verfügung. Hinsichtlich der Indikationen und Therapieoptionen wird auf 2.1 verwiesen.

5.2.3. Antithrombotische Therapie bei Patientinnen nach ischämischen Schlaganfall oder TIA und Karotis-/Vertebraldissektion

Eine antithrombotische Therapie sollte für zumindest 3 bis 6 Monate durchgeführt werden (AHA/ASA IIa B).⁵⁹⁾ Eine Über- oder Unterlegenheit der Therapie mit OAK gegenüber TFH ist nicht nachgewiesen. Im Falle einer Restitutio ad integrum der Arterien ohne Nachweis eines klinischen Rezidivereignisses besteht nach 6 Monaten keine zwingende Indikation zu einer antithrombotischen

Langzeittherapie. Wenn jedoch Faktoren vorliegen, die wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für eine Rezidiv-Dissektion (Nachweis einer Angiopathie) oder einen Rezidivinsult (inkomplette Revaskularisation, Postdissektionsaneurysma) einhergehen, sollte eine dauerhafte Therapie mit TFH erfolgen.

5.2.4. Antithrombotische Begleittherapie der symptomatischen Karotisstenose

Siehe Abschnitt 4.4.1

5.2.5. Antithrombotische Therapie der symptomatischen Vertebralisstenose

Siehe Abschnitt 4.4.2

5. Ischämischer Schlaganfall und TIA

5.2.6. Antithrombotische Therapie der symptomatischen intrakraniellen Stenose

Siehe Abschnitt 4.4.3

5.2.7. Antithrombotische Therapie bei Patientinnen nach kryptogenem ischämischen Schlaganfall oder TIA und persistierenden Foramen ovale

Für Patientinnen mit alleinigem PFO und erstem cerebrovaskulär-ischämischen Ereignis ist die Gabe eines TFH zu empfehlen (AHA/ASA IIa B)⁵⁹⁾. Es liegen nicht ausreichend Daten vor, die zeigen, dass eine OAK gleich effektiv oder sogar überlegen gegenüber ASS ist (AHA/ASA

IIc). Die Effizienz und Sicherheit einer endovaskulären Versorgung (Schirmverschluss) bleibt offen, drei randomisierte Studien^{11, 12, 13)} konnten die Vorteile des Katheterverfahrens gegenüber der medikamentösen Therapie mit Antithrombotika nicht eindeutig belegen.

5.2.8. Aseptische cerebrale Sinusvenenthrombose

In der Akutphase unfractioniertes, intravenös verabreichtes Heparin mit einer Ziel-PTT von 60–80 s für die Dauer von 10–14 Tagen oder **niedermolekulare Heparine** gewichtsadaptiert in therapeutischer Dosis, gefolgt von

VKA (GRADE 2C) mit Ziel-INR 2–3. Behandlungsdauer mit VKA: 3–12 Monate bei bekanntem Auslösefaktor; langfristige Antikoagulation unter regelmäßiger Nutzen-/Risikobewertung bei schwerwiegender Thrombophilie.

6. Peri-/postoperative Prophylaxe

6.1. VTE Prävention bei nicht-orthopädischer Chirurgie

Thromboembolische Ereignisse (VTE) sind eine typische Komplikation chirurgischer Eingriffe. Mehr als drei Monate nach Operationen ist das VTE Risiko noch erhöht. Ein generelles Screening asymptomatischer Patientinnen für venöse Thrombosen mittels Ultraschall-Untersuchungen erscheint jedoch derzeit nicht angezeigt (GRADE 2C). Die Maßnahmen zur VTE Vorbeugung richten sich nach dem individuellen Risiko, dem Risiko operativer Eingriffe

sowie dem Blutungsrisiko durch Therapien. Durch Heparine kann das klinische Auftreten von VTE um bis zu 70% verringert werden, allerdings verdoppelt sich das Risiko für schwerwiegende Blutungen, das bei komplexen Eingriffen bis zu 1.8% betragen kann. ASS stellt bei den meisten Patientinnen keine Alternative bei Verfügbarkeit von Heparinen dar.

6. Peri-/postoperative Prophylaxe

Die Abschätzung des VTE-Risikos kann nach dem Caprini Score erfolgen:

1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	5 Punkte
Alter 41–60 Jahre	Alter 61–74 Jahre	Alter ≥ 75 Jahre	Schlaganfall (< 1 Monat)
Kleiner chirurgischer Eingriff	Arthroskopische Operation	Vorgeschichte von VTE	Elektive Arthroplastie
BMI > 25 kg/m ²	Grössere offene Operation (> 45 min)	Familiengeschichte von VTE	Hüft-, Becken- oder Beinfraktur
Geschwollene Beine	Laparoskopische Operation (> 45 min)	Faktor V Leiden Mutation	Akute Rückenmarksverletzung (< 1 Monat)
Krampfadern	Krebserkrankung	Prothrombin 20210A Mutation	
Schwangerschaft oder Postpartale Periode	Bettruhe (> 72 h)	Lupus antikoagulans	
Unklare Fehlgeburt(en) in der Anamnese	Immobilisierender Gipsverband	Anticardiolipin Antikörper	
Orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie	Zentralvenöser Zugang	Erhöhtes Serum Homocystein	
Sepsis (< 1 Monat)		Heparin-induzierte Thrombopenie	
Schwerwiegende Lungen-erkrankung, inklusive Pneumonie (< 1 Monat)		Andere kongenitale oder erworbene Thrombophilie	
Abnormale Lungenfunktion			
Akuter Myokardinfarkt			
Herzinsuffizienz (< 1 Monat)			
Chronisch entzündliche Darmerkrankung in der Anamnese			
Bettruhe (< 72 h) bei nicht-chirurgischen Patientinnen			

Tabelle 4: Caprini Risk Assessment Model⁶⁰⁾

6. Peri-/postoperative Prophylaxe

Bei **allgemeinchirurgischen Eingriffen** ist bei sehr niedrigem oder niedrigem VTE Risiko (Risiko $\leq 1.5\%$, entspricht Caprini Score ≤ 2 , Tabelle 4) keine medikamentöse Prophylaxe erforderlich, sofern eine rasche Mobilisierung möglich ist (GRADE 1B). Eine mechanische Prävention durch intermittierende Kompression (intermittierende pneumatische Kompression, IPK) der Beine oder Kompressionsstrümpfe erscheint für diese Patientinnen geeignet (GRADE 2C). Die IPK Behandlung ist in Österreich nicht etabliert.

Bei mittlerem oder höherem VTE Risiko ($\geq 3\%$, Caprini Score ≥ 3) ist eine medikamentöse Prävention durch **NMH** angezeigt (GRADE 2B). Während bei mittlerem Risiko IPK eine Behandlungsoption darstellen kann (GRADE 2C), ist diese Maßnahme bei höherem VTE Risiko nur zusätzlich zu medikamentöser Therapie angezeigt (GRADE 2C).

Patientinnen mit operativen Eingriffen bei Krebserkrankungen sollten eine medikamentöse Prophylaxe mit NMH über 4 Wochen oder länger erhalten (GRADE 1B).

Bei **Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen** mit unkompliziertem postoperativen Verlauf erscheint zumeist eine mechanische Prophylaxe ausreichend (GRADE 2C), bei mittlerem oder höherem VTE Risiko sollte aber eine

medikamentöse Prävention durch NMH erwogen werden (GRADE 2B bzw. GRADE 1B bei hohem VTE Risiko), auch in Kombination mit mechanischer VTE Prävention wie durch IPK oder Kompressionsstrümpfe (GRADE 2C).

Nach **neurochirurgischen Eingriffen** sollte wegen des postinterventionellen Blutungsrisikos die Indikation zur VTE Prävention durch NMH streng gestellt und auf Patientinnen mit hohem VTE Risiko ($\geq 6\%$, Caprini Score ≥ 5) beschränkt sein (GRADE 2C). Bei Eingriffen am Rückenmark erscheint eine mechanische Prophylaxe besser geeignet als Heparine oder ein Verzicht auf eine vorbeugende Maßnahme (GRADE 2C); nur bei hohem VTE Risiko ist die prophylaktische Gabe von Heparin angezeigt (GRADE 2C).

Das Blutungsrisiko durch gerinnungshemmende Medikamente darf nach operativen Eingriffen generell nicht unterschätzt werden (siehe Tabelle 3 HAS-BLED-Score). Bei hohem Blutungsrisiko oder der Gefahr schwerwiegender Blutungen sollte eine mechanische Prävention (z.B. IPK) erwogen werden, bis eine medikamentöse Prophylaxe ausreichend sicher erscheint (GRADE 2C). Eine primäre Prävention der VTE durch Cava-Schirme erscheint nicht zweckmäßig (GRADE 2C).

6.2. VTE Prophylaxe in der orthopädischen Chirurgie

Die besondere Bedeutung der Thromboseprophylaxe für die Orthopädie liegt in dem hohen Risiko für VTE. Hüft- bzw. Kniegelenktotalendoprothesen (H-TEP, K-TEP) haben im Mittel ohne Prophylaxe ein Risiko von 32% bzw. 66% für alle tiefen Beinvenenthrombosen, von 1.9% bzw. 9% für klinische TVT, von 1.2% bzw. 1.9% für nicht-tödliche PE und von 0.3% bzw. 0.4% für tödliche PE.¹⁴⁾

Zusätzlich kommen bei orthopädischen Patientinnen allgemeine Risikoparameter wie Alter > 60 , BMI > 30 , Malignome und spinale epidurale Hämatome bei Spinal- und Epiduralanaesthesie vermehrt zum Tragen. Dieses, mit anderen operativen Eingriffen nicht vergleichbare, Risiko kann durch die medikamentöse und mechanische Thromboseprophylaxe soweit gesenkt werden, dass orthopädische Operationen praktisch bei jeder Patientin zum Einsatz kommen können.

6. Peri-/postoperative Prophylaxe

6.2.1. H-TEP, K-TEP

Die in Österreich seit vielen Jahren übliche perioperative Thromboseprophylaxe mit NMH-Gabe 12 Stunden vor der Operation bis 6 Wochen nach Operation¹⁵⁾ hat sich durch Einführung der NOAK verändert. Empfohlen werden **NMH**, **Apixaban**, **Dabigatran**, **Rivaroxaban** oder **Fondaparinux** (alle GRADE 1B). NMH kann präoperativ

(> 12 Stunden) vor der Operation oder postoperativ begonnen werden. Die anderen Antikoagulantien werden postoperativ begonnen. Postoperativ soll die Gabe je nach Indikation und Präparat 10–35 Tage fortgesetzt werden (GRADE 2B).

6.2.2. Weitere orthopädische Eingriffe

Für kleine orthopädische Eingriffe sind derzeit nur **NMH** zugelassen. Bei **diagnostischen Arthroskopien** an Patientinnen ohne VTE Anamnese wird keine Thromboseprophylaxe empfohlen (GRADE 2B).

Arthroskopien mit Begleiteingriffen wie Meniskektomien, Synovektomien, Kreuzbandrekonstruktionsplastiken oder

Knorpeltransplantationen mit lange eingeschränkter Mobilisation sind eher den großen orthopädischen Operationen zuzuordnen und es sollte eine Prophylaxe mit NMH bis zum Erreichen der normalen Beweglichkeit mit einer Belastung von mindestens 20kg, mindestens aber für 7 Tage durchgeführt werden.¹⁶⁾

6.2.3. Hüftfraktur

Bei chirurgischer nicht-endoprothetischer Versorgung von Hüftfrakturen werden NMH oder Fondaparinux bis

zu 35 Tage als erste Wahl empfohlen (GRADE 2B).

6.2.4. Hohes Blutungsrisiko

Bei Patientinnen mit hohem Blutungsrisiko wird keine medikamentöse Thromboseprophylaxe empfohlen,

eventuell eine mechanische wie eine Intermittent Pneumatic Compression Device (IPCD) (GRADE 2C).

6. Peri-/postoperative Prophylaxe

6.2.5. ASS, Clopidogrel und orthopädische Operationen

Elektive Eingriffe sollen bei Patientinnen nach einem Stent und einer Therapie mit dualer Plättchenaggregationshemmung (z. B. ASS und Clopidogrel) innerhalb von 6 Wochen nach bare metal stent und innerhalb von 6 Monaten nach drug eluting stent möglichst nicht durchgeführt werden (GRADE 1C). Wenn in dieser Zeit Eingriffe nötig sind, dann sollte die DAPT beibehalten werden (GRADE 2C), diese ersetzt jedoch nicht die allfällige Thromboseprophylaxe mit Heparin oder NOAK. Nach

dieser Zeit sollte bei einer dualen Therapie Clopidogrel für zumindest 5 Tage pausiert werden. Bei niedrigem Thromboembolierisiko (z. B. primäre Prophylaxe) sollte ASS zumindest 5 Tage vor der OP pausiert werden, bei mittlerem und höherem Thromboembolierisiko kann die Therapie mit ASS weitergeführt werden.¹⁷⁾ Mit blutungssparenden Maßnahmen, z. B. Implantate einzuzementieren, kann das Blutungsrisiko minimiert werden.

6.3. Prävention der venösen Thromboembolie bei nicht chirurgischen Patientinnen

6.3.1. Chronisch immobile Patientinnen

Patientinnen, die im Spital aufgenommen sind und ein erhöhtes Risiko für eine VTE haben, erhalten dort eine Thromboembolieprophylaxe (meist NMH). Die Datenlage für nicht-hospitalisierte Patientinnen ist unklar. Trotz klinischer Ähnlichkeiten zwischen immobilen Patientinnen im Spital und zu Hause oder in Versorgungseinrichtungen

wird eine routinemäßige Thromboembolieprophylaxe außerhalb der Akutversorgung im Spital nicht empfohlen (GRADE 2C).

Für die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei übergewichtigen Patientinnen besteht keine Evidenz.¹⁸⁾

6. Peri-/postoperative Prophylaxe

6.3.2. Patientinnen mit passager immobilisierter unterer Extremität

Patientinnen mit Gipsverbänden oder ähnlichen Immobilisationen der unteren Extremität nach Verletzungen sollten zumindest bis Entfernung des immobilisierenden Verbandes eine VTE-Prophylaxe erhalten, insbesondere dann, wenn zusätzliche Risikofaktoren bestehen.

NMH stellen in all diesen Indikationen die erste Wahl dar, bei Unverträglichkeit von NMH kann Fondaparinux in Erwägung gezogen werden. NOAK sind in dieser Indikation in klinischen Studien nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen. ¹⁵⁾

6.3.3. Langstreckenreisen

Eine Langstreckenreise ist definiert mit einer Reisedauer von über 4 Stunden in sitzender Position egal mit welchem Verkehrsmittel.

Ein erhöhtes VTE Risiko besteht in folgenden Situationen:

- VTE – Anamnese
- Rezente Operation oder Trauma
- Aktives Malignom
- Gravidität
- Östrogenmedikation
- Höheres Alter (über 65)
- Limitierte Mobilität
- schwere Adipositas (BMI über 40)
- Thrombophilie

Für eine Flugreise wird unter diesen Risikosituationen häufiges Aufstehen, Bewegungen zur Förderung der Wadenmuskelpumpe und wenn möglich die Benützung eines Gangsitzes empfohlen. Weiters erhalten Hochrisikopatientinnen Kompressionsstrümpfe (Unterschenkelstrümpfe 15–30 mmHg Kompression) (GRADE 2C).

Alle anderen (nicht Risikopersonen) brauchen weder eine mechanische noch eine medikamentöse Prophylaxe (GRADE 2C).

Eine medikamentöse venöse Thromboembolieprophylaxe sollte nur bei Patientinnen mit dem höchsten Risiko erwogen werden, wenn die Reisedauer über 8 Stunden ist und keine dauerhafte Behandlung mit anderen Antikoagulantien besteht (keine Empfehlung – individuelle Benefit – Risikoabwägung). Die Einnahme von TFH ist keine wirksame Prophylaxe bei Langstreckenreisen.

7. Venöse Thrombosen, venöse Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft

7.1. Antithrombotische Therapie der venösen Thromboembolie

Tiefe Venenthrombose (TVT) und Pulmonalembolie (PE) versteht man als eine Krankheitsentität. Da doch gewisse wichtige Unterschiede für die Praxis der Therapie bestehen, werden TVT und PE im Folgenden gesondert behandelt.

Prozedere bezüglich Beginn der Antikoagulation bei Wartezeiten auf die diagnostischen Tests bei klinischem Verdacht auf TVT und PE

- Hohe klinische Wahrscheinlichkeit für TVT oder PE: Beginn mit parenteraler Initialtherapie ohne Abwarten der Ergebnisse (GRADE 2C).
- Mittlere klinische Wahrscheinlichkeit für TVT oder PE: Beginn der Therapie mit parenteraler Initialtherapie, wenn es länger als 4 Stunden dauern wird, bis die Befunde vorhanden sind (GRADE 2C).
- Niedrige klinische Wahrscheinlichkeit für TVT oder PE: Kein Therapiebeginn unter der Voraussetzung, dass die diagnostischen Ergebnisse innerhalb von 24 Stunden vorliegen werden (GRADE 2C).

Bei ca. 10% der Bevölkerung und bei ca. 30–60% der Patientinnen mit VTE liegen genetische oder erworbene Thromboserisikofaktoren vor. Zu den wichtigsten Thromboserisikofaktoren zählen die Faktor V Leiden-Mutation, die Prothrombin G 20210A Variante und ein Defekt an Antithrombin, Protein C oder Protein S. Studien haben gezeigt, dass diese Thromboserisikofaktoren keinen wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate einer VTE haben und daher wird eine generelle Diagnostik auch bei Patientinnen mit VTE nicht empfohlen, bei besonderen Auffälligkeiten (z. B. sehr frühes Manifestationsalter oder deutlich positive Familienanamnese) wird die Zuweisung an eine hämostaseologische Spezialambulanz empfohlen. Ein klinisch relevanter aber sehr seltener Risikofaktor sind Antiphospholipid-Antikörper (besonders das Lupus Antikoagulans), am ehesten treten diese bei jungen Frauen auf. Die Antiphospholipidantikörper können neben einer Neigung zu venösen und arteriellen (Schlaganfall) Thrombosen auch zu Schwangerschaftskomplikationen (rezidivierende Aborte, intrauteriner Kindestod) führen. Eine Untersuchung auf APS bei Frauen mit stattgehabter VTE oder Schlaganfall und Kinderwunsch sollte in Betracht gezogen werden. Bei typischem Antiphospholipid-Syndrom und rezidivierenden Aborten oder einem intrauterinen Kindestod wird auf jeden Fall die Vorstellung in einer hämostaseologischen Spezialambulanz vorgeschlagen.

7. Venöse Thrombosen, venöse Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft

7.2. Antithrombotische Therapie bei tiefer Beinvenenthrombose

Allgemeine Therapieaspekte

Mobile Patientinnen sollen mobil bleiben (GRADE 2C) und bei entsprechender Versorgungssituation kann die Therapie ambulant durchgeführt werden (GRADE 1B). Außer in Sonderfällen ist der alleinigen Antikoagulation gegenüber Katheterlyse, systemischer Lyse oder operativer Thrombektomie der Vorzug zu geben (GRADE 2C). Ein Cavafilter ist nur bei Kontraindikation gegen Antikoagulation indiziert (GRADE 1B).

Akuttherapie (alle nachfolgend angeführten Möglichkeiten GRADE 1B)

- **niedermolekulares Heparin** in therapeutischer Dosis^{a)} s.c. für zumindest 5 Tage oder
- unfractioniertes Heparin i.v. oder s.c. für zumindest 5 Tage oder
- **Fondaparinux** s.c. für mindestens 5 Tage oder
- **Rivaroxaban** 15 mg p.o. 2x täglich für 21 Tage
- **Apixaban** 10 mg p.o. 2x täglich für 7 Tage

Weiterbehandlung

Erfolgte die Initialtherapie mit NMH, UFH oder Fondaparinux: Umstellung so bald wie möglich auf einen **VKA** (GRADE 1B). Die Einstellung muss überlappend sein, die Initialtherapie soll frühestens nach 5 Tagen gestoppt werden, der INR Wert muss an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im therapeutischen Bereich gelegen sein (INR 2,0–3,0). Die Therapie mit VKA bedarf eines routinemäßigen Monitorings des INR Wertes.

Wenn die Initialtherapie mit Rivaroxaban erfolgte, wird nach 21 Tagen mit 1x täglich 20 mg Rivaroxaban weiterbehandelt. Bei Patientinnen mit eingeschränkter

Nierenfunktion (Kreatinin Clearance 15–49 ml/min) und gleichzeitig hohem Blutungsrisiko 15 mg 1x täglich.

Wenn die Initialtherapie mit **Apixaban** erfolgte, wird nach 7 Tagen mit 2x täglich 5 mg weiterbehandelt. Nach 6 Monaten wird die Dosis von Apixaban auf 2,5 mg 2 x täglich reduziert.

Nach 7 Tagen Therapie mit niedermolekularem Heparin kann die Antikoagulation auch mit **Dabigatran** 150 mg 2 x täglich oder verminderter Dosis (110 mg 2x täglich) bei Nierenfunktionseinschränkung oder höherem Alter entsprechend Fachinformation fortgeführt werden. Prinzipiell kann auch nach einer Eingangsphase mit Heparinen (UFH oder NMH) die weitere Therapie mit **Rivaroxaban** oder **Apixaban** erfolgen.

Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion können eine Dosisanpassung oder eine Beendigung der Therapie mit NOAK notwendig machen. Dies ist besonders bei akuten interkurrenten Erkrankungen zu beachten. Zur Dauer der Weiterbehandlung **siehe Kapitel 7.4.**

Sonderfall isolierte Unterschenkelvenenthrombose

Ist definiert als isolierter Befall der Venae peroneae, der Venae tibialis posteriores oder Venae tibialis anteriores.

Ob eine Antikoagulation begonnen werden soll, richtet sich nach der Schwere der Symptomatik (bei stark ausgeprägter klinischer Symptomatik Therapiebeginn) und der Wahrscheinlichkeit, ob die Thrombose nach proximal fortschreiten wird.

^{a)} siehe Anhang 1 - Wirkstofftabelle

7. Venöse Thrombosen, venöse Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft

Risikofaktoren für das Fortschreiten nach proximal sind:

- positives D-Dimer
- TVT > 5 cm
- mehr als 1 Unterschenkelvene befallen
- Befall eines Gefäßes > als 7 mm im Durchmesser

Bei isolierter Unterschenkelvenenthrombose ohne schwere Symptomatik oder Risikofaktoren ist es vertretbar, keine AK durchzuführen. Duplexkontrollen sollen nach 1 und nach 2 Wochen durchgeführt werden. Eine AK wird nur dann begonnen, wenn es zu einer Extension des Thrombus nach proximal kommt, egal ob nur im Unterschenkelbereich oder bis in die Vena poplitea (GRADE 1B).

Eine isolierte Unterschenkelvenenthrombose mit schwerer Symptomatik und Risikofaktoren wird wie eine proximale TVT antikoaguliert (siehe vorher) (GRADE 1B).

Antithrombotische Therapie bei oberflächlicher Venenthrombose

Die Gefahr wird prinzipiell unterschätzt. Eine von 10 Patientinnen bekommt eine symptomatische PE – es handelt sich also nicht um eine harmlose Erkrankung.

Zur Therapieentscheidung ist die klinische Untersuchung ungenügend, die Stratifizierung erfolgt nach der sonographisch bestimmten Ausdehnung der Thrombose.

Für alle Patientinnen gilt, dass sie mobil bleiben sollen bzw. mobilisiert werden sollen. Alle Patientinnen erhalten eine Kompressionstherapie, die das Gebiet der oberflächlich thrombosierten Vene komplett und über die Grenzen der thrombosierten Vene hinaus umfasst.

- **Ausdehnung im Ultraschall weniger als 5 cm:** Behandlung mit nicht steroidalen Antirheumatika
- **Ausdehnung im Ultraschall über 5 cm:** NMH in prophylaktischer Dosierung oder **Fondaparinux** in prophylaktischer Dosierung, Therapiedauer 45 Tage (GRADE 2B), direkte Vergleichsstudien existieren nicht. Die Evidenz für Fondaparinux beruht auf der einzigen durchgeführten randomisierten Doppelblindstudie zu dieser Indikation (GRADE 2C).

7. Venöse Thrombosen, venöse Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft

7.3. Antithrombotische Therapie bei Pulmonalembolie

Die gerinnungshemmende Therapie der TVT und der PE unterscheiden sich in den meisten Punkten nicht. Patientinnen mit einer PE haben jedoch im Vergleich zu denen mit nur einer symptomatischen TVT ein höheres Mortalitätsrisiko vor allem in der initialen Phase und ein höheres Rezidivrisiko.

Allgemeine Therapieaspekte

Klinisch stabile Patientinnen (**ohne** Hypotonie [systol. < 100 mmHg], akute Blutung, starken Thoraxschmerzen, Thrombozyten < 70.000/mm³ oder Leber- oder Nierenerkrankung) mit gutem sozialem Umfeld und guter Compliance können auch komplett oder nach kurzem stationärem Aufenthalt zu Hause behandelt werden (GRADE 2B). Weiters können mobile und kreislaufstabile Patientinnen unter Antikoagulation mobil bleiben. Bei akuter Hypotonie (systol. < 90 mm HG) ohne erhöhtes Blutungsrisiko soll eine Thrombolyse in Erwägung gezogen werden, bei Kontraindikation gegen eine solche oder Unwirksamkeit der Thrombolyse ist eine chirurgische Thrombektomie in Erwägung zu ziehen (GRADE 2C). Ein Cavafilter ist bei Kontraindikation gegen Antikoagulation indiziert (GRADE 1B).

Akuttherapie (alle Alternativen GRADE 1B)

- **niedermolekulares Heparin** in therapeutischer Dosis s.c. für zumindest 5 Tage oder
- unfractioniertes Heparin i.v. oder s.c. für zumindest 5 Tage oder
- **Fondaparinux** s.c. für mindestens 5 Tage oder
- **Rivaroxaban** 2 x 15 mg für 21 Tage
- **Apixaban** 10 mg p.o. 2x täglich für 7 Tage

Weiterbehandlung

Erfolgte die Initialtherapie mit NMH, UFH oder Fondaparinux: Umstellung so bald wie möglich auf einen **VKA** (GRADE 1B). Die Einstellung muss überlappend sein, die Initialtherapie kann frühestens nach 5 Tagen gestoppt werden, der INR Wert soll an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im therapeutischen Bereich gelegen sein (INR 2,0–3,0). Die Therapie mit VKA bedarf eines routinemäßigen Monitorings des INR Wertes.

Wenn die Initialtherapie mit **Rivaroxaban** erfolgte, wird nach 21 Tagen mit 1x täglich 20 mg Rivaroxaban weiterbehandelt. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance 15–49 ml/min) und gleichzeitig hohem Blutungsrisiko 15 mg 1x täglich.

Wenn die Initialtherapie mit **Apixaban** erfolgte, wird nach 7 Tagen mit 2x täglich 5 mg weiterbehandelt. Nach 6 Monaten wird die Dosis von Apixaban auf 2,5 mg 2 x täglich reduziert.

Nach 7 Tagen Therapie mit niedermolekularem Heparin kann die Behandlung auch mit **Dabigatran** 150 mg p.o. 2 x täglich oder verminderter Dosis (110 mg 2x täglich) bei Nierenfunktionseinschränkung oder höherem Alter entsprechend Fachinformation fortgeführt werden. Prinzipiell kann auch nach einer Eingangsphase mit Heparinen (UFH oder NMH) die weitere Therapie mit Rivaroxaban oder Apixaban erfolgen.

Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion können eine Dosisanpassung oder eine Beendigung der Therapie mit NOAK notwendig machen. Dies ist besonders bei akuten interkurrenten Erkrankungen zu beachten.

Patientinnen mit einem Cavafilter können, wenn die akute Blutungsgefahr gebannt ist, auch eine Antikoagulantientherapie erhalten.

7. Venöse Thrombosen, venöse Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft

7.4. Dauer der Antikoagulantientherapie bei tiefer Venenthrombose und/oder Pulmonalembolie

Indikation	Dauer
TVT oder PE Erstes Ereignis: bei transientem Risikofaktor (z. B. Operation, Trauma, orale Kontrazeption)	3 Monate (GRADE 1B)
TVT: bei idiopathischer Genese – distal	3 Monate (GRADE 2B)
TVT: proximal oder PE: bei idiopathischer Genese	zumindest 3 Monate (GRADE 1B)
TVT proximal oder PE: bei idiopathischer Genese und geringem Blutungsrisiko und gutem Monitoring	zeitlich unbegrenzt (GRADE 2B)
TVT proximal oder PE: Rezidiv bei idiopathischer Genese	zeitlich unbegrenzt (GRADE 1B)
Regelmäßige Risiko-Nutzen-Analyse bei zeitlich unbegrenzter Antikoagulation! Zumindest 1x jährlich.	

Tabelle 5: Dauer der Antikoagulantientherapie bei TVT und/oder Pulmonalembolie

Nach Absetzen der Antikoagulantientherapie sollte die Gabe von 100 mg ASS wegen des Vorteils bezüglich des Auftretens von Rezidiven für einen längeren Zeitraum in Erwägung gezogen werden (ESC IIbB).¹⁹⁾

Durchführung wegen eines erhöhten Blutungsrisikos bzw. Verletzungsrisikos (z. B. berufsbedingt) problematisch oder aus organisatorischen Gründen schwierig ist, in Erwägung gezogen werden.

Eine Prophylaxe mit ASS kann bei Patientinnen, die eine idiopathische TVT oder PE hatten, aber eine längerfristige OAK mit VKA oder NOAK ablehnen, oder wenn die

7. Venöse Thrombosen, venöse Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft

7.5. Antikoagulation bei Tumorpatientinnen mit tiefer Venenthrombose oder Pulmonalembolie

Es ist bekannt, dass Tumorpatientinnen ein wesentlich höheres venöses Thromboembolie-Risiko haben. Falls eine TVT oder PE im Rahmen einer aktiven Tumorerkrankung auftritt, haben diese Personen auch ein höheres Rezidivrisiko. Studien haben gezeigt, dass NMH hinsichtlich Effektivität der VKA-Therapie überlegen sind, ein höheres Blutungsrisiko besteht nicht (GRADE 2B).

Antithrombotische Therapie: Die Antikoagulation erfolgt mit **NMH** in therapeutischer Dosierung (1x tägliche Gabe

ist vorzuziehen) über 4 Wochen, dann Reduktion auf 75% dieser Dosis.

Therapiedauer: mindesten 3 Monate, Fortsetzung, wenn weiterhin aktiver Tumor oder Chemo- oder Radiotherapie. Re-evaluation nach 6 Monaten. Beendigung der Therapie, wenn keine aktive Tumorerkrankung mehr vorhanden ist. Umstellung auf OAK nach 3–6 Monaten oder auch früher oder später je nach klinischer Situation und Patientenwunsch.

7. Venöse Thrombosen, venöse Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft

7.6. Antikoagulation in der Schwangerschaft

Hinweis: Die Leitlinienempfehlungen des Kapitels 8.6. gehen stellenweise über die Aussagen in den Fachinformationen hinaus. Eine von der Fachinformation abweichende Behandlung erfordert eine umfassende Aufklärung der Patientinnen inklusive deren dokumentierte Zustimmung.

Während der Schwangerschaft sind (**niedermolekulare**) **Heparine** gegenüber anderen Antikoagulantien vorzuziehen, da sie die Plazentaschranke nicht überschreiten. Alternativen bei Unverträglichkeit sind **Danaparoid** und **Fondaparinux** (Fondaparinux geht in kleinen Mengen auf den fetalen Kreislauf über).

Vitamin K-Antagonisten können zu einer Schädigung des ungeborenen Kindes führen, am höchsten ist das Risiko zwischen der 6. und 9. Schwangerschaftswoche (Embryopathierisiko 2–9%) Im 2. und 3. Trimenon besteht ein Risiko für meist neurologische Entwicklungsstörungen und Blutungen. Da VKA die Plazentaschranke überschreiten, kommt es zu einer Antikoagulation des Feten in utero, die besonders bei der Geburt zu neonatalen Blutungen führen kann. Eine Anwendung ist nur in wenigen Ausnahmesituationen gerechtfertigt (siehe Text).

Dass auch die Einnahme von VKA bis knapp vor einer Schwangerschaft zu einem erhöhten Embryopathierisiko führt, ist nicht bewiesen. Die Beendigung der VKA-Behandlung bis zur 6. Schwangerschaftswoche wird als ausreichend sicher betrachtet.^{20,21,65}

Über eine mögliche Teratogenität der NOAK gibt es weder Studiendaten noch Erfahrungsberichte. Laut Fachinformationen besteht eine Kontraindikation.

Stillende Mütter können mit UFH, **NMH**, **Acenocoumarol** (trifft nicht in die Muttermilch über) oder **Danaparoid** behandelt werden. Von NOAK und Fondaparinux wird abgeraten. Gegen ASS bestehen keine Einwände.

Für Frauen mit einer Antikoagulation zur Behandlung einer VTE, die schwanger werden, wird im ersten Trimenon die Gabe von NMH anstelle von VKA empfohlen (GRADE 1A), ebenso im 2. und 3. Trimester (GRADE 1B) bis knapp (24 Stunden) vor der Geburt (GRADE 1A).

7. Venöse Thrombosen, venöse Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft

Antikoagulation bei akuter venöser Thromboembolie während der Schwangerschaft

- Niedermolekulares Heparin in therapeutischer (gewichtsadaptierter) Dosierung (GRADE 1B), Fortsetzung der therapeutischen Antikoagulation bis zur Geburt. Es ist nicht bekannt, ob eine regelmäßige Bestimmung von Anti Xa und Anpassung der Dosierung von NMH von Vorteil ist.
- Vor einer geplanten Geburt sollte die therapeutische Antikoagulation für 24 Stunden pausiert werden. Bei spontaner Geburt soll bei Zeichen der beginnenden Geburt keine Antikoagulation mehr verabreicht werden.
- Wenn das VTE-Risiko besonders hoch ist (z. B. Ereignis knapp vor der Geburt oder Rezidivereignisse in der Vorgeschichte), kann das Einsetzen eines transienten Cavaschirms erwogen werden. Ein mögliches erhöhtes Migrationsrisiko des Schirms kann aber nicht ausgeschlossen werden. Intravenös verabreichtes UFH stellt bei Hochrisikopatientinnen wegen der guten Steuerbarkeit und des raschen Abklingens eine mögliche Alternative dar.
- Nach der Geburt sollte die Antikoagulation über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen und insgesamt für mindestens 3 Monate nach dem Auftreten der venösen Thromboembolie fortgesetzt werden.
- Nach der Geburt kann eine OAK überlappend mit NMH (wieder) begonnen werden.

Prophylaktische Antikoagulation während der Schwangerschaft

- Frauen mit einer Vorgeschichte einer VTE oder bestimmten Thrombophilie-Risikofaktoren wie homozygoter Mutation des Faktor V (Faktor V Leiden Mutation), Prothrombin-Gen 20210 A oder Antiphospholipid-Syndrom (APS) haben ein erhöhtes Rezidivrisiko während der Schwangerschaft und eine prophylaktische Antikoagulation ist in Erwägung zu ziehen. Die betroffenen Frauen sollten bei der Planung einer Schwangerschaft oder bei Eintritt einer solchen schon in der Frühschwangerschaft an einer hämatologischen/

hämostaseologischen Fachabteilung für die weitere Planung der Antikoagulation vorgestellt werden.

- Post-partum wird für alle Frauen mit einer Vorgeschichte einer VTE eine Antikoagulation mit NMH in prophylaktischer oder halbtherapeutischer Dosierung über 6 Wochen empfohlen. Alternativ kommen auch VKA in Frage.

Antikoagulation zur Prophylaxe anderer Schwangerschaftskomplikationen

- Bei Frauen mit rezidivierenden Aborten wird eine Untersuchung auf APS vorgeschlagen (GRADE 1B). Wenn ein APS vorliegt, wird prophylaktisches NMH und ASS 75–100 mg empfohlen (GRADE 1B).
- Bei Frauen mit rezidivierenden Aborten ohne APS wird von einer prophylaktischen Antikoagulation mit NMH abgeraten (GRADE 1B).

Antikoagulation bei mechanischen Herzklappen

Frauen mit mechanischen Herzklappen haben ein außerordentlich hohes Thromboembolierisiko während der Schwangerschaft, vor allem treten häufig manchmal trotz Antikoagulation cerebrale embolische Insulte oder Verschlüsse der Klappen auf. Eine Vorstellung in einer Abteilung oder bei einer Fachärztin mit besonderer Expertise wird dringend empfohlen. Die Antikoagulation erfolgt mit UFH, NMH oder VKA (z. B. GRADE 1A Empfehlung für VKA ab 13. Woche bis vor Entbindung),²⁰⁾ je nach dem individuellen Risiko der Patientin, eventuell sogar mit zusätzlich ASS (GRADE 2C).

8. Monitoring/ Selbstmanagement antithrombotischer Therapien

8.1. Vitamin K Antagonisten (VKA)

Vitamin K wird zur vollständigen Synthese der Faktor II, Faktor VII, Faktor IX, Faktor X, Protein C und Protein S benötigt. Für die Therapie mit VKA steht seit vielen Jahren die labormedizinische Überwachung mittels der Prothrombinzeit (Quick-Wert, PTZ, PT, PZ, Thrombotest) zur Verfügung. Dabei wird zur Aktivierung der Gerinnung ein

Thromboplastin verwendet. Aufgrund der unterschiedlichen Aktivitäten der in den diversen Testsystemen eingesetzten Thromboplastine wurde eine Standardisierung der Prothrombinzeit versucht. Zu diesem Zweck wurde die sogenannten International Normalized Ratio (INR) eingeführt, um die Ergebnisse besser vergleichbar zu machen.

8.1.1. Optimaler therapeutischer Bereich (gemessen mittels INR)

Bei den meisten Indikationen für eine VKA Therapie wird ein therapeutischer INR zwischen 2.0 und 3.0 empfohlen,

wobei der Zielwert INR von 2.5 darstellt (GRADE 1B); besondere Indikationen siehe Tabelle.

Indikation	Evidenz	Therapeutischer Bereich INR	Zielwert INR
Antiphospholipid Syndrom und vorangegangene arterielle oder venöse Thromboembolie	GRADE 2B	2.0–3.0	2.5
mechanische Aortenklappenprothese	GRADE 2C GRADE 1B	2.0–3.0	2.5
mechanische Aortenklappen- und Mitralklappenprothese		2.5–3.5	3.0
Mechanische Mitralklappenprothese	GRADE 2C	2.5–3.5	3.0
mechanische Aortenklappenprothese in Kombination mit VHF, vorerem ST-Hebungsinfarkt, Erweiterung des linken Vorhofs, niedriger Auswurfsfraktion, Hyperkoagulabilität oder Kugelklappenprothese	Keine Evidenz	2.5–3.5	3.0
Alle anderen	GRADE 1B	2.0–3.0	2.5

Tabelle 6: Empfohlene therapeutische INR unter VKA

8. Monitoring/ Selbstmanagement antithrombotischer Therapien

8.1.2. Kontrollintervall

Bei Patientinnen, die eine stabile INR unter der Therapie mit VKA aufweisen, wird ein INR-Kontrollintervall von bis zu 12 Wochen empfohlen (GRADE 2B). In der Praxis werden fast immer Intervalle von 4–6 Wochen gewählt, da Lebens- und Ernährungsbedingungen sowie Medikationen nur bei wenigen Patientinnen ausreichend konstant sind.^{22, 23, 24)} Bei Patientinnen, mit einer einmaligen Abweichung der INR von bis zu 0.5 unter bzw. oberhalb

des therapeutischen Bereichs wird die Beibehaltung der aktuellen Dosierung und eine neuerliche Bestimmung der INR innerhalb von 1–2 Wochen empfohlen (GRADE 2C). Auch hier gilt, dass die Entscheidung individuell getroffen werden muss und auch von der Ursache der Abweichung abhängig zu machen ist (interkurrente Erkrankungen, abnehmende Gedächtnisleistung, Medikationsänderungen etc.).

8.1.3. Selbstmanagement und Selbsttestung

Für Patientinnen mit einer VKA Therapie, die motiviert sind sowie die ausreichende Kompetenz bezüglich der Selbstmanagement-Strategie aufweisen und die auch die dafür notwendige Ausrüstung besitzen, wird das Patienten-Selbstmanagement und nicht die Kontrolle in einer Ambulanz oder einem Labor empfohlen

(GRADE 2B). Möglich sind die Selbsttestung (Patientin misst, Dosisentscheidung nach telefonischer Rücksprache) oder das Selbstmanagement (Patientin misst und dosiert selbstständig), je nach Patientenkompetenz. Eine exakte, sorgfältige Einschulung ist unbedingt erforderlich (Schulungsmöglichkeit: www.oeasa.at).

8.2. Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Die UFH-Therapie kann mittels der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)^{25, 26, 27)} oder auch mittels

Bestimmung der anti-F Xa-Aktivität überwacht und eingestellt werden.

8.3. Niedermolekulares Heparin (NMH)

Die Relevanz der anti-Faktor Xa Bestimmung ist weiterhin unklar. Einige Studien aus den frühen 1990er Jahren konnten keinen Zusammenhang zwischen Blutungskomplikationen und anti-Faktor Xa Spiegel zeigen.^{28, 29, 30)} Allerdings wird in einer Metaanalyse berichtet, dass eine Standarddosis von NMH bei einer Kreatinin-Clearance

von <30 mL/min zu höheren anti-Faktor Xa Spiegeln und zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt.³¹⁾ Patientinnen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 mL/min) sollten eine gegenüber der Standarddosis reduzierte NMH Dosis erhalten (GRADE 2C).

8. Monitoring/ Selbstmanagement antithrombotischer Therapien

8.4. Neue orale Antikoagulantien (NOAK)

Nach fast 70-jährigem Einsatz der OAK vom Cumarintyp sind jetzt sogenannte NOAK auf den Markt gekommen. Die Wirkung dieser Substanzen basiert entweder auf der direkten Hemmung von Thrombin (Dabigatran) oder auf der direkten Hemmung des Faktors Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, etc.). Für die NOAK, die eine Halbwertszeit zwischen 5 und 17 h aufweisen, gibt es keine spezifischen Gegenmittel. Diese Substanzen werden oral verabreicht. Obwohl laut den Herstellern der Antikoagulantien kein „Monitoring erforderlich oder vorgesehen“ ist, kann die situationsbezogene Nachweisbarkeit der NOAK im klinischen Alltag rasch erforderlich werden^{32, 33, 47)} wie z. B. bei Verdacht auf Überdosierung, bei Blutungskomplikationen, bei einem dringend erforderlichen invasiven Eingriff, bei Niereninsuffizienz.

Die zumindest derzeit fehlende Notwendigkeit eines regelmäßigen Labormonitorings erspart jedoch nicht die Bereitstellung von geeigneten Messsystemen für die neuen Substanzen in verschiedenen Situationen des klinischen Alltags (akute Blutungen, Notfalloperationen, Unfälle, Blutungsneigung, selektive Eingriffe, etc.).^{34, 35)} Zudem besteht eine dosisabhängige Beeinflussung von globalen Gerinnungstests, da diese auch von der Reagentienzusammensetzung, die von Hersteller zu Hersteller variiert, abhängig ist.³²⁾ NOAK können zu teilweise großen und auch unerwarteten Interferenzen mit zahlreichen etablierten Gerinnungsassays – und damit zu falschen bzw. fehlerhaften Befundinterpretationen führen.

Obwohl mittlerweile einige CE-zertifizierte Testsysteme für die Messung von NOAK erhältlich sind, gibt es derzeit keine anerkannten Labor-Tests, mit deren Hilfe ein erhöhtes Blutungsrisiko sicher erkannt werden kann. Wenn solche Kontrollen versucht werden, sollte dies ausschließlich in dafür spezialisierten Labors erfolgen. Folgende

Informationen liegen derzeit vor: Für **Dabigatran** gibt es Berichte, dass ein aPTT-Wert größer als das Zweifache des oberen Referenzwertes vor der nächsten Medikamenten-Gabe (Talspiegel) auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen kann. Ob diese Aussage für alle aPTT-Assays gültig ist, wird die nähere Zukunft zeigen. Eine aPTT im Referenzbereich deutet auf eine geringe Restaktivität von Dabigatran hin, während eine normale Thrombinzeit (TZ) auf die Abwesenheit von Dabigatran hindeutet.³⁶⁾ Im Falle einer Therapie mit **Rivaroxaban** kann in einer Akutsituation die Bestimmung der Prothrombinzeit (PTZ) erste Informationen über die Wirkungen von Rivaroxaban liefern: Wenn mit einem Rivaroxaban-empfindlichen Thromboplastin-Reagens ein Normalwert gemessen wird, ist dies ein Hinweis dafür, dass keine klinisch relevante Rivaroxaban-Restwirkung mehr gegeben ist.³⁷⁾

Die Wirkung von **Apixaban** auf Standard-Gerinnungsparameter (PTZ inkl. INR, aPTT, etc.) ist gering und sehr variabel. Die Ergebnisse der Gerinnungstests können auch unter voller Apixaban-Exposition unauffällig sein. Daher sind diese Tests zur Abschätzung einer Apixaban-Exposition (qualitativ oder quantitativ) ungeeignet.

Dringend zu empfehlen ist, dem Untersuchungslabor Informationen zu den verabreichten Antikoagulantien jeder Generation und deren Dosierung inkl. Applikationszeitpunkt und Blutabnahmezeitpunkt mitzuteilen. (Arbeitsgruppe „Neue Orale Antikoagulantien“ der Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und Österr. Gesellschaft f. Qualitätssicherung im Labor (ÖQUASTA).^{38, 39)} Nur dann können durch NOAK beeinflusste Messergebnisse (Artefakte) mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgedeckt werden und zu keinen Fehlinterpretationen führen.

8. Monitoring/ Selbstmanagement antithrombotischer Therapien

8.5. Plättchenfunktionshemmer

ASS und die P2Y₁₂-Antagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidin) hemmen die Aggregation der Thrombozyten durch unterschiedliche Mechanismen. Zur Bestimmung der Plättchenfunktion stehen mittlerweile zahlreiche Testverfahren zur Verfügung, die untereinander nicht gut vergleichbar sind. Bis jetzt gibt es daher auch keinen Konsensus darüber, welche Systeme zur Testung der Plättchenfunktion bzw. welche pharmakogenetische Untersuchungen am besten geeignet sind, um den klinischen Outcome vorherzusagen. ^{40, 41, 42, 43)}

Im Falle des Auftretens von Ekchymosen und Petechien unter der Therapie mit ASS oder ASS in Kombination mit Clopidogrel wird empfohlen, dass ein Blutbild, eine Prothrombinzeit und eine aPTT bestimmt werden, um eine Thrombozytopenie oder eine Koagulopathie auszuschließen (CCS IIaC).

Die aktuellen klinischen Guidelines empfehlen derzeit noch keine routinemäßige Testung der Plättchenfunktion unter Therapie mit ASS ⁴⁰⁾ oder Clopidogrel. ^{41, 42)} Es wird aber mittlerweile ein therapeutisches Fenster bei Therapie mit P2Y₁₂-Antagonisten postuliert. ⁴⁴⁾ Dieses therapeutische Fenster ist der Bereich, in dem die wenigsten Blutungs- und Ischämieereignisse unter der Therapie mit P2Y₁₂-Antagonisten auftreten.

9. Perioperatives Bridging und Management bei Überdosierung

9.1. Perioperatives Bridging

Unter Bridging versteht man das Vorgehen bei erforderlicher Unterbrechung einer langfristigen Antikoagulationstherapie wegen eines invasiven Eingriffes. Die beim Bridging eingesetzten Medikamente sind NMH oder (selten) UFH.

Die Qualität der Evidenz für Empfehlungen ist schlecht (wenige Studien, keine Placebokontrollierten Studien), es gibt keine validierten „Bridging-strategien“. Für Österreich wurde dazu 2013 ein Expertenkonsensus erstellt.⁴⁵⁾

Die Überlegungen, die für das perioperative Vorgehen wichtig sind, betreffen das Blutungsrisiko des Eingriffs (allgemein und bei individuellen Patientinnen), das individuelle Thromboserisiko während der Antikoagulationspause und die Art der Antikoagulation, auf die die Patientin eingestellt ist.

Folgende **Eingriffe** mit einem niedrigen Blutungsrisiko können **im Allgemeinen ohne Unterbrechung** der Antikoagulation durchgeführt werden:

- Einfache Zahnextraktionen
- kleine chirurgische Eingriffe, bei denen eine Kompression zur Blutstillung möglich ist
- gastrointestinale Endoskopie, auch mit Biopsie (exklusive Polypektomie)
- Augenoperationen, besonders Kataraktoperationen

Es sollte vor dem Eingriff aber überprüft werden, ob keine Überantikoagulation vorliegt: korrekte Einnahme der OAK, bei VKA (Phenprocoumon, Acenocoumarol) INR nicht über dem therapeutischen Bereich, bei NOAK und niedermolekularem Heparin (NMH) ist zu empfehlen, die morgendliche Einnahme oder Verabreichung auf einen Zeitpunkt nach dem Eingriff zu verschieben.

Im Folgenden sind Operationen gelistet, bei denen ein **hohes Blutungsrisiko** vorliegt (Blutungswahrscheinlichkeit 2–4 % bis zum zweitem postoperativen Tag, Auswahl)

Jede große Operation (Dauer > 45 Minuten), besonders bei großflächigen Gewebsverletzungen wie

- Tumorchirurgie
- Neurochirurgie und Eingriffe an der Wirbelsäule
- Herzoperationen
- Urologische Operationen
- Operationen an gut durchbluteten parenchymatösen Organen (Leber, Niere oder Milz)
- Beidseitiger Kniegelenkseratz
- Nierenbiopsie
- Polypektomie, Biliäre Sphinkterotomie
- Setzen einer PEG Sonde
- Endoskopische Feinnadelbiopsie und Multiple Zahnextraktionen

Bridging bei VKA

Phenprocoumon soll 7 Tage vor dem Eingriff und **Acenocoumarol** 3 Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden. Ein bis zwei Tage vor der Operation sollte nochmals die INR geprüft werden und wenn weiterhin eine deutliche VKA Wirkung vorhanden ist, kann mit 1–2 mg Vitamin K p.o. eine Normalisierung der INR (der PTZ) bis zum Operationstag erreicht werden. Mit der Gabe von **NMH** wird begonnen, sobald die Patientin unterhalb des therapeutischen INR-Bereiches ist.

9. Perioperatives Bridging und Management bei Überdosierung

Kategorie	Risiko (%)	Mechanische Herzklappe	Vorhofflimmern	Venöse Thromboembolie
Hoch	> 10%/Jahr ATE > 10%/Monat VTE	Jede Mitralklappe, Kugelklappe in Aortenposition, Insult/TIA vor <6 Monate	CHADS ₂ 5 oder 6 bzw. CHA ₂ DS ₂ -VASc >6, Insult oder TIA vor <3 Monate, Rheumatisches Vitium	VTE vor <3 Monaten, „Schwere“ Thrombophilie (z. B. Antiphospholipid-Syndrom)
Mittel	4–10%/Jahr ATE 4–10%/Monat VTE	Doppelflügelklappe in Aortenposition mit Risikofaktoren	CHADS ₂ 3 oder 4 bzw. CHA ₂ DS ₂ -VASc 4–5	VTE vor 3–12 Monaten, Rezidivierende VTE, Aktive Tumorerkrankung
Niedrig	<4%/Jahr ATE <2%/Monat VTE	Doppelflügelklappe in Aortenposition ohne Risikofaktoren	CHADS ₂ 0–2 bzw. CHA ₂ DS ₂ -VASc 0–3, kein Insult oder TIA in Vorgeschichte	VTE > 12 Monaten

ATE = Arterielle Thrombose /Embolie, VTE = Venöse Thrombose/Embolie, TIA= Transitorisch ischämische Attacke, CHADS score für Quantifizierung des Embolierisikos bei VHF (Congestion, Hypertension; Age, Diabetes, Stroke/TIA

Tabelle 7: Angenommenes Thrombose-/Embolierisiko (orientierende Angaben)

Abhängig vom Thrombose/Embolierisiko der Patientinnen werden folgende Empfehlungen für die Dosierung von NMH gegeben. Sie weisen alle einen nur niedrigen Evidenzgrad auf (GRADE 2C).

- Patientinnen mit **hohem Thrombose-/Embolierisiko** (Tabelle 7): Bridging mit therapeutischen Dosen von **NMH**. Die letzte Dosis, die über die übliche Prophylaxedosis hinausgeht, soll 24 Stunden vor dem Eingriff gegeben werden.
- Patientinnen mit **mittlerem Thrombose-/Embolierisiko** (Tabelle 7): Die Entscheidungen für oder gegen ein Bridging muss auf Basis des individuellen Thrombose/Embolie-Risikos in Zusammenschau mit dem Blutungsrisiko bei der geplanten Operation getroffen werden.
- Patientinnen mit **niedrigem Thrombose-/Embolierisiko** (Tabelle 7): Die Antikoagulation wird unterbrochen und die Patientinnen erhalten die übliche **NMH**-Prophylaxe wie solche ohne vorbestehende Antikoagulation.

Postoperativ kann mit VKA schon nach 12–24 Stunden wiederbegonnen werden, wenn die Blutungssituation stabil und dem Eingriff angemessen ist, hohe Anfangsdosen („Loading dose“) sollten jedoch vermieden werden. Wenn ein Bridging mit therapeutischen Dosen von NMH durchgeführt wird, wird bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko einem vollen Wiedereinsetzen der therapeutischen Dosis eine Zeitspanne von 48–72 Stunden eingeräumt, eine stufenweise Erhöhung der NMH-Dosis soll in Erwägung gezogen werden. NMH wird abgesetzt, sobald eine therapeutische INR mit VKA erreicht wird.

9. Perioperatives Bridging und Management bei Überdosierung

Perioperatives Vorgehen bei neuen Antikoagulantien

Wegen der kürzeren Halbwertszeiten können die Zeiten der Unterbrechung kürzer gehalten werden. Zu bedenken sind Einschränkungen der Nierenfunktion, besonders bei Dabigatran, die die Zeitspanne des Absetzens vor der Operation verlängern. Die Empfehlungen (basierend auf Literatur und aus den Fachinformationen) für die Dauer des Absetzens vor einer Operation sind 1–4 Tage bei **Dabigatran** (je nach Art des Eingriffes und der

Nierenfunktion), 1–3 Tage bei **Rivaroxaban**^{75) 76)} und 1–2 Tage bei **Apixaban**. Sollte durch einen unvorhergesehenen Umstand der OP-Zeitpunkt nach Absetzen des NOAK verschoben werden, ist ein auf den Einzelfall abgestimmtes Vorgehen zu empfehlen (Bridging mit Heparin oder Wiedereinnahme des NOAK).

Zum Management bei eingeschränkter Niereninsuffizienz siehe Tabelle 8.

Zeitlicher Mindestabstand der letzten Einnahme von NOAK vor elektiven chirurgischen Eingriffen

Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban		
Eingriff ohne relevantes Blutungsrisiko und/oder adäquate lokale Blutstillung möglich: ≥ 12 h oder 24 h nach der letzten Einnahme (abhängig von Zwei- oder Einmaldosierung)						
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl > 80 ml/min	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
CrCl 50 – 80 ml/min	36 h	72 h	24 h	48 h	24 h	48 h
CrCl 30 – 50 ml/min *)	48 h	96 h	24 h	48 h	24 h	48 h
CrCl 15 – 30 ml/min *)	kontraindiziert		36 h	48 h	36 h	48 h
CrCl <15 ml/min Nicht empfohlen bzw. kontraindiziert						

^{*)} viele von diesen Patientinnen können eine niedrige Dosierung von Dabigatran (110 mg 2x tgl.) oder von Apixaban (2,5 mg 2x tgl.) oder müssen eine niedrige Dosierung von Rivaroxaban (15 mg 1x tgl.) erhalten.

Fett gedruckt: weicht von dem üblichen zeitlichen Mindestabstand von 24 h bei niedrigem Risiko und 48 h bei hohem Risiko ab.

Low risk = chirurgischer Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko

High risk = chirurgischer Eingriff mit hohem Blutungsrisiko

CrCl = Kreatinin Clearance

Tabelle 8: modifiziert nach Heidbuchel 2013⁷⁷⁾

9. Perioperatives Bridging und Management bei Überdosierung

Die Durchführung von globalen Gerinnungstests (aktivierte partielle Thromboplastinzeit aPTT, Prothrombinzeit – PTZ) wird nicht als notwendig erachtet und bietet keinen sicheren Nachweis für das Vorhandensein von NOAK im Plasma. Der quantitative Nachweis von DiXal (direct Xa inhibitors) und DTI (direct thrombin inhibitors) sowie die Bestimmung der Thrombinzeit sind zu bevorzugen.

Der Wiederbeginn der NOAK in voller therapeutischer Dosis kann nach 48–72 Stunden erfolgen. Die Zeit davor kann mit NMH in prophylaktischer Dosis oder mit einer niedrigeren Dosis des NOAK überbrückt werden.

Allgemeine Aspekte für die Planung einer Operation bei antikoagulierten Patientinnen

- Mindestens 7 Tage vor der geplanten Operation/ dem geplanten Eingriff Erstellung eines Planes für das prä- und perioperative Antikoagulantien-Management unter Berücksichtigung des Thrombose/Embolierisikos der Patientin, des perioperativen Blutungsrisikos und individueller Besonderheiten (z. B. kann die Patientin selbst NMH spritzen?).
- Planung des Vorgehens mithilfe eines Kalenders, damit der Patientin die genauen Zeitpunkte klar ersichtlich sind.
- Für VKA: INR Testung knapp vor der Operation (kann bei stationärer Aufnahme am Vortag vor der OP im Spital durchgeführt werden), damit die Operation hinausgeschoben werden oder eine Korrektur mit 1–2 mg Vitamin K erfolgen kann.
- Postoperative klinische Überprüfung der Hämostase für eine sichere Wiedereinleitung einer therapeutischen Antikoagulation.

9. Perioperatives Bridging und Management bei Überdosierung

9.2. Management bei Überdosierung

Bei Patientinnen mit VKA und einer INR über dem therapeutischen Bereich soll die Antikoagulation pausiert werden, bis wieder ein therapeutischer Bereich erreicht ist. Nicht völlig geklärt ist, bei welchen Patientinnen mit Vitamin K antagonisiert werden soll. Patientinnen mit einer INR von > 10 sollten 2–3 mg Vitamin K per os (wenn keine Gallengangsobstruktion vorliegt) erhalten (GRADE 2B), bei INR 5–10 wird dies nicht empfohlen, kann aber bei Patientinnen mit hohem Blutungsrisiko durchaus in Erwägung gezogen werden. Eine Korrektur mit höheren Vitamin K Dosen führt meist zu einem Abfall des INR unterhalb des therapeutischen Bereiches und wird nicht empfohlen.

Wenn bei Patientinnen mit VKA eine Blutung auftritt, ist die Gabe eines 4-Faktor-Prothrombin-Komplex-Präparates (25–50 IE/kg.KG, je nach aktuellem INR) zu erwägen (2C), zusätzlich zur Gabe von 5–10 mg Vitamin K langsam intravenös (GRADE 2C). Wenn kein Prothrombin-Komplex-Präparat zur Verfügung steht, kann alternativ mit Plasma antagonisiert werden (10–20 ml/kg.KG).

Eine Antagonisierung der NOAK ist nur in (sehr) eingeschränktem Umfang möglich. Tierversuche und Untersuchungen an Probanden haben eine gewisse Wirkung von Prothrombin-Komplex-Präparaten (Dosierung 50 IE/kg.KG) gezeigt. Jedenfalls ist in so einem Fall die Einnahme des Medikamentes sofort zu stoppen. Bei Überdosierung (z. B. Suizidversuch) kann Aktivkohle als Adsorbens versucht werden.

Anhang 1:

Übersicht Wirkstoffe, die im Erstattungskodex angeführt sind

Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (der Weltgesundheitsorganisation, WHO)
CABG	aortokoronare Bypass-Operation
CrCl	Kreatininclearance
DDD	Defined daily dose (definierte Tagesdosis)
EKO	Erstattungskodex
GP	Glykoprotein
I.E.	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenös
IU	International Units
KG	Körpergewicht
KI	Kontraindikation
LE	Lungenembolie
LI	Leberinsuffizienz
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter

NI	Niereninsuffizienz
NMH	nierdermolekulare Heparine
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association (Klassifikation der Herzinsuffizienz)
PCI	perkutane Koronarintervention
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PTCA	perkutane transluminaler Koronarangioplastie
RIND	reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RR	Blutdruck/Riva-Rocci
s.c.	subcutan
STEMI	ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UA	Unstable Angina
UFH	Unfraktionierte Heparine
VKA	Vitamin K-Antagonisten
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

Anhang 1:

Übersicht Wirkstoffe, die im Erstattungskodex angeführt sind

Kassenzeichen

- IND Arzneispezialitäten, die bei Vorliegen der bei der Arzneispezialität im EKO angegebenen Voraussetzungen ohne die sonst notwendige ärztliche Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes auf Rechnung der Krankenversicherungsträger abgegeben werden können, wenn vom verschreibenden Arzt auf dem Rezept bei dieser Arzneispezialität das gegenständliche Zeichen angebracht wurde.
- RE1 Arzneispezialitäten, welche bei Vorliegen der im EKO angegebenen bestimmten Verwendungen erst nach Vorliegen der ärztlichen Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes abgegeben werden können.
- RE2 Arzneispezialitäten, für welche bei Vorliegen der im EKO angegebenen bestimmten Verwendungen die sonst notwendige ärztliche Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes durch eine nachfolgende Kontrolle der Einhaltung der bestimmten Verwendungen ersetzt werden kann.

Wichtiger Hinweis für den Benutzer

Die Wirkstofftabelle dient zur übersichtlichen Auflistung jener, in der Leitlinie vorgestellten Substanzen, die im Erstattungskodex (EKO) angeführt sind. Sie stellt keine Therapieempfehlung dar. Sie gibt auszugsweise (teilweise mehrere wirkstoffgleiche Produkte zusammenfassend) und sinngemäß Inhalte der Fachinformationen wieder. Die Inhalte der Tabelle sind nicht notwendigerweise identisch mit den Expertenempfehlungen im Text. Alle Angaben erfolgen trotz sorgfältiger Bearbeitung ohne Gewähr; eine Haftung ist ausgeschlossen. Das Wissen in der Medizin befindet sich in stetem Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen, der Inhalt von Fachinformationen kann Änderungen unterliegen. Den aktuellen

Zulassungsstatus sowie verbindliche Angaben für eine Verschreibung enthält die Zusammenfassung der Produkteigenschaften (Fachinformation). Die Fachinformation und weitere Hintergrundinformationen zu einzelnen Medikamenten sind auf der Homepage der AGES abrufbar unter (https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx?_afLoop=14321955783325227&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=6et429zfs_14 bzw. <http://www.basg.gv.at>) und auf der Website der europäischen Zulassungsagentur EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 bzw. www.ema.europa.eu).

Anhang 1: Übersicht Wirkstoffe, die im Erstattungskodex angeführt sind

Farblegende

Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt,
wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden

Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt,
keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO
angeführt, RE2

Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO
angeführt, RE1

Erläuterung

Für die im Folgenden angeführte Tabelle gelten nachstehende Erklärungen: ATC Code laut WHO: www.whocc.no, Stand 2013

DDD laut WHO: Die Defined Daily Dose bezeichnet jene Dosis, die im Rahmen der ATC-Klassifikation vom WHO Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology berechnet wurde. Sie gibt die Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels an, die typischerweise für die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird. Die WHO weist darauf hin, dass es sich um eine Rechengröße handelt, die nicht unbedingt mit der empfohlenen

oder verordneten täglichen Dosis übereinstimmen muss, sondern die einen Vergleich des Arzneimittelverbrauches ermöglicht, mit dem Anliegen, die Qualität der Arzneimittelanwendung zu verbessern. Eine Komponente zur Erreichung dieses Zieles besteht in der Darstellung und dem Vergleich von Arzneimittelverbrauchs-Statistiken auf internationaler Ebene. Ein wesentliches Ziel ist daher auch, die ATC Codes und DDDs über lange Zeiträume konstant zu halten, um Langzeittrends im Arzneimittelverbrauch erkennen zu können. Aus diesem Grund eignet sich das ATC/DDD System nicht für Preisvergleiche und Entscheidungen über Kostenübernahmen.

Anhang 1: Übersicht Wirkstoffe, die im Erstattungskodex angeführt sind

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungs- gebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
VKA, Vitamin-K-Antagonisten							
Phenprocoumon 3 mg B01AA04 DDD: 3 mg	G – frei verschreibbar	Thromboseprophylaxe, Thrombose, Embolie, Herzinfarkt	Die Erhaltungsdosis orientiert sich an den regelmäßig nötigen INR-Kontrollen, wobei der INR-Zielwertbereich zwischen 2 und 3 liegt, bei mechanischen Herzklappen jedoch zwischen 2 und 3.5.	KI bei manifester NI	KI bei Leberparenchymerkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen	keine Angabe	Vitamin K, PPSB
Acenocoumarol 4 mg B01AA07 DDD: 5 mg	G – frei verschreibbar	Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen	Die Erhaltungsdosis ist von Patient zu Patient unterschiedlich und muss auf individueller Basis anhand der Prothrombinzeit /INR ermittelt werden. Der INR-Zielwertbereich liegt je nach Anwendungsgebiet zwischen 2 und 3 oder zwischen 2 und 3.5.	KI bei schweren Nierenerkrankungen	KI bei schweren Lebererkrankungen	> 65 engere INR-Kontrollen	Vitamin K, PPSB

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
NMH, Niedermolekulare Heparine							
<u>Dalteparin</u> B01AB04 DDD: 2.500 IE	G – frei verschreibbar 2.500 IE Fertigspritzen 5.000 IE Fertigspritzen	2.500 IE: - Thromboembolieprophylaxe, wie z.B. in der peri- und postoperativen Phase. - Thromboseprophylaxe bei Patienten, die in ihrer Mobilität wegen einer akuten internistischen Erkrankung eingeschränkt sind. 5.000 IE: - Thromboembolieprophylaxe, wie z.B. in der peri- und postoperativen Phase. - Behandlung tiefer Venenthrombosen sowie langfristige Prophylaxe des Wiederauftretens venöser Thromboembolien bei Krebspatienten. - Thromboseprophylaxe bei Patienten, die in ihrer Mobilität wegen einer akuten internistischen Erkrankung eingeschränkt sind. - Reisetromboseprophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko. - Behandlung instabiler Koronargefäßerkrankungen, z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave Myokardinfarkt.	Thromboembolieprophylaxe: Patienten mit mäßigem Thromboembolierisiko: Am Operationstag: 2 Stunden vor der Operation 2.500 IE Dalteparin subkutan (= 1 Fertigspritze Dalteparin 2.500 IE). An den postoperativen Tagen: 1x täglich morgens 2.500 IE Dalteparin s.c. (= 1 Fertigspritze Dalteparin 2.500 IE). Patienten mit erhöhtem Thromboembolierisiko (wie z.B. bei Hüftgelenkersatz, in der Onkologie): Am Operationstag: 2 Stunden vor der Operation und 12 Stunden nach der Operation jeweils 2.500 IE Dalteparin subkutan (= 1 Fertigspritze Dalteparin 2.500 IE). An den postoperativen Tagen: 1x täglich morgens 5.000 IE Dalteparin subkutan. Alternativ kann Dalteparin 5.000 IE subkutan am Abend vor dem Eingriff und an den folgenden Abenden verabreicht werden. Thromboseprophylaxe bei Patienten mit eingeschränkter Mobilität: Die empfohlene Dosierung bei Patienten mit anhaltender eingeschränkter Mobilität beträgt 5.000 IE Dalteparin subkutan, 1x täglich, in der Regel 12–14 Tage lang oder länger. Behandlung tiefer Venenthrombosen sowie langfristige Prophylaxe des Wiederauftretens venöser Thromboembolien bei Krebspatienten: Venöse thromboembolische Prozesse: Dosierungsempfehlungen: 200 IE/kg KG s.c. 1x täglich. Die Einzeldosis soll 18.000 IE nicht übersteigen. Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko bzw. schwerwiegendem Krankheitsbild (z.B. Pulmonalembolie) wird eine Dosis von 100 IE/kg KG s.c. 2x täglich empfohlen. Langfristige Prophylaxe des Wiederauftretens von Thromboembolien bei Krebspatienten: 1. Behandlungsmonat: In den ersten 30 Tagen der Behandlung 200 IE/kg Körpergewicht s.c. 1x täglich. Die maximale Tagesdosis von 18.000 IE sollte nicht überschritten werden. Folgemonate (2–6): Die empfohlene Dosierung beträgt etwa 150 IE/kg KG s.c. 1x täglich mittels Fertigspritzen. Reisetromboseprophylaxe 2–4 Stunden vor Reiseantritt Dalteparin 5.000 IE/Tag. Instabile Koronargefäßerkrankungen (z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave-Myokardinfarkt) 120 IE/kg KG s.c. 2x täglich. Die maximale Dosis beträgt 10.000 IE/12 Stunden. Als Behandlungsdauer werden 5–8 Tage empfohlen.	In klinischen Studien, die mit Dalteparin durchgeführt wurden, ist als Grenze für schwer niereninsuffiziente Patienten ein Serum-Kreatinin von > dem 3-fachen des oberen Normwertes festgelegt worden. Aus diesen Studien ging hervor, dass die Dalteparin-Dosis bei diesen Patienten so angepasst werden soll, dass eine therapeutische Anti-Faktor Xa Konzentration von 1 IE/ml (zwischen 0,5 und 1,5 IE/ml) 4–6 Stunden nach Verabreichung erreicht wird. Wenn der Anti-Faktor Xa Spiegel unter oder über dem therapeutischen Bereich liegt, sollte die Dalteparin-Dosis entsprechend nach oben oder unten korrigiert werden. Die Messung des Anti-Faktors Xa sollte nach 3–4 Dosierungen erneut vorgenommen und die Dosisanpassung so lange wiederholt werden, bis der therapeutische Bereich erreicht wird.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.	Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.	Protamin (sollte nur in Notfällen eingesetzt werden)

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
NMH, Niedermolekulare Heparine							
<u>Dalteparin</u> B01AB04 DDD: 2.500 IE	Y – RE 1 Wenn mit Therapiealternativen (Packungsgrößen, Wirkstoffstärken) aus dem Grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann. 7.500 IE Fertigspritzen 1.000 IE Fertigspritzen 12.500 IE Fertigspritzen 15.000 IE Fertigspritzen 18.000 IE Fertigspritzen 10.000 IE/1 ml Ampullen 10.000 IE in 4 ml-Stechamp. 10.000 IE in 4 ml (25.000 IE/1 ml-Dstfl.)	Fertigspritzen (7.500–18.000 IE): wie 5.000 IE-Fertigspritzen (s.o.) 10.000 IE/1 ml: Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration. Behandlung tiefer Venenthrombosen sowie langfristige Prophylaxe des Wiederauftretens venöser Thromboembolien bei Krebspatienten. Behandlung instabiler Koronargefäßerkrankungen, z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave Myokardinfarkt. 10.000 IE/4 ml: Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration. 25.000 IE/1 ml: - Behandlung tiefer Venenthrombosen sowie langfristige Prophylaxe des Wiederauftretens venöser Thromboembolien bei Krebspatienten. - Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration. - Thromboembolieprophylaxe, wie z.B. in der peri- und postoperativen Phase. - Thromboseprophylaxe bei Patienten, die in ihrer Mobilität wegen einer akuten internistischen Erkrankung eingeschränkt sind. - Behandlung instabiler Koronargefäßerkrankungen, z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave Myokardinfarkt.	Hämodialyse und Hämofiltration Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko: Bolusinjektion i.v. von 30–40 IE Dalteparin/kg KG, anschließende Infusion von 10–15 IE Dalteparin/kg KG/Stunde. Bei einer Hämodialyse/Hämofiltration, die bis zu 4 Stunden dauert, kann auch eine Bolus i.v.-Injektion von 5.000 IE verabreicht werden. Die Anti-Faktor Xa-Spiegel im Plasma sollen im Bereich von 0,5–1,0 IE/ml liegen. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko: Bolusinjektion i.v. von 510 IE Dalteparin/kg KG, anschließend eine Infusion von 4–5 IE Dalteparin/kg KG/Stunde. Die Plasma-Anti-Faktor Xa-Spiegel sollen im Bereich von 0,2–0,4 IE/ml liegen. Die Anti-Faktor Xa-Spiegel sollen durch einen Anti-Faktor Xa-Test auf der Basis eines chromogenen Peptid-Substrates (z.B. Coatest® Heparin, Chromogenix) überwacht werden.	In klinischen Studien, die mit Dalteparin durchgeführt wurden, ist als Grenze für schwer niereninsuffiziente Patienten ein Serum-Kreatinin von > dem 3-fachen des oberen Normwertes festgelegt worden. Aus diesen Studien ging hervor, dass die Dalteparin-Dosis bei diesen Patienten so angepasst werden soll, dass eine therapeutische Anti-Faktor Xa Konzentration von 1 IE/ml (zwischen 0,5 und 1,5 IE/ml) 4–6 Stunden nach Verabreichung erreicht wird. Wenn der Anti-Faktor Xa Spiegel unter oder über dem therapeutischen Bereich liegt, sollte die Dalteparin-Dosis entsprechend nach oben oder unten korrigiert werden. Die Messung des Anti-Faktors Xa sollte nach 3–4 Dosierungen erneut vorgenommen und die Dosisanpassung so lange wiederholt werden, bis der therapeutische Bereich erreicht wird.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.	Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.	Protamin (sollte nur in Nottfällen eingesetzt werden)

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
NMH, Niedermolekulare Heparine							
Enoxaparin B01AB05 DDD: 2.000 IE	G – frei verschreibbar 20 mg Spritzamp. 40 mg Spritzamp., Pen	20 mg: Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit mittleren Thromboembolierisiko 40 mg: Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten. - Zur Reisetromboseprophylaxe bei Personen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer tiefen Venenthrombose, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden. - Zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und zur Therapie der Pulmonalembolie. - Zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmurales Myokardinfarkts. - Zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI).	Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen: Bei Patienten mit mittlerem Thromboembolierisiko wird eine wirksame Thromboembolieprophylaxe mit einer täglichen Injektion von 20 mg Enoxaparin erreicht. Die erste Injektion von 20 mg Enoxaparin soll ca. 2 Stunden präoperativ gegeben werden. Anschließend erhält der Patient täglich 1 Injektion von 20 mg Enoxaparin für die Dauer von bis zu 35 Tagen postoperativ bzw. bis zu seiner vollen Mobilisierung. Bei nicht-chirurgischen Patienten mit einem hohen Thromboembolierisiko wird eine tägliche Injektion von 40 mg Enoxaparin empfohlen. Die Dosierung sollte bis zur vollständigen Mobilisierung des Patienten fortgeführt werden. Bei chirurgischen Patienten soll die erste Injektion von 40 mg Enoxaparin ca. 12 Stunden präoperativ gegeben werden. Anschließend erhält der Patient täglich 1 Injektion von 40 mg Enoxaparin für die Dauer von 35 Tagen postoperativ bzw. bis zu seiner vollen Mobilisierung und bei orthopädischchirurgischen Operationen bis zur vollen mechanischen Belastbarkeit. Reisetromboseprophylaxe: 2–4 Stunden vor Reiseantritt 1x Enoxaparin 40 mg subkutan. Eine Thromboseprophylaxe ist bei Patienten mit hohem Risiko eine tiefe Venenthrombose zu entwickeln, angezeigt, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden. Behandlung tiefer Venenthrombosen und Therapie der Pulmonalembolie: Mögliche Dosierungsschemata: entweder 1 mg/kg KG 2x täglich subkutan oder 1,5 mg/kg KG 1x täglich subkutan. Bei Patienten mit besonders schwerwiegenden thromboembolischen Erkrankungen (mit oder ohne Pulmonalembolien) wird eine 2x tägliche Anwendung von 1 mg/kg KG empfohlen. Im Allgemeinen beträgt die Behandlungsdauer mit Enoxaparin 10 Tage. Bei Übergang auf eine Antikoagulationstherapie mit oralen Präparaten soll die gleichzeitige Gabe von Lovenox und oralem Antikoagulans so lange durchgeführt werden, bis der Thrombotest bzw. die Prothrombinzeit (Quick-Wert, INR) im therapeutischen Bereich liegen. Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmurales Myokardinfarkts: 1 mg/kg Körpergewicht subkutan alle 12 Stunden, kombiniert mit oraler Acetylsalicylsäure (100–325 mg 1x täglich), für eine Dauer von mindestens 2 Tagen bzw. bis zur klinischen Stabilisierung. Die Behandlungsdauer liegt üblicherweise bei 2–8 Tagen. Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI): Die Therapie wird mit einem i.v.-Bolus von 30 mg Enoxaparin eingeleitet, unmittelbar gefolgt von einer Dosis von 1 mg/kg KG Enoxaparin subkutan. Anschließend werden alle 12 Stunden 1 mg Enoxaparin/kg KG subkutan verabreicht. Die ersten beiden subkutanen Dosen dürfen jeweils maximal 100 mg Enoxaparin betragen. Bei gemeinsamer Anwendung von Enoxaparin mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) soll Enoxaparin innerhalb von 15 Minuten vor bis 30 Minuten nach dem Beginn der fibrinolytischen Behandlung verabreicht werden. Falls keine Gegenanzeigen bestehen, sollten alle Patienten, sobald die Diagnose STEMI gestellt wurde, sofort 75–325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) 1x täglich erhalten. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus durchzuführen, oder nach 8 Tagen zu beenden, je nachdem was früher eintritt.	Bei leicht bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min bzw. 30–50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) weisen eine signifikant erhöhte Exposition gegenüber Enoxaparin auf. Bei der Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wird empfohlen, die Enoxaparin-Dosis zu reduzieren. Zusätzlich sollte die Enoxaparin-Behandlung bei diesen Patienten durch Kontrollen der Anti-Faktor-Xa-Spiegels überwacht werden.	Über die Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien vor.	Sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist, ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich	Die Gabe von Protamin sollte nur in schweren Fällen erwogen werden

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden
■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2
■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
NMH, Niedermolekulare Heparine							
<u>Enoxaparin</u> B01AB05 DDD: 2.000 IE	Y – RE 1 Eine Kostenübernahme ist nur möglich, wenn mit Therapiealternativen (Packungsgrößen, Wirkstoffstärken) aus dem Grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann. 60 mg Spritzampullen 80 mg Spritzampullen 100 mg Spritzampullen 120 mg Spritzampullen 150 mg Spritzampullen 100 mg/ml Durchstichflasche 100 mg/10 ml Stechampullen 100 mg/1 ml Ampullen	Spritzampullen/Durchstichflasche/Ampullen: Zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und zur Therapie der Pulmonalembolie. Zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmuralen Myokardinfarkts. Zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI). Stechampullen/Ampullen: Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämofiltration.	Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen: Bei Patienten mit mittlerem Thromboembolierisiko wird eine wirksame Thromboembolieprophylaxe mit einer täglichen Injektion von 20 mg Enoxaparin erreicht. Die erste Injektion von 20 mg Enoxaparin soll ca. 2 Stunden präoperativ gegeben werden. Anschließend erhält der Patient täglich 1 Injektion von 20 mg Enoxaparin für die Dauer von bis zu 35 Tagen postoperativ bzw. bis zu seiner vollen Mobilisierung. Bei nicht-chirurgischen Patienten mit einem hohen Thromboembolierisiko wird eine tägliche Injektion von 40 mg Enoxaparin empfohlen. Die Dosierung sollte bis zur vollständigen Mobilisierung des Patienten fortgeführt werden. Bei chirurgischen Patienten soll die erste Injektion von 40 mg Enoxaparin ca. 12 Stunden präoperativ gegeben werden. Anschließend erhält der Patient täglich 1 Injektion von 40 mg Enoxaparin für die Dauer von 35 Tagen postoperativ bzw. bis zu seiner vollen Mobilisierung und bei orthopädischchirurgischen Operationen bis zur vollen mechanischen Belastbarkeit. Reisethromboseprophylaxe: 2–4 Stunden vor Reiseantritt 1x Enoxaparin 40 mg subkutan. Eine Thromboseprophylaxe ist bei Patienten mit hohem Risiko eine tiefe Venenthrombose zu entwickeln angezeigt, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden. Behandlung tiefer Venenthrombosen und Therapie der Pulmonalembolie: Mögliche Dosierungsschemata: entweder 1 mg/kg KG 2x täglich subkutan oder 1,5 mg/kg KG 1x täglich subkutan. Bei Patienten mit besonders schwerwiegenden thromboembolischen Erkrankungen (mit oder ohne Pulmonalembolien) wird eine 2x tägliche Anwendung von 1 mg/kg KG empfohlen. Im Allgemeinen beträgt die Behandlungsdauer mit Enoxaparin 10 Tage. Bei Übergang auf eine Antikoagulationstherapie mit oralen Präparaten soll die gleichzeitige Gabe von Lovenox und oralem Antikoagulans so lange durchgeführt werden, bis der Thrombotest bzw. die Prothrombinzeit (Quick-Wert, INR) im therapeutischen Bereich liegen. Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmuralen Myokardinfarkts: 1 mg/kg Körpergewicht subkutan alle 12 Stunden, kombiniert mit oraler Acetylsalicylsäure (100–325 mg 1x täglich), für eine Dauer von mindestens 2 Tagen bzw. bis zur klinischen Stabilisierung. Die Behandlungsdauer liegt üblicherweise bei 2–8 Tagen. Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI): Die Therapie wird mit einem i.v.-Bolus von 30 mg Enoxaparin eingeleitet, unmittelbar gefolgt von einer Dosis von 1 mg/kg KG Enoxaparin subkutan. Anschließend werden alle 12 Stunden 1 mg Enoxaparin/kg KG subkutan verabreicht. Die ersten beiden subkutanen Dosen dürfen jeweils maximal 100 mg Enoxaparin betragen. Bei gemeinsamer Anwendung von Enoxaparin mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) soll Enoxaparin innerhalb von 15 Minuten vor bis 30 Minuten nach dem Beginn der fibrinolytischen Behandlung verabreicht werden. Falls keine Gegenanzeigen bestehen, sollten alle Patienten, sobald die Diagnose STEMI gestellt wurde, sofort 75–325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) 1x täglich erhalten. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus durchzuführen, oder nach 8 Tagen zu beenden, je nachdem was früher eintritt.	Bei leicht bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min bzw. 30–50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) weisen eine signifikant erhöhte Exposition gegenüber Enoxaparin auf. Bei der Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wird empfohlen, die Enoxaparin-Dosis zu reduzieren. Zusätzlich sollte die Enoxaparin-Behandlung bei diesen Patienten durch Kontrollen der Anti-Faktor-Xa-Spitzenpiegel überwacht werden.	Über die Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien vor.	Sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist, ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich.	Die Gabe von Protamin sollte nur in schweren Fällen erwogen werden.

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
NMH, Niedermolekulare Heparine							
Nadroparin B01AB06 DDD: 2.850 IE	G – frei verschreibbar 2.850 IE Fertigspritze 3.800 IE Fertigspritze Y – RE1 Eine Kostenübernahme ist nur möglich, wenn mit Therapiealternativen (Packungsgrößen, Wirkstoffstärken) aus dem Grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann. 5.700 IE Fertigspritze 7.600 IE Fertigspritze 9.500 IE Fertigspritze	1. Therapie thromboembolischer Prozesse. 2. Thromboembolieprophylaxe in der peri- und postoperativen Phase. 3. Prophylaxe thrombotischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten in der Intensivstation (respiratorische Insuffizienz und/oder Atemwegsinfekt und/oder Herzinsuffizienz). 4. Therapie instabiler Koronargefäßerkrankungen (instabile Angina und Non Q-wave – Infarkt). 5. Gerinnungsprophylaxe während der Hämodialyse und Hämofiltration.	Thromboembolieprophylaxe in der peri- und postoperativen Phase: In der Allgemeinchirurgie: In der Allgemeinchirurgie soll die erste Dosis 2–4 Stunden vor der Operation gegeben werden. Postoperativ sollten 0,3 ml der Nadroparin-Lösung als 1x tägliche subkutane Gabe über eine übliche Dauer von mindestens 7 Tagen verabreicht werden. In jedem Fall sollte die Prophylaxe solange fortgesetzt werden, solange das Thromboserisiko besteht, wenigstens bis zur Mobilisation des Patienten. In der orthopädischen Chirurgie: Bolusdosen 12 Stunden vor und 12 Stunden nach der Operation. Postoperativ tägliche Einmaldosen. Es wird empfohlen, diese Bolusdosen sowie die postoperativen täglichen Einmaldosen dem Körpergewicht anzupassen (Zieldosis: 38 Anti-Xa IU/kg Körpergewicht). Die Dosis wird am 4. post-operativen Tag um 50% erhöht. Die Behandlung soll über wenigstens 10 Tage fortgesetzt werden, in jedem Fall jedoch solange das Thromboserisiko besteht, wenigstens bis zur Mobilisation des Patienten. Prophylaxe thrombotischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten in der Intensivstation: Es wird empfohlen, die Dosen dem Körpergewicht anzupassen (<= 70 kg 0,4 ml, > 70 kg 0,6 ml). Die Behandlung soll fortgesetzt werden, solange das Thromboserisiko besteht. Therapie thromboembolischer Prozesse: 2 x täglich (im Abstand von 12 Stunden) subkutan in einer dem KG des Patienten angepassten Dosierung. Zieldosis: 86 Anti-Xa IU/kg KG. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 10 Tage. Der Übergang auf eine Antikoagulationstherapie mit oralen Präparaten soll – außer im Falle einer Kontraindikation dagegen – so früh wie möglich begonnen werden. Therapie instabiler Koronargefäßerkrankungen: Nadroparin wird in der Regel 2x täglich (alle 12 Stunden) subkutan gegeben und mit bis zu 325 mg Acetylsalicylsäure pro Tag kombiniert. Eine Initialdosis von 86 IE Anti-Xa/kg sollte in Form einer Bolusinjektion intravenös verabreicht werden. Die anschließenden Gaben erfolgen als subkutane Injektion in einer Dosierung von 86 IE Anti-Xa/kg Körpergewicht. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 Tage; Hämodialyse und Hämofiltration: Nadroparin wird üblicherweise zu Beginn des extrarenalen Eliminationsverfahrens als Einmaldosis in den arteriellen Schenkel des Kreislaufs verabreicht, wobei eine individuelle Optimierung der Dosis je nach Patient und Dialyse- bzw. Hämofiltrationsbedingungen erforderlich ist.	Mittelgradige bis schwere NI (CrCl 50–30 ml/min bzw. unter 30 ml/min) ist mit einer erhöhten Nadroparin – Exposition assoziiert. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien und Blutungen. Die Entscheidung ob eine Dosisreduktion für Patienten mit einer CrCl von 50–30 ml/min angebracht ist, sollte vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren für Blutungen und Thromboembolien getroffen werden. Bei Patienten mit schwerer NI (CrCl unter 30 ml/min), die Nadroparin zur Thromboembolieprophylaxe erhalten, wird nach einer Dosisreduktion von 25–33% eine Nadroparin-Exposition vergleichbar der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht. KI: Schwere NI (CrCl unter 30 ml/min) bei Patienten, die Nadroparin zur Therapie thromboembolischer Prozesse und instabiler Koronargefäßerkrankungen (instabile Angina und Non Q-wave-Infarkt) erhalten.	Über die Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien vor.	Für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion vor der Anwendung zu prüfen.	Die Anwendung von Protaminsulfat sollte nur in schweren Fällen erfolgen.

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
NMH, Niedermolekulare Heparine							
Bemiparin B01AB12 DDD: 2.500 IE	G – frei verschreibbar 2.500 IE 3.500 IE	2.500 IE: Vorbeugung von Thromboembolien bei Patienten, die sich allgemeinen chirurgischen Eingriffen unterziehen. Vorbeugung von Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse. 3.500 IE: Vorbeugung von Thromboembolien bei Patienten, die sich orthopädischen chirurgischen Eingriffen unterziehen. Vorbeugung von Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.	Allgemeinchirurgie mit mäßigem Risiko von venösen Thromboembolien: Am Tag des operativen Eingriffs sind 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Operation 2500 IE Anti-Xa subkutan (sc) zu verabreichen. An den darauf folgenden Tagen sind 2500 IE Anti-Xa sc alle 24 Stunden zu verabreichen. Die prophylaktische Behandlung muss gemäß der Einschätzung des behandelnden Arztes während des Risikozeitraums oder solange durchgeführt werden, bis der Patient seine volle Mobilität wiedererlangt hat. Im Allgemeinen wird es als notwendig angesehen, die vorbeugende Behandlung nach der Operation mindestens 7 – 10 Tage lang fortzuführen, bis das Risiko einer Thromboembolie gesunken ist. Orthopädische Chirurgie mit hohem Risiko von venösen Thromboembolien: Am Tag des operativen Eingriffs sind 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Operation 3500 IE Anti-Xa subkutan zu verabreichen. An den darauf folgenden Tagen sind 3500 IE Anti-Xa sc alle 24 Stunden zu verabreichen. Die prophylaktische Behandlung muss gemäß der Einschätzung des behandelnden Arztes während des Risikozeitraums oder solange durchgeführt werden, bis der Patient seine Mobilität wiedererlangt hat. Im Allgemeinen wird es als notwendig angesehen, die vorbeugende Behandlung nach der Operation mindestens 7 – 10 Tage lang fortzuführen, bis das Risiko einer Thromboembolie gesunken ist. Vorbeugung der Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse: Bei Patienten, die sich wiederholt einer nicht länger als 4 Stunden dauernden Hämodialyse unterziehen und bei denen kein Blutungsrisiko vorliegt, wird der Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse vorgebeugt, indem eine einzelne Bolusinjektion zu Beginn der Dialysesitzung in die arterielle Leitung gegeben wird. Bei Patienten, die weniger als 60 kg wiegen, beträgt die Dosis 2500 IE, während bei Patienten, die schwerer als 60 kg sind, eine Dosis von 3500 IE verabreicht wird.	Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine Dosierungsanpassung von Bemiparin bei dieser Patienten-gruppe empfehlen zu können.	Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine Dosierungsanpassung von Bemiparin bei dieser Patienten-gruppe empfehlen zu können. cave: schwere Funktionsstörungen der Leber sind eine KI;	Keine Dosierungsanpassung erforderlich.	Im Falle von schweren Hämorrhagien ist möglicherweise die Anwendung von Protaminsulfat erforderlich.
	Y – RE1 Wenn mit Therapiealternativen (Packungsgrößen, Wirkstoffstärken) aus dem Grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann. 5.000 IE 7.500 IE 10.000 IE	Therapie manifester tiefer Venenthrombosen während der Akutphase.	Behandlung tiefer Venenthrombosen: Bemiparin Natrium ist 1x täglich subkutan in einer Dosierung von 115 IE Anti-Xa pro kg Körpergewicht zu verabreichen. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 7 ± 2 Tage. Die Tagesdosis entspricht im Allgemeinen – je nach Körpergewicht – den folgenden Dosen bzw. Inhaltsmengen in den Fertigspritzen: < 50 kg: 0,2 ml (5.000 IE Anti-Xa); 50 – 70 kg: 0,3 ml (7.500 IE Anti-Xa); > 70 kg: 0,4 ml (10.000 IE Anti-Xa). Bei Patienten mit mehr als 100 kg Körpergewicht sollte die Dosierung auf Basis von 115 IE Anti-Xa/kg/Tag bei der vorliegenden Konzentration von 25.000 IE/ml errechnet werden. Wenn keine Kontraindikation vorliegt, sollte 3 – 5 Tage nach Beginn der Behandlung mit Bemiparin Natrium mit der Umstellung auf ein orales Antikoagulans begonnen werden, wobei die Dosierung so anzupassen ist, dass der INR-Wert (International Normalized Ratio) im Bereich des 2 – 3-fachen des Kontrollwerts liegt. Die Verabreichung von Bemiparin kann beendet werden, sobald der angeführte INR-Wert erreicht ist. Die orale Antikoagulation sollte mindestens 3 Monate lang fortgeführt werden.	Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine Dosierungsanpassung von Bemiparin bei dieser Patienten-gruppe empfehlen zu können.	Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine Dosierungsanpassung von Bemiparin bei dieser Patienten-gruppe empfehlen zu können. cave: schwere Funktionsstörungen der Leber sind eine KI;	Keine Dosierungsanpassung erforderlich.	Im Falle von schweren Hämorrhagien ist möglicherweise die Anwendung von Protaminsulfat erforderlich.

 Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden
 Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

 Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2
 Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
--	---	------------------	---	---------------------------------	---------------------------------	--	---------

Unfraktioniertes Heparin

i.v. Heparin nicht im EKO

Heparingruppe, andere

Danaparoid 750 IE	Y – RE2 Eine Kostenübernahme ist möglich bei Patienten, die eine parenterale Antikoagulation bei bestehender oder vorangegangener Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) benötigen.	Vorbeugung und Behandlung thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten, die dringend eine parenterale Antikoagulation bei bestehender oder vorangegangener Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) benötigen.	siehe Fachinformation (umfangreiche Dosierungsanweisungen)	relative KI bei schwerer NI	relative KI bei schwerer LI	k. A.	k. A.
B01AB09				Vorsicht bei geringfügig reduzierter Nierenfunktion bei erhöhter Blutungsgefahr	Vorsicht bei geringfügig reduzierter		
DDD: 1.500 IE		Vorbeugung der tiefen Beinvenenthrombose (DVT) und deren Folgezustände, vor allem bei orthopädischen Eingriffen sowie großen Bauch- oder Thoraxoperationen.		Überwachung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma bis zu Erreichen des Steady State	Leberfunktion bei erhöhter Blutungsgefahr		

TFH, Thrombozytenfunktionshemmer

Clopidogrel (EMA) Clopidogrel (AGES) 75 mg	G – IND Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist.	Prävention atherothrombotischer Ereignisse. Clopidogrel ist indiziert bei:	75 mg täglich	Vorsicht! eingeschränkte Erfahrungen	Vorsicht! eingeschränkte Erfahrungen	k. A.	k. A.
B01AC04		- erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.					
DDD: 75 mg		- erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom: - akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit ASS. - akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt. Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern: Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall.					

Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden
Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2
Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
TFH, Thrombozytenfunktionshemmer							
<u>Ticlopidin</u> 250 mg B01AC05 DDD: 500 mg	Y – RE2 Eine Kostenübernahme ist möglich in der Indikation coronare Stentimplantation für die Dauer von bis zu acht Wochen, wenn eine Kontraindikation gegen Acetylsalicylsäure besteht.	- Zustand nach TIA, RIND und thrombotischem Hirninfarkt. - Hemmung der Thrombozytenaggregation nach aortocoronaren Bypass-Operationen und bei Hämodialysepatienten mit Shuntkomplikationen. - Prävention akuter und subakuter koronarer Thrombosen nach PTCA mit Stentimplantation. - Zur Verhinderung von bedrohlichen ischämischen Komplikationen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Bei TIA, RIND, Bypass-Operationen und Shuntkomplikationen sollte Ticlopidin unter Beachtung des hämatologischen Risikos jenen Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist.	2x täglich 1 Filmtablette.	Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Urämie geboten.	Da Ticlopidin hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, sollte Ticlopidin bei Patienten mit Erkrankungen der Leber mit besonderer Vorsicht angewandt werden.	Obwohl die Pharmakokinetik von Ticlopidin bei älteren Menschen verändert ist, wird die pharmakologische und therapeutische Wirkung bei einer Tagesdosis von 500 mg Ticlopidin nicht durch das Alter beeinflusst.	Methylprednisolon, Desmopressin
<u>Acetylsalicylsäure</u> 30 mg 50 mg 75 mg 100 mg B01AC06 DDD: 1 Tablette	G – frei verschreibbar	abhängig von Wirkstoffstärke/Arzneispezialität: Zur Verminderung des Herzinfarktrisikos bei Patienten mit Angina pectoris. Zur Rezidivprophylaxe nach Herzinfarkt. Zur Thromboseprophylaxe nach gefäßchirurgischen Eingriffen wie z.B. koronaren Bypassoperationen. Zur Sekundärprophylaxe nach TIA und Apoplexie. Bei akutem Myokardinfarkt. Zur Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko.	zwischen 50 mg (im Einzelfall 30 mg) und 100 mg (300 mg)	KI bei (schweren) NI	KI bei schwerer LI	k. A.	k. A.
<u>Prasugrel</u> 5 mg 10 mg B01AC22 DDD = 10 mg	Y – RE 2 Zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patientinnen mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt oder ST-Strecken-Hebungsinfarkt) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI) für maximal zwölf Monate.	Prasugrel ist in Kombination mit ASS angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, d.h. instabiler Angina pectoris, UA/NSTEMI, STEMI mit primärer oder verzögerter PCI.	Prasugrel sollte mit einer einzelnen 60 mg Aufwärtigkeitsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 1x täglich 10 mg fortgesetzt werden. Patienten, die Prasugrel einnehmen, müssen außerdem täglich ASS (75 mg bis 325 mg) einnehmen. Für Patientinnen mit einem Gewicht <60 kg beträgt die Erhaltungsdosis 5 mg täglich. Für Patientinnen >= 75 Jahre wird Prasugrel nicht empfohlen. Sollte eine Patientin dieser Altersgruppe dennoch mit Prasugrel behandelt werden, soll ebenfalls die Erhaltungsdosis von 5 mg täglich verwendet werden.	nicht erforderlich	KI bei schwerer Leberfunktionsstörung	> 75 keine Behandlung mit Prasugrel empfohlen	k. A.

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden
■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2
■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
TFH, Thrombozytenfunktionshemmer							
<u>Ticagrelor</u> 90 mg B01AC24 DDD: 180 mg	Y – RE1 Zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS, Erhaltungsdosis im Bereich von 75–150 mg pro Tag) bei erwachsenen PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt oder ST-Strecken-Hebungsinfarkt) für maximal 12 Monate.	Ticagrelor gleichzeitig eingenommen mit ASS ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen PatientInnen mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI, und zwar sowohl bei medikamentös behandelten PatientInnen als auch bei PatientInnen, bei denen eine PCI oder eine CABG durchgeführt wurde.	Eine Therapie mit Ticagrelor sollte mit einer einmaligen Initialdosis von 180 mg (zwei 90-mg-Tabletten) begonnen und dann mit 90 mg 2x täglich fortgesetzt werden. PatientInnen, die Ticagrelor einnehmen, sollten ebenfalls täglich ASS einnehmen, sofern keine spezielle Kontraindikation vorliegt. Im Anschluss an eine ASS-Anfangsdosis sollte Ticagrelor mit einer ASS-Erhaltungsdosis im Bereich von 75–150 mg angewendet werden.	nicht erforderlich; bei Dialyse nicht empfohlen;	Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung ist kontraindiziert.	nicht erforderlich	k. A.
<u>Dipyridamol + ASS</u> (200 mg + 25 mg) B01AC30 DDD: k. A.	G – frei verschreibbar	Sekundärprävention des ischämisch bedingten Schlaganfalls und transients ischämischer Attacken.	Erwachsene nehmen 2 x täglich 1 Kapsel, üblicherweise 1 Kapsel morgens und 1 Kapsel abends, mit oder ohne gleichzeitige Mahlzeit.	KI bei schwerer NI	ist bei schwerer LI zu vermeiden	k. A.	Aminophyllin
NOAK, Neue orale Antikoagulantien							
<u>Dabigatran</u> 75 mg 110 mg 150 mg B01AE07 DDD: 220 mg	Y – RE2 Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen PatientInnen nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkseratz 75 mg 110 mg	Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkseratz.	Die empfohlene Dosis von Dabigatran ist 220 mg 1x täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 110 mg. Die Behandlung sollte postoperativ innerhalb von 1–4 Stunden mit 1 Kapsel oral eingeleitet und anschließend mit 2 Kapseln 1x täglich über insgesamt 10 Tage nach elektivem chirurgischen Kniegelenkseratz und 28–35 Tage nach elektivem chirurgischen Hüftgelenkseratz fortgesetzt werden. Für folgende Patientengruppen beträgt die empfohlene Dosis von Dabigatran 150 mg 1x täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg: - Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance, CrCl 30–50 ml/min) - Patienten, die gleichzeitig Verapamil, Amiodaron oder Chinidin erhalten - Patienten >75 Jahren	KI: CrCl <30ml/min, evtl. Dosisreduktion bei mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (siehe auch bestimmte Verwendung)	KI: bei Beeinträchtigung der Leberfunktionsstörung oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt.	siehe „Dosierung“	k. A.

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden
■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2
■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
NOAK, Neue orale Antikoagulantien							
<u>Dabigatran</u> 75 mg 110 mg 150 mg B01AE07 DDD: 220 mg	Y – RE1 Zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patientinnen mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: - Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie - Linksentrikuläre Ejektionsfraktion kleiner 40% - Symptomatische Herzinsuffizienz größer gleich New York Heart Association (NYHA) Klasse 2 - Alter größer gleich 75 Jahre - Alter größer gleich 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Cave Nierenfunktion: Vor dem Beginn einer Behandlung mit Dabigatran ist die Nierenfunktion durch Bestimmung der Kreatinin-Clearance (CrCl) zu überprüfen, um Patientinnen mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (= CrCl kleiner 30 ml/min) von der Behandlung auszuschließen. Während der Behandlung ist die Nierenfunktion in bestimmten klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z.B. Hypovolämie, Dehydratation und Verwendung bestimmter Begleitmedikamente), zu überprüfen. Bei Patientinnen über 75 Jahren oder bei Patientinnen mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist die Nierenfunktion mindestens 1x jährlich zu überprüfen. Dabigatran etexilat eignet sich für eine chef(kontroll) ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6). 110 mg 150 mg	Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patientinnen mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: - Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie - Linksentrikuläre Ejektionsfraktion <40% - Symptomatische Herzinsuffizienz, ≥New York Heart Association (NYHA) Klasse 2 - Alter ≥75 Jahre - Alter ≥65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.	Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren: Die empfohlene Tagesdosis von Dabigatran ist 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg 2x täglich. Die Behandlung sollte langfristig erfolgen. TVT/LE: Die empfohlene Tagesdosis von Dabigatran ist 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg 2x täglich im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans. Die Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abschätzung des Therapienutzens gegenüber dem Blutungsrisiko individuell angepasst werden. Für die folgenden beiden Patientengruppen beträgt die empfohlene Tagesdosis von Dabigatran 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg 2x täglich: - Patientinnen > 80 Jahren - Patientinnen, die gleichzeitig Verapamil erhalten Für die folgenden Gruppen sollte eine Dabigatran-Tagesdosis von 300 mg oder 220 mg auf Grundlage einer individuellen Beurteilung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos gewählt werden: - Patientinnen zwischen 75 und 80 Jahren - Patientinnen mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion - Patientinnen mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux - Sonstige Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko	KI: CrCl <30ml/min, evtl. Dosisreduktion bei mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (siehe auch bestimmte Verwendung)	KI: bei Beeinträchtigung der Leberfunktionsstörung oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt	siehe „Dosierung“	k. A.

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden
■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2
■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
NOAK, Neue orale Antikoagulantien							
<u>Rivaroxaban</u> 10 mg 15 mg 20 mg neu: B01AF01 vormals: B01AX06 DDD: 10 mg	G – IND Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen Patientinnen nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkserersatz 10 mg	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patientinnen nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkserersatzoperationen.	Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkserersatzoperationen Die empfohlene Dosis ist 10 mg Rivaroxaban, 1x täglich eingenommen. Die erste Gabe sollte 6–10 Stunden nach der Operation erfolgen, nachdem die Hämostase eingesetzt hat. Die Dauer der Behandlung hängt vom individuellen venösen thromboembolischen Risiko der Patientin ab, das durch die Art der orthopädischen Operation bestimmt wird. - Bei Patientinnen nach einer größeren Hüftoperation wird eine Behandlungsdauer von 5 Wochen empfohlen. - Bei Patientinnen nach einer größeren Knieoperation wird eine Behandlungsdauer von 2 Wochen empfohlen.	Siehe „Dosierung“. KI: CrCl < 15 ml/min	KI bei Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind.	k. A.	k. A.
	Y – RE1 Zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patientinnen mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: - Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie - Linksentrikuläre Ejektionsfraktion kleiner 40% - Symptomatische Herzinsuffizienz größer gleich New York Heart Association (NYHA) Klasse 2 - Alter ab 75 Jahre - Alter ab 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. 15 mg 20 mg	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patientinnen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien: Die empfohlene Dosis ist 20 mg 1x täglich, was auch der empfohlenen Maximaldosis entspricht. Behandlung von TVT, Behandlung von LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE Die empfohlene Dosis zur Initialbehandlung von akuten TVT oder LE ist 15 mg 2x täglich innerhalb der ersten drei Wochen, gefolgt von 20 mg 1x täglich für die Weiterbehandlung sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE. Bei Patienten mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) werden die folgenden Dosierungen empfohlen: - Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patientinnen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern beträgt die empfohlene Dosis 15 mg 1x täglich. - Zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE: Patientinnen sollten in den ersten 3 Wochen mit 15 mg 2x täglich behandelt werden. Anschließend beträgt die empfohlene Dosierung 20 mg 1x täglich. Eine Dosisreduktion von 20 mg 1x täglich auf 15 mg 1x täglich sollte dann in Erwägung gezogen werden, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko der Patientin höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LE.				

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden
■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2
■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
NOAK, Neue orale Antikoagulantien							
<u>Apixaban</u> 2,5 mg 5 mg B01AF02 DDD: 5 mg	Y – RE1 Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei erwachsenen Patientinnen nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE. 2,5 mg Zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patientinnen mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: - Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion kleiner 40% - Symptomatische Herzinsuffizienz größer gleich New York Heart Association (NYHA) Klasse 2 - Alter ab 75 Jahre - Alter ab 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie Apixaban eignet sich für eine chef(kontroll) ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6). 2,5 mg 5 mg Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen für maximal 6 Monate. 5 mg	Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patientinnen nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patientinnen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter $\geq$ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.	Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patientinnen nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen: Die empfohlene Dosis Apixaban ist 2,5 mg, 2x täglich eingenommen. Die erste Gabe sollte 12–24 Stunden nach der Operation erfolgen. Hüftgelenkersatzoperation: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 32–38 Tage. Kniegelenkersatzoperation: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 10–14 Tage. Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patientinnen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern: Die empfohlene Dosis Apixaban ist 5 mg, 2x täglich eingenommen. Bei Patientinnen mit Vorhofflimmern und mindestens zwei der folgenden Kriterien (Alter $\geq$ 80 Jahre, Körpergewicht $\leq$ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq$ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l) ist die empfohlene Dosis Apixaban 2,5 mg, 2x täglich. Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen. Behandlung einer akuten TVT und LE: initial Apixaban 10 mg 2x täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen, gefolgt von Apixaban 5 mg 2x täglich. Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE: Apixaban 2,5 mg 2x täglich. Wenn eine Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE indiziert ist, sollte mit dieser Dosierung (Apixaban 2,5 mg 2x täglich) erst nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung (mit entweder Apixaban 5 mg 2x täglich oder einem anderen Antikoagulans) begonnen werden.	Bei Patientinnen mit CrCl $<$ 15 ml/min wird Apixaban nicht empfohlen. Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit schwerer (CrCl 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung sollte Apixaban nach elektiven Knie- oder Hüftgelenksoperationen sowie für die Behandlung von TVT/LE und Prophylaxe von rezidivierenden TVT/LE nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patientinnen mit Vorhofflimmern und schwerer (CrCl 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung und/oder mindestens 2 der folgenden Kriterien (Alter $\geq$ 80 Jahre, Körpergewicht $\leq$ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq$ 1,5 mg/dl (133 micromol/l) ist die empfohlene Dosis Apixaban 2,5 mg, 2x täglich.	Apixaban ist bei Patientinnen mit einer Lebererkrankung in Verbindung mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko kontraindiziert. Die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen. Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) kann es mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Bei Patientinnen mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST $>$ 2-Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs) oder mit Gesamt-Bilirubinwerten $\geq$ 1,5-Fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs sollte Apixaban mit Vorsicht angewendet werden.	Bei VTE-Prophylaxe keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit Vorhofflimmern und mindestens 2 der folgenden Kriterien (Alter $\geq$ 80 Jahre, Körpergewicht $\leq$ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq$ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l) ist die empfohlene Dosis Apixaban 2,5 mg, 2x täglich.	k. A.

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden
■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2
■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Wirkstoff (+Stärke(n)), ATC-Code, DDD laut WHO	Erstattungskodex (EKO-Status), Bereich inklusive Verwendung	Anwendungsgebiet	Dosierung (Erhaltungsdosis und Dosisspanne)	Hinweise: Dosisanpassung bei NI	Hinweise: Dosisanpassung bei LI	Hinweise: Dosisanpassung bei höherem Alter	Antidot
Andere							
<u>Fondaparinux</u> 2,5 mg B01AX05 DDD: 2,5 mg	Y – RE1 Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Patienten, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen, wie beispielsweise Hüftfrakturen, Knie- oder Hüftersatzoperationen.	Zur Prophylaxe von VTE bei: - Erwachsenen, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen. - Erwachsenen, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind, wie beispielsweise Patienten, die sich einer abdominalen Krebsoperation unterziehen müssen. - erwachsenen internistischen Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für VTE und bei Immobilisation wegen einer akuten Erkrankung, wie beispielsweise Herzinsuffizienz und/oder akuter Atemwegserkrankung und/oder akuter infektiöser beziehungsweise entzündlicher Erkrankung. Behandlung von UA/NSTEMI bei Erwachsenen, bei denen ein dringender (< 120 min) invasiver Eingriff (PCI) nicht angezeigt ist. Behandlung STEMI bei Erwachsenen, die mit Thrombolytika behandelt werden oder die initial keine andere Form einer Reperfusionstherapie erhalten. Therapie akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombosen der unteren Extremitäten ohne begleitende tiefe Venenthrombose bei Erwachsenen.	Patientinnen, die sich größeren orthopädischen oder abdominalen Eingriffen unterziehen: Die empfohlene Dosierung von Fondaparinux beträgt 1x täglich 2,5 mg, appliziert als subkutane Injektion bei postoperativem Beginn. Die Anfangsdosis sollte 6 Stunden nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs angewendet werden, wenn die Hämostase eingesetzt hat. Die Behandlung sollte solange fortgesetzt werden, bis das Risiko venöser Thromboembolien verringert ist, normalerweise bis zur vollständigen Mobilisation der Patientin, mindestens aber für 5–9 Tage nach der Operation. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei Patientinnen nach Hüftfraktur-Operation das Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien über den Tag 9 hinaus besteht. Bei diesen Patientinnen soll eine verlängerte Prophylaxe mit Fondaparinux über weitere 24 Tage angestrebt werden.	Dosisreduktion auf 1,5 mg 1x täglich bei Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min; Kontraindikation bei Kreatinin-Clearance < 20 ml/min;	Vorsicht bei schwerer Leberfunktionsstörung	Fondaparinux darf bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.	k. A.

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, wirkstoffgleiche Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Grünen (G) Bereich des EKO angeführt, keine wirkstoffgleichen Nachfolgeprodukte vorhanden

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE2

■ Wirkstoff im Gelben (Y) Bereich des EKO angeführt, RE1

Anhang 2:

Methodik der Leitlinienrecherche

Hauptziel medizinischer Leitlinien ist es, unter Berücksichtigung der vorhandenen Ressourcen gute klinische Praxis zu fördern und zu unterstützen und die Öffentlichkeit darüber zu informieren. In einer Empfehlung des Europarates 2001 zur Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis⁴⁶⁾ sollen verfügbare evidenzbasierte Leitlinien für die zu erarbeitende Leitlinie berücksichtigt werden und deren Empfehlungen adaptiert werden, um zeitraubende wissenschaftliche Arbeiten nicht zu wiederholen. Dementsprechend werden aufbereitete Evidenzdarlegungen aus internationalen Leitlinien den Arznei & Vernunft Leitlinien zugrunde gelegt. Anforderungen an diese Leitlinien sind ihre Aktualität, die Unabhängigkeit in der Erstellung sowie Angaben zum Grad der präsentierten Evidenz und der Stärke der Empfehlungen.

Leitliniensuche

Die systematische Leitlinien-Recherche erfolgte in der Datenbank PubMed, ergänzend wurde in den Datenbanken des Guidelines International Network, der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) gesucht. Eingeschlossen wurden Leitlinien in englischer und deutscher Sprache, die in den Jahren 2011 und 2012 publiziert wurden.

Auswahl der Leitlinien

Von der Expertengruppe wurden die Leitlinien, die als Quell-Leitlinien für das jeweilige Kapitel dienen, durch Konsensentscheidung ausgewählt. Inhaltliche Grundlage der Empfehlungen sind nachstehend genannte Quell-Leitlinien.

Kapitel 1: Vorhofflimmern

- 1) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.⁴⁷⁾

Kapitel 2: Koronare Herzkrankheit

- 1) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology⁷⁴⁾
- 2) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation⁴⁹⁾
- 3) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation⁵⁰⁾
- 4) 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)⁷³⁾
- 5) American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis⁴⁸⁾

Kapitel 3: Herzklappen Erkrankung

- 1) American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis⁵¹⁾
- 2) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)⁵²⁾

Kapitel 4: Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

- 1) American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis⁵³⁾

Anhang 2:

Methodik der Leitlinienrecherche

2) ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases ⁵⁴⁾

3) 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline) ⁵⁵⁾

4) TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. Int Angiol. 2007 Jun;26(2):81-157 ⁷⁾

Kapitel 4.4: Anti thrombotische Therapie bei cerebraler arterieller Verschlusskrankheit (CAVK)

- 1) ASA/ACCF/AHA Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. ⁵⁶⁾
- 2) American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis ⁵³⁾

Kapitel 5: Ischämischer Schlaganfall und TIA

- 1) American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis ⁵⁷⁾
- 2) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie ⁵⁸⁾
- 3) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association ⁵⁹⁾

Kapitel 6: Peri-/postoperativ Prophylaxe

Kapitel 6.1: VTE Prävention bei nicht orthopädischer Chirurgie

- 1) American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. ⁶⁰⁾

Kapitel 6.2: VTE Prophylaxe in der orthopädischen Chirurgie

- 1) American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis ⁶¹⁾

2) American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis ⁶²⁾

Kapitel 6.3: Prävention der venösen Thromboembolie bei nicht chirurgischen PatientInnen

- 1) American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis ⁶³⁾

Kapitel 7: Venöse Thrombosen, venöse

Thromboembolien, pulmonale Embolien inkl. Schwangerschaft

- 1) American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis ⁶⁴⁾
- 2) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism ¹⁹⁾

Kapitel 7.6: Antikoagulation in der Schwangerschaft

- 1) American College of Chest Physicians. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy ⁶⁵⁾

Kapitel 8: Monitoring/Selbstmanagement antithrombotischer Therapien

- 1) American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis ⁶⁶⁾
- 2) American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. ⁶⁷⁾
- 3) The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines ⁶⁸⁾

Kapitel 9: Perioperatives Bridging und Management bei Überdosierung

- 1) American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis ⁶⁹⁾

Anhang 2:

Methodik der Leitlinienrecherche

Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die Evidenz- und Empfehlungsgrade, die den Quell-Leitlinien entnommen wurden, wurden nicht verändert. Da in Leitlinien unterschiedliche Bewertungssysteme für Evidenz- und Empfehlungsstärke verwendet werden, werden diese gesondert dargestellt.

Evidenzbewertung und Empfehlungsgrade der American College Chest Physician⁷⁰⁾ Beurteilung der Studienqualität, der Evidenz und der Stärke der Empfehlungen basiert auf der Methodik der **GRADE** (**G**radings of **R**ecommendations **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation) working group⁷¹⁾.

Strength of the Recommendations Grading System (ACCP Guidelines)

GRADE of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting	Evidence Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Strong recommendation, low- or very-low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or randomized controlled trials, with serious flaws or indirect evidence.	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden.	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.	The best action may differ depending on circumstances or patient or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Anhang 2:

Methodik der Leitlinienrecherche

Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden.	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies.	Best action may differ depending on circumstances or patient or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low- or very-low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced.	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or randomized controlled trials, with serious flaws or indirect evidence.	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Nach Guyatt GH et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines

Anhang 2:

Methodik der Leitlinienrecherche

Evidenzbewertung und Empfehlungsgrade der European Society of Cardiology (ESC) ⁷²⁾

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Level of Evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of Evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of Evidence C	Consensus of opinion of the experts and/ or small studies, retrospective studies, registries.

Anhang 2:

Methodik der Leitlinienrecherche

Evidenzbewertung und Empfehlungsgrade der Canadian Cardiovascular Society (CCS) Guidelines⁶⁸⁾

Class of Recommendation		Level of Evidence	
I:	Evidence and/or general agreement that a given diagnostic procedure/treatment is beneficial, useful, and effective	A:	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
IIa:	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the treatment with the weight of evidence in favour	B:	Data derived from a single randomized clinical trial or large nonrandomized studies
IIb:	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the treatment with the usefulness/efficacy less well established	C:	Consensus of opinion by experts and/or small studies, retrospective studies, and registries
III:	Evidence that the treatment is not useful and in some cases may be harmful		

Grading system used in the preparation of the Canadian Cardiovascular Society antiplatelet consensus statement

Anhang 2: Methodik der Leitlinienrecherche

Evidenzbewertung und Empfehlungsgrade der American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/American Stroke Association^{55, 59)}

ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT

SIZE OF TREATMENT EFFECT

	CLASS I Benefit >>> Risk Procedure/Treatment SHOULD be performed	CLASS IIa Benefit >>> Risk Additional studies with focused objectives needed IT IS REASONABLE to perform procedure/ administer treatment	CLASS IIb Benefit ≥ Risk Additional studies with broad objectives needed, additional registry data would be helpful Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III No Benefit Or CLASS III Harm
LEVEL A				
Multiple populations evaluated	Recommendation that procedure or treatment is useful/ effective	Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/ effective	Recommendation's usefulness/efficacy less well established	Recommendation that procedure or treatment is not useful/ effective and may be harmful
Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	Sufficient evidence from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	Some conflicting evidence from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	Greater conflicting evidence from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	Sufficient evidence from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
LEVEL B				
Limited populations evaluated	Recommendation that procedure or treatment is useful/ effective	Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/ effective	Recommendation's usefulness/efficacy less well established	Recommendation that procedure or treatment is not useful/ effective and may be harmful
Data derived from a single randomized clinical trial or non-randomized studies	Evidence from single randomized clinical trial or non-randomized studies	Some conflicting evidence from single randomized clinical trial or nonrandomized studies	Greater conflicting evidence from single randomized clinical trial or nonrandomized studies	Evidence from single randomized clinical trial or nonrandomized studies
LEVEL C				
Very limited populations evaluated	Recommendation that procedure or treatment is useful/ effective	Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/ effective	Recommendation's usefulness/efficacy less well established	Recommendation that procedure or treatment is not useful/ effective and may be harmful
Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	Only expert opinion, case studies, or standard of care	Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care	Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care	Only expert opinion, case studies, or standard of care

Anhang 2:

Methodik der Leitlinienrecherche

Evidenzbewertung und Empfehlungsgrade der Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie⁵⁸⁾

Evidenzgraduierung von Studien zu therapeutischen Interventionen

Ia	Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
Ib	Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie oder 1 Metaanalyse von weniger als 3 RCT
IIa	Evidenz aus mindestens einer methodisch guten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aus mindestens einer methodisch guten „quasi experimentellen“ deskriptiven Studie
III	Evidenz aus methodisch guten, nicht experimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung

Empfehlungsgrade

A	„Soll“ Empfehlung: Zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib)
B	„Sollte“ Empfehlung: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt
C	„Kann“ Empfehlung: Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.
GCP	„Good Clinical Practice“ (auch „Klinischer Konsenspunkt“, KKP): Empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard in der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist.

- ¹⁾ Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
- ²⁾ Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2011 Jul;9 Suppl 1:344-51.
- ³⁾ Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100
- ⁴⁾ Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012 Aug 1;110(3):453-60.
- ⁵⁾ Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, Molfese M, Mihalcsik L, Mantovani P, Sirbu V, Bass TA, Della Rovere F, Gavazzi A, Angiolillo DJ. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol*. 2008 Dec 15;102(12):1618-23
- ⁶⁾ Mérie C, Køber L, Skov Olsen P, Andersson C, Gislason G, Skov Jensen J, Torp-Pedersen C. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA*. 2012 Nov 28;308(20):2118-25.
- ⁷⁾ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Rutherford RB; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2007 Jun;26(2):81-157.
- ⁸⁾ Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, Frankel MR, Howlett-Smith H, Hertzberg VS, Chaturvedi S, Levine SR, Stern BJ, Benesch CG, Jovin TG, Sila CA, Romano JG; Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1275-8
- ⁹⁾ Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):993-1003. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):93
- ¹⁰⁾ Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):493-503
- ¹¹⁾ Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):991-9
- ¹²⁾ Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1083-91
- ¹³⁾ Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1092-100
- ¹⁴⁾ Gillespie W, Murray D, Gregg PJ, Warwick D. Risks and benefits of prophylaxis against venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 May;82(4):475-9
- ¹⁵⁾ Pabinger I, Eichinger S, Minar E, Niessner H. [Austrian Guidelines for Prophylaxis of Venous Thromboembolism]. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(23-24):739-46.

- 16) S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Version vom 18. März 2009 mit eingearbeitetem Addendum vom 08. Mai 2010 zu den neuen Faktor Xa -und Thrombininhibitoren Rivaroxaban und Dabigatranetexilat. Registernummer 003-001. Stand: 01.05.2010 (in Überarbeitung), Gültigkeit abgelaufen http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010-abgelaufen.pdf aufgesucht am 30.7.2015
- 17) Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005 May;257(5):399-414
- 18) Singh S, Haut ER, Brotman DJ, Sharma R, Chelladurai Y, Shermock KM, Kebede S, Stevens KA, Prakasa KR, Shihab HM, Akande TO, Zeidan AM, Garcia LJ, Segal JB. Pharmacologic and Mechanical Prophylaxis of Venous Thromboembolism Among Special Populations [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 May. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148555/>
- 19) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k
- 20) Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2000;160 (2): 191 -196
- 21) Schaefer C , Hannemann D , Meister R , et al . Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multicentre prospective study. *Thromb Haemost*. 2006;95 (6): 949-957
- 22) Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4)
- 23) Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, Vertrees JE, Shih MC, Holodniy M, Lavori P; THINRS Executive Committee and Site Investigators. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1608-20.
- 24) *arznei-telegramm*® 2011; Jg. 42, Nr. 2: 20-21
- 25) Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, Borzak S, Held AC, Spencer F, Voyce SJ, Jesse R, Hendel R, Ma Y, Hurley T, Hebert J. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. *Am Heart J*. 1999 Jan;137(1):59-71.
- 26) Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved Anticoagulation with a Weight-Adjusted Heparin Nomogram in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Randomized Trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2(3):245-249.
- 27) Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a „standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81.
- 28) Bara L, Leizorovicz A, Picolet H, Samama M. Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post-surgical patients treated with either Logiparin (LMWH) or unfractionated heparin. Post-surgery Logiparin Study Group. *Thromb Res*. 1992 Mar 1;65(4-5):641-50.
- 29) Walenga JM, Hoppensteadt D, Fareed J. Laboratory monitoring of the clinical effects of low molecular weight heparins. *Thromb Res Suppl*. 1991;14:49-62.

- ³⁰⁾ Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, Casara D, Ruol A, ten Cate JW. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1992; 339:441-5
- ³¹⁾ Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;144:673-84
- ³²⁾ Halbmayer WM, Weigel G, Quehenberger P, Tomasits J, Haushofer AC, Aspöck G, Loacker L, Schnapka-Koepf M, Goebel G, Griesmacher A. Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(9):1601-5.
- ³³⁾ Halbmayer WM. Wichtige Punkte für den Umgang mit dem neuen oralen Antikoagulant Rivaroxaban aus Sicht des Labormediziners: Nachweis und Interferenz mit gebräuchlichen Gerinnungstests. *J Kardiologie* 2012;19:27-32
- ³⁴⁾ Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *For. J Thromb Haemost* 2010; 8: 621-6.
- ³⁵⁾ Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *Against. J Thromb Haemost* 2010; 8: 627-30
- ³⁶⁾ Spannagl M, Bauersachs R, Debus ES, Gawaz M, Gerlach H, Haas S, Hach-Wunderle V, Lindhoff-Last E, Riess H, Schellong S, Schinzel H, Bode C. Dabigatran therapy – Perioperative management and interpretation of coagulation tests. *Hamostaseologie* 2012; 32:294-305.
- ³⁷⁾ Koscielny J, Beyer-Westendorf J, von Heymann C, Braun J, Klamroth R, Lindhoff-Last E, Tiede A, Spannagl M. Risk of bleeding and haemorrhagic complication with rivaroxaban – Perioperative management of haemostasis. *Hamostaseologie*. 2012 ;32: 287-93
- ³⁸⁾ <http://www.oeglmkc.at/oak/index.html> aufgesucht am 17.1.2013
- ³⁹⁾ www.oequasta.at aufgesucht am 17.1.2013
- ⁴⁰⁾ Lordkipanidzé M. Advances in monitoring of aspirin therapy. *Platelets*. 2012;23(7):526-36.
- Cattaneo M. The clinical relevance of response variability to antiplatelet therapy *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:70-5
- ⁴¹⁾ Harrison P. Advances in the monitoring of anti-P2Y₁₂ therapy. *Platelets*. 2012;23(7):510-25
- ⁴²⁾ Sharma RK, Voelker DJ, Sharma R, Reddy HK, Dod H, Marsh JD. Evolving role of platelet function testing in coronary artery interventions. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:65-75
- ⁴³⁾ Cattaneo M. The clinical relevance of response variability to antiplatelet therapy *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:70-5
- ⁴⁴⁾ Sibbing D, Byrne RA, Kastrati A. Role of platelet function testing in clinical practice: Current concepts and future perspectives. *Curr Drug Targets* 2011;12:1836-47
- ⁴⁵⁾ Watzke H, Metzler H, Weltermann A, Marschang P, Brodmann M, Lang W, Pabinger-Fasching I, Mahla E, Kozek-Langenecker S, Guschmann M, Huber K. [Periprocedural management of vitamin K antagonist's with low molecular weight heparins during invasive procedures-Consensus of experts]. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 Jul;125(13-14):412-20
- ⁴⁶⁾ <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-entwicklung/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethd.pdf> aufgesucht am 11.1.2013
- ⁴⁷⁾ Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blömsström-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbüchel H, Heldal M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrikakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Ruffen FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the

- management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47.
- ⁴⁸⁾ Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA; American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e637S-68S. Erratum in: *Chest*. 2012 Apr;141(4):1129.
- ⁴⁹⁾ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
- ⁵⁰⁾ Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsström-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van der Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
- ⁵¹⁾ Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S.
- ⁵²⁾ Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451-96.
- ⁵³⁾ Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, Akl EA, Olav Vandvik P, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e669S-90S.
- ⁵⁴⁾ European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis

- and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2851-906.
- ⁵⁵⁾ Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients with Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 1;58(19):2020-45.
- ⁵⁶⁾ Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIlff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):1002-44.
- ⁵⁷⁾ Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman S, Vandvik PO, Spencer FA, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Akl EA; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e601S-36S.
- ⁵⁸⁾ Diener HC et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN. 5. Auflage 2012 Georg Thieme Verlag. Kapitel: Sekundärprävention des Schlaganfalls
- ⁵⁹⁾ Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):227-76.
- ⁶⁰⁾ Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S-77S.
- ⁶¹⁾ Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S
- ⁶²⁾ Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

- Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-50S. doi: 10.1378/chest.11-2298. Erratum in: *Chest*. 2012 Apr;141(4):1129.
- ⁶³⁾ Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S.
- ⁶⁴⁾ Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
- ⁶⁵⁾ Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S.
- ⁶⁶⁾ Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH; American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-84S.
- ⁶⁷⁾ Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S.
- ⁶⁸⁾ Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, Kraw ME, Lindsay TF, Love MP, Pannu N, Rabasa-Lhoret R, Shuaib A, Teal P, Thérioux P, Turpie AG, Welsh RC, Tanguay JF; Canadian Cardiovascular Society. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2011 May-Jun;27 Suppl A:S1-59.
- ⁶⁹⁾ Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-50S. doi: 10.1378/chest.11-2298. Erratum in: *Chest*. 2012 Apr;141(4):1129.
- ⁷⁰⁾ Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, Crowther M, Vandvik PO, Eikelboom JW, McDonagh MS, Lewis SZ, Gutterman DD, Cook DJ, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):53S-70S.
- ⁷¹⁾ <http://www.gradeworkinggroup.org> aufgesucht am 11.1.2013
- ⁷²⁾ Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology (ESC). Recommendations for Guidelines Production. A document for Task Force Members responsible for the production and Updating of ESC Guidelines http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/about/ESC_Guidelines_for_Guidelines_Update_2012_for_web.pdf aufgesucht am 30.7.2015
- ⁷³⁾ Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP,

- Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A; Authors/ Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1;35(37):2541-619
- ⁷⁴⁾ Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003
- ⁷⁵⁾ Pabinger I, Lang W, Roithinger FX, Weidinger F, Eichinger-Hasenauer S, Glehr R, Halbmayer WM, Haring HP, Jilma B, Korninger HC, Kozek-Langenecker S, Kyrle P, Watzke H, Welfertmann A, Willeit J, Huber K; Österreichische Kardiologische Gesellschaft (ÖKG); Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO); Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF); Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM); Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI); Österreichische Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (ÖGAM). [Consensus statement: Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation in special consideration of the new direct oral anticoagulants]. *Wien Klein Wochenschr*. 2014 Dec;126(23-24):792-808
- ⁷⁶⁾ Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2113-24
- ⁷⁷⁾ Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51

Impressum

Herausgeber und Medieninhaber

Arznei und Vernunft

www.arzneiundvernunft.at

Arznei & Vernunft ist eine gemeinsame Initiative von Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Österreichischer Apothekerkammer, Österreichischer Ärztekammer und Pharmig. Ziel der Initiative ist ein vernünftiger Umgang mit Arzneimitteln.

Hauptverband der österreichischen**Sozialversicherungsträger**

Kundmanngasse 21, 1030 Wien

Tel.: +43/1/711 32-0

E-Mail: posteingang.allgemein@hvb.sozvers.at

www.hauptverband.at

Produktion

kraftwerk agentur für neue kommunikation

Auerspergstraße 4, 1010 Wien

Stand

August 2015

Österreichische Apothekerkammer

Spitalgasse 31, 1090 Wien

Tel.: +43/1/404 14-100

E-Mail: info@apotheker.or.at

www.apotheker.or.at

Österreichische Ärztekammer

Weihburggasse 10-12, 1010 Wien

Tel.: +43/1/514 06-3000

E-Mail: post@aerztekammer.at

www.aerztekammer.at

Pharmig, Verband der**pharmazeutischen Industrie Österreichs**

Garnisongasse 4/1/6, 1090 Wien

Tel.: +43/1/40 60 290-0

E-Mail: office@pharmig.at

www.pharmig.at